

6<sup>èmes</sup> Journées d'Hiver de Biologie Hospitalière  
La Plagne, 14-21 Mars 2009

# LE CANNABIS

## Où en est-on en 2009 ?

Elodie SAUSSEREAU, Christian LACROIX, Jean-Pierre GOULLE

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Cliniques

Groupe Hospitalier du Havre



# INTRODUCTION



# INTRODUCTION

- Herbe : feuilles et fleurs → « marijuana »
- Résine : sécrétions compressées de la plante → « hashish »
- Huile
  - ↩ Variété de puissances et de produits de cannabis +++

# INTRODUCTION

## HERBE

➤ **Sinsemilla** : « sans graines »

- cannabis haute qualité/puissante
- fleurs non fertilisées de plante ♀
- culture intérieur hydroponique

# INTRODUCTION

## RESINE

- « trichomes » → sève résineuse
- collectée fraîche ou après séchage
- résine séchée → chauffée ou pressée
- couleur sable à noir
- consistance « pâte à modeler » ;  
à cassante et poudreuse

# INTRODUCTION

## COMPOSANTS PSYCHOACTIFS

- > 400 composés chimiques
- majorité effets psychoactifs →  $\Delta^9$ -THC
- $\Delta^9$ -THC synthétisé chimiquement =  
**dronabinol**
- **cannabidiol** : précurseur biosynthétique  
du THC → myorelaxant, antipsychotique ?

# INTRODUCTION

## PUISSANCE

- « Sinsemilla »
- croisements
- nettoyage + sélectif de l'herbe
- connaissance / processus maturation, curage et stockage
- amélioration techniques de culture

# INTRODUCTION

## PUISSANCE

MAIS coût +++

➤ marché de produit de faible

puissance reste solide

➤ ↗ puissance potentielle

≠ ↗ puissance moyenne consommée

# INTRODUCTION

## PUISSANCE

Approvisionnement en THC puissant ↗  
mais // persistance demande THC qualité  
inf.



- ↘ perception du risque associé au  
THC
- ↗ risque intox. aigüe/ novices

# INTRODUCTION

## PUISSANCE (OEDT)

---

	Echantillons	Minimum	Maximum	Mean	Mode
<b>Résine</b> (% THC)	471	< 0,2	53	10	7
<b>Herbe</b> (% THC)	98	< 0,2	36	8	4

---

# INTRODUCTION

## PRIX (OEDT)

---

	2005	2006	2007
<b>Résine</b>	5	4	6
(euros/g)			
<b>Herbe</b>	6	5	7
(euros/g)			

---

# TOXICOCINETIQUE

- inhalation → 15 - 50% THC absorbé
- pic plasmatique  $\approx$  10 mn
- dépend teneur en THC
- $\Delta^9$ -THC lipophile +++
  - tissus riche en lipides (cerveau +++)
  - fixation tissulaire → ↘ [THC]<sub>sang</sub>

# TOXICOCINETIQUE

- vitesse élimination variable
- $T_{1/2}$  : 20 - 57 h  $\longrightarrow$  3 - 13 j
- dose, conso isolée ou régulière, adiposité
- métabolisme : 11-OH- $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^9$ -THC-COOH
- élimination intestinale, rénale, sudorale

# TOXICOCINETIQUE

- lipophilie, cycle entéro-hépatique, réabsorption rénale
  - persistance effets psychoactifs  
45 - 150 mn
- usage régulier + élimination lente
  - accumulation  $\Delta^9$ -THC (cerveau +++)

# EFFETS DU CANNABIS

## Intoxication aiguë

- excitation, euphorie, relaxation
- exaltation sensorielle et affective,
- perturbation/notions temps et espace
- sédation
- mémoire immédiate

# EFFETS DU CANNABIS

## Intoxication aiguë : dose ++

- tachycardie
- injection conjonctivale
- troubles vision
- sécheresse buccale
- hypotension

# EFFETS DU CANNABIS

## Intoxication aiguë : dose ++

### ➤ affaiblissement

- mémoire court terme
- attention
- habileté motrice
- temps réaction

# EFFETS DU CANNABIS

## Intoxication aiguë : dose ++

### ➤ réactions dysphoriques

- distorsions sensorielles
- hallucinations, paranoïa
- panique

→ dose

→ sujet naïf, anxieux, psycho. vulnérable

# EFFETS DU CANNABIS

## Intoxication chronique

- conjonctivite
- troubles mémoire, cognitifs
- crises d'angoisse
- altérations fonction reproduction, syst.  
respiratoire
- **psychose, syndrome amotivationnel**

# EPIDEMIOLOGIE



# Niveaux d'usage et profils des usagers en France (2005)

- Drogue illicite la plus consommée et disponible
- 15 - 64 ans
  - expérimentation : 30,6 %
  - proposition : 43,1 %
  - $\approx 9$  % conso / 12 mois

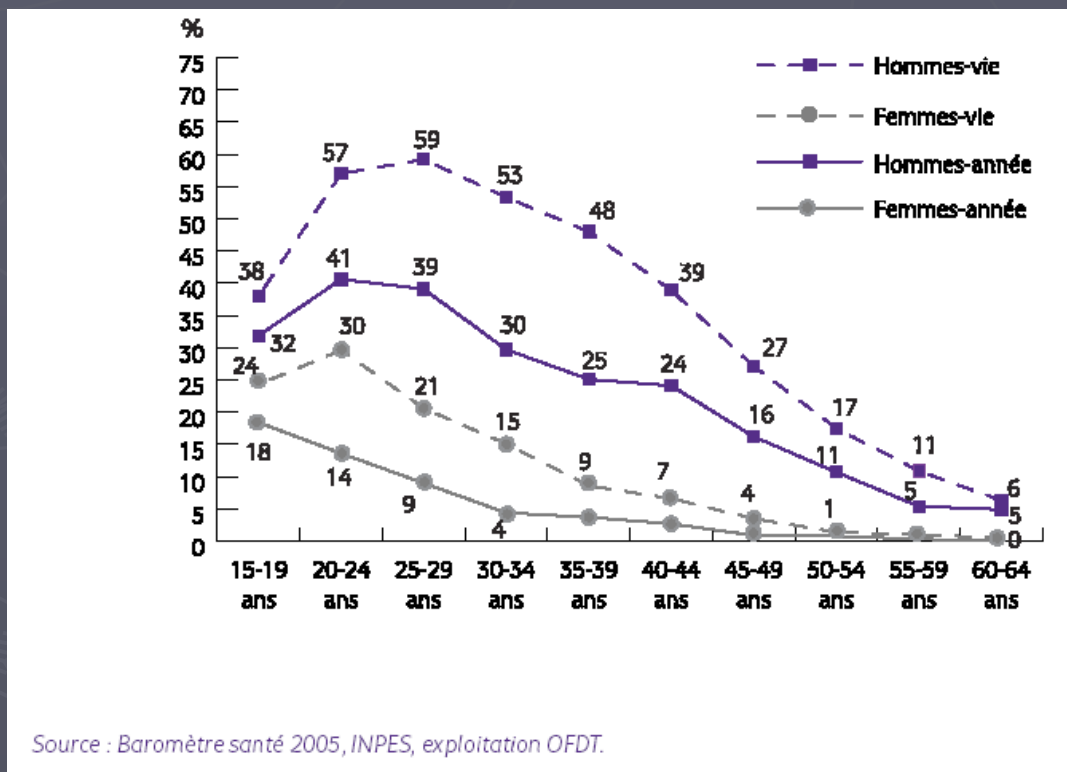
## Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France parmi les 15 - 75 ans (2005)

	Alcool	Tabac	Méd. Psych.	Cannabis	Héroïne	Cocaïne	Ecstasy
Expérimentateurs	42,5 M	34,8 M	15,1 M	12,4 M	350000	1,1 M	900000
dont actuels	39,4 M	14,9 M	8,7 M	3,9 M	*	250000	200000
dont réguliers	9,7 M	11,8 M	*	1,2 M	*	*	*
dont quotidiens	6,4 M	11,8 M	*	550000	*	*	*

- données non disponibles
- expérimentation :  $\geq 1$  fois/vie
- usage actuel :  $\geq 1$  fois/année
- usage régulier : alcool  $\geq 3$  fois/sem ; tabac quotidien ; cannabis  $\geq 10$  fois / mois

# Les usages du cannabis en population adulte

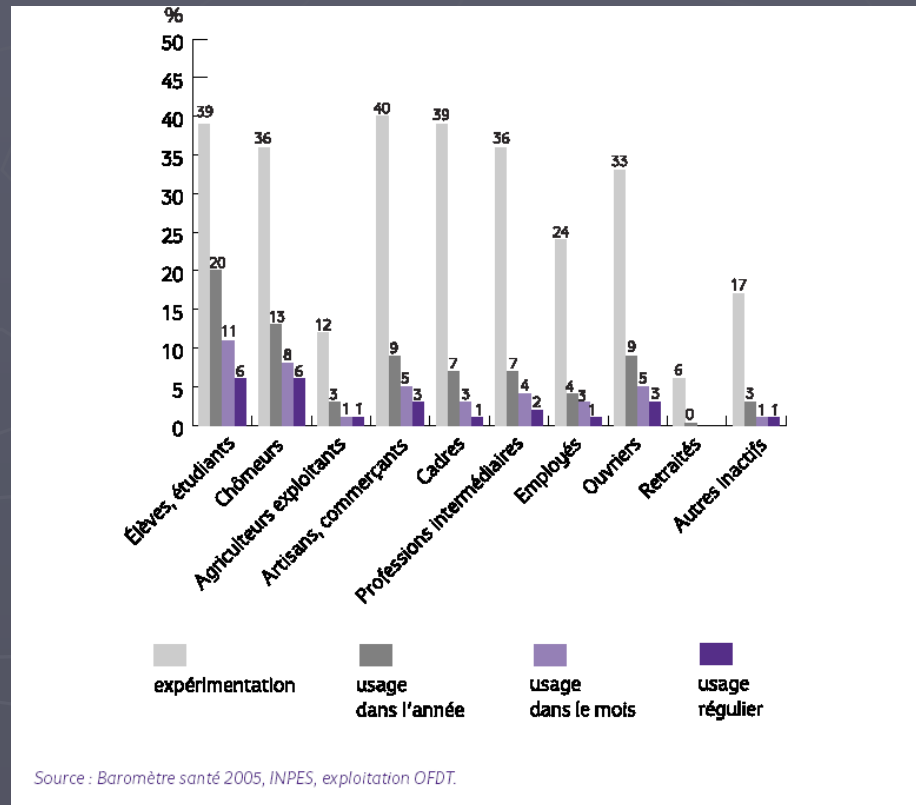
## ➤ Clivages par sexe et par âge



Usages de cannabis au cours de la vie et de l'année,  
par sexe et par âge en 2005 (%)

# Les usages du cannabis en population adulte

## ➤ Disparités suivant le statut d'activité



Usages de cannabis suivant le statut scolaire et professionnel parmi les 15 - 64 ans en 2005 (%)

# Les usages du cannabis en population adulte

## ➤ Les plus diplômés moins souvent consommateurs réguliers

✓ BAC : facteur d'expérimentation, usage/année ou mois MAIS ↘ usage régulier

✓ diplôme enseignement sup. : proportion d'usagers réguliers ↘ 30 %

 perception dangers ; attention/santé ?

# Les usages du cannabis en population adulte

## ➤ Faibles différences entre les catégories d'actifs occupés

- expérimentation : SUR CONSO cadres, artisans, commerçants
- usage récent : SOUS CONSO agriculteurs, employés
- usage régulier : SOUS CONSO cadres

# Les usages du cannabis à l'adolescence

## ➤ Garçons nettement surconsommateurs

En 2005 → 17 ans

	%	Sexe Ratio
• <u>expérimentation</u>	49,5	1,2
• <u>usage récent</u>	27,9	1,5
• <u>usage régulier</u>	10,8	2,4
• <u>usage quotidien</u>	5,2	2,5

# Les usages du cannabis à l'adolescence

## ➤ Expérimentation précoce

➔ 1<sup>er</sup> joint  $\approx$  15 ans

Age	%
13 ans	12,8
15 ans	58,4
16 ans	90,3

# Les usages du cannabis à l'adolescence

## ➤ Usages liés à la sociabilité et moins au milieu social

	Expérimentation	Usage au cours du mois	Usage régulier
Elève, étudiants	47,8	26,0	9,0
Apprentissage, formation alternée	57,1	37,2	18,1
Actif (chômeur ou occupé)	60,1	41,5	27,0

Usages de cannabis suivant le statut scolaire et professionnel à 17 ans en 2005 (%)

# Les usages du cannabis à l'adolescence

## ➤ Usages liés à la sociabilité et moins au milieu social

Sortie (bars, pub...)	Usage au cours du mois	Soirée (amis-chez soi)	Usage au cours du mois
jamais	14,6	jamais	7,8
< 1/mois	19,5	< 1/mois	11,1
1-2/mois	30,2	1-2/mois	23,0
≥ 1/sem	39,8	≥ 1/sem	40,0
≈ quotidienne	44,2	≈ quotidienne	52,3

Usages de cannabis suivant la sociabilité à 17 ans en 2005 (%)

# Les usages du cannabis à l'adolescence

## ➤ Usages liés à la sociabilité et moins au milieu social

---

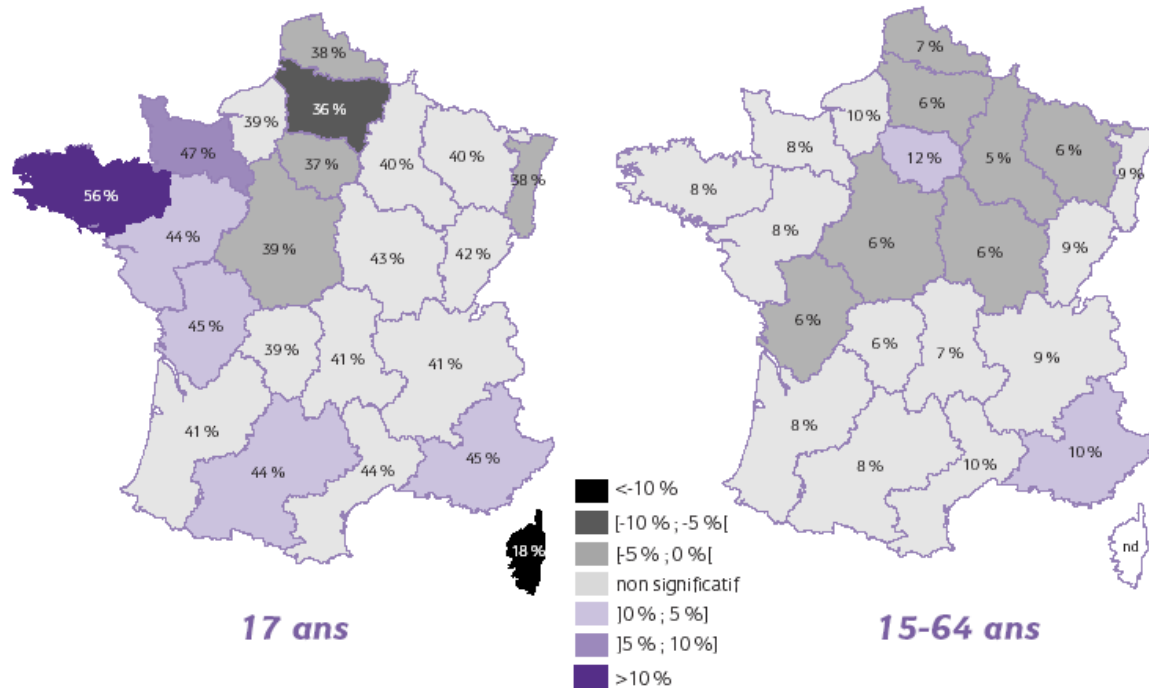
	Expérimentation	Usage au cours du mois
« défavorisé »	43,1	26,1
« modeste »	46,3	26,2
« moyen »	49,5	28,0
« favorisé »	53,5	29,6
« très favorisé »	56,2	31,3

---

Usages de cannabis suivant le milieu social familial déclaré à 17 ans en 2005 (%)

# Géographie des usages

## ➤ Disparités régionales (métropole)



Moyennes nationales : 41,3 % et 8,6 %

nd : non disponible

Les cartes fournissent deux types d'information : les chiffres indiquent la prévalence de l'usage de cannabis dans la région et la présence d'une couleur montre que l'écart avec le reste de la France est significatif (test Chi-2 au seuil de 0,05) ; l'intensité de la couleur traduit l'ampleur de l'écart.

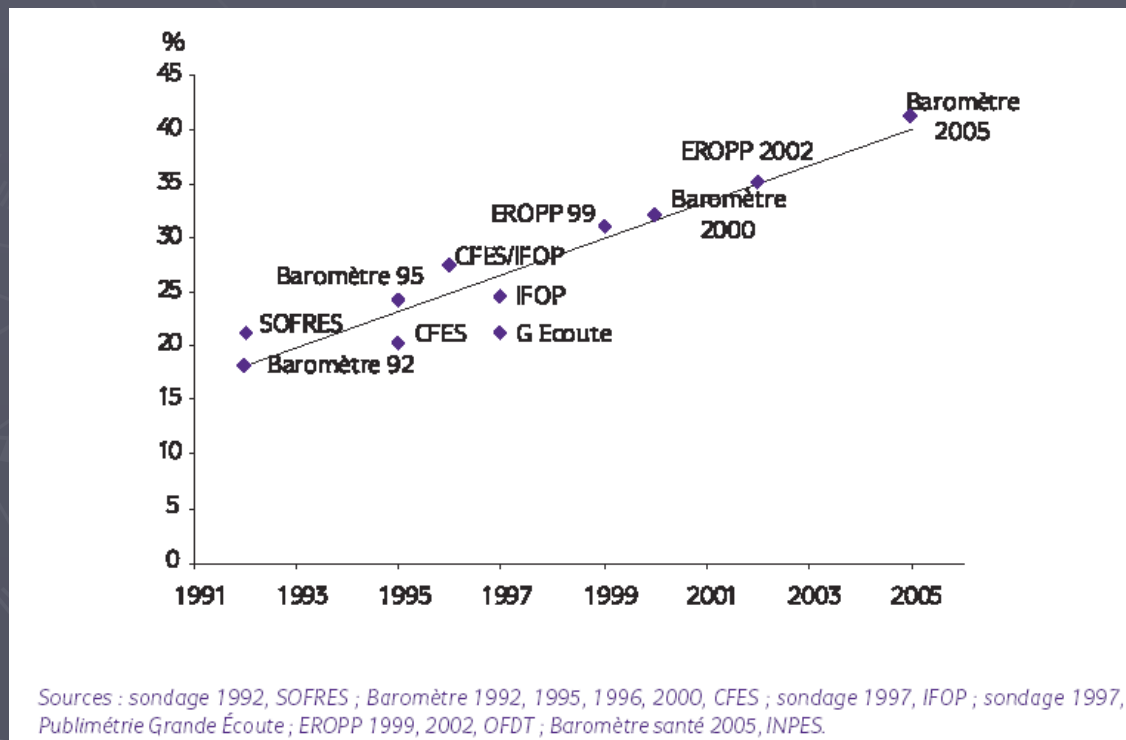
Exemple de lecture : l'usage de cannabis au cours de l'année est de 56 % à 17 ans en Bretagne, soit un écart significatif de plus de 10 % avec la moyenne nationale.

Sources : ESCAPAD 2005, OFDT ; Baromètre santé 2005, INPES, exploitation OFDT.

# Evolution de la consommation sur les 15 dernières années

## ➤ Population adulte : expérimentation

➡ 31% des 18-64 ans en 2005



Expérimentation de cannabis parmi les 18-44 ans (1992-2005)

# Evolution de la consommation sur les 15 dernières années

## ➤ Population adulte : expérimentation

- tendance d'évolution linéaire

⇒ diffusion  $\approx$  continue

- MAIS : 18 - 25 ans

♂ : 61 % en 2002 vs 56% en 2005

♀ : 37% en 2002 vs 39% en 2005

# Evolution de la consommation sur les 15 dernières années

## ➤ Population adulte : usage + fréquent

- Usage/année : ↗ 1992 - 2002

≈ 2002 - 2005 : 8% 18-64 ans

- Usage récent : ≈ 2000 : 5% 18-64

MAIS ↓ 18 - 25 ans depuis 2002

# Evolution de la consommation sur les 15 dernières années

## ➤ Population adulte : usage + fréquent

- usage régulier : ↗ significative 2000 - 2005



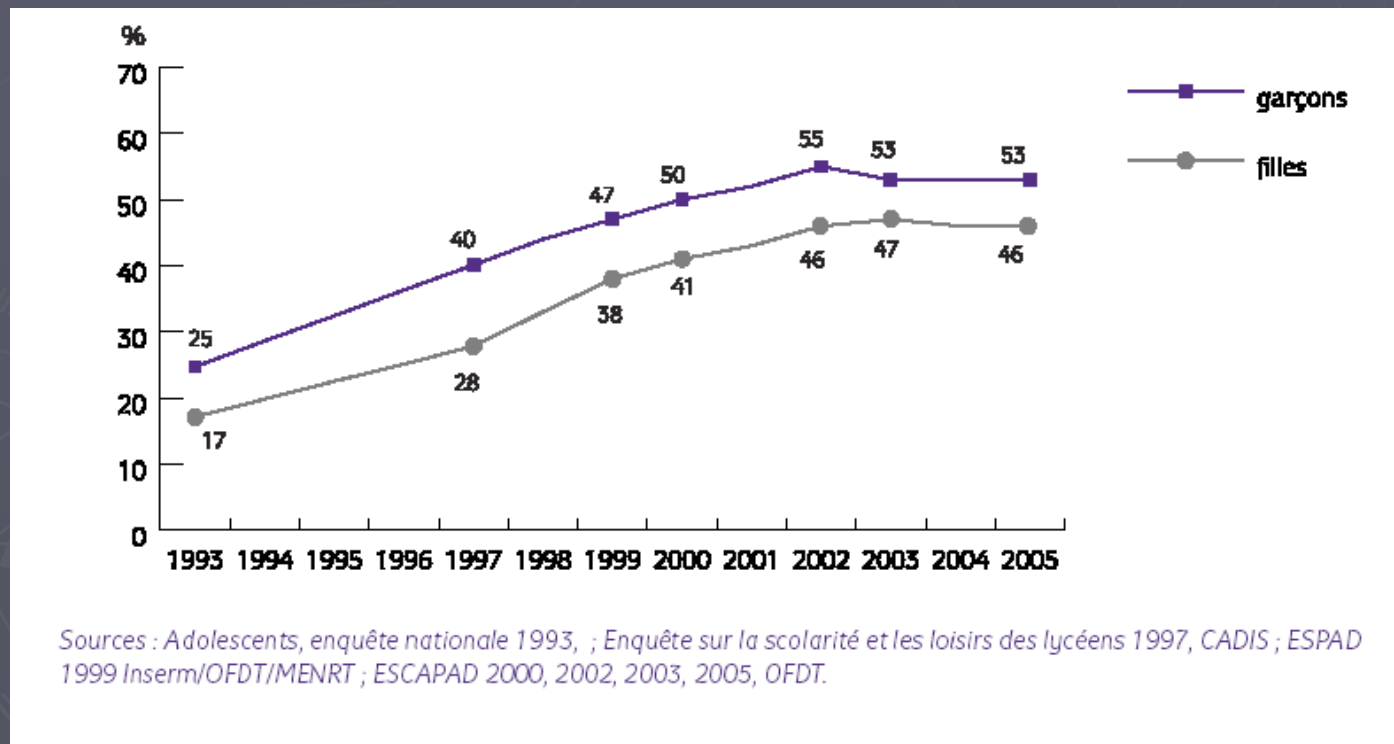
1,7% vs 2,7%

♂ : 2,6% vs 4,2%

♀ : 0,8% vs 1,2%

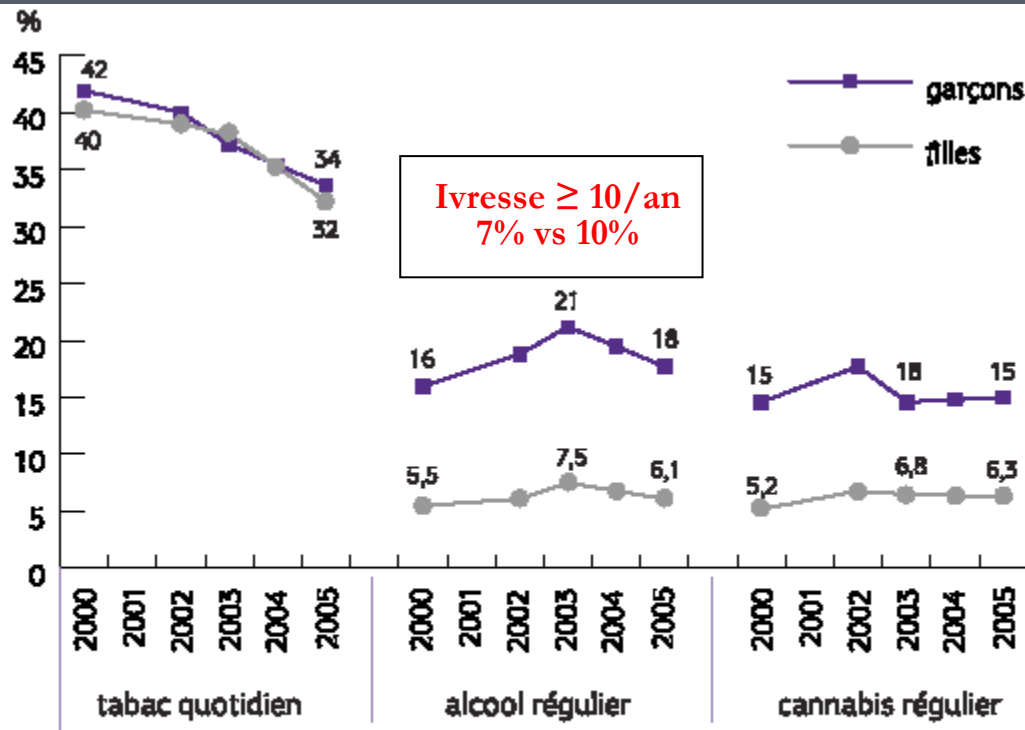
# Evolution de la consommation sur les 15 dernières années

## ➤ Population adolescente : expérimentation



Expérimentation de cannabis par sexe, à 17 ans  
(1993-2005)

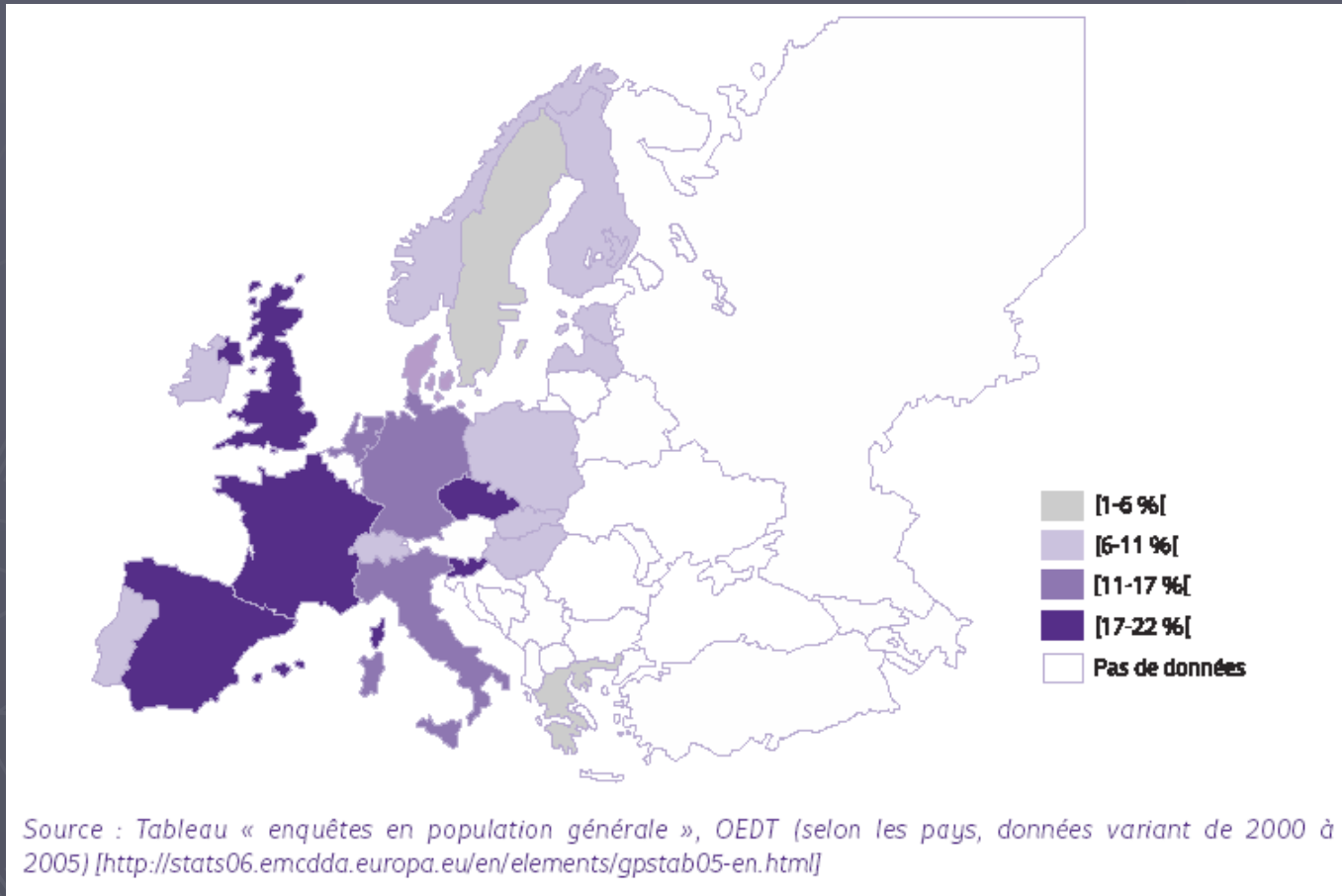
# Evolution du cannabis comparée aux autres produits



Source : ESCAPAD 2005, OFDT.

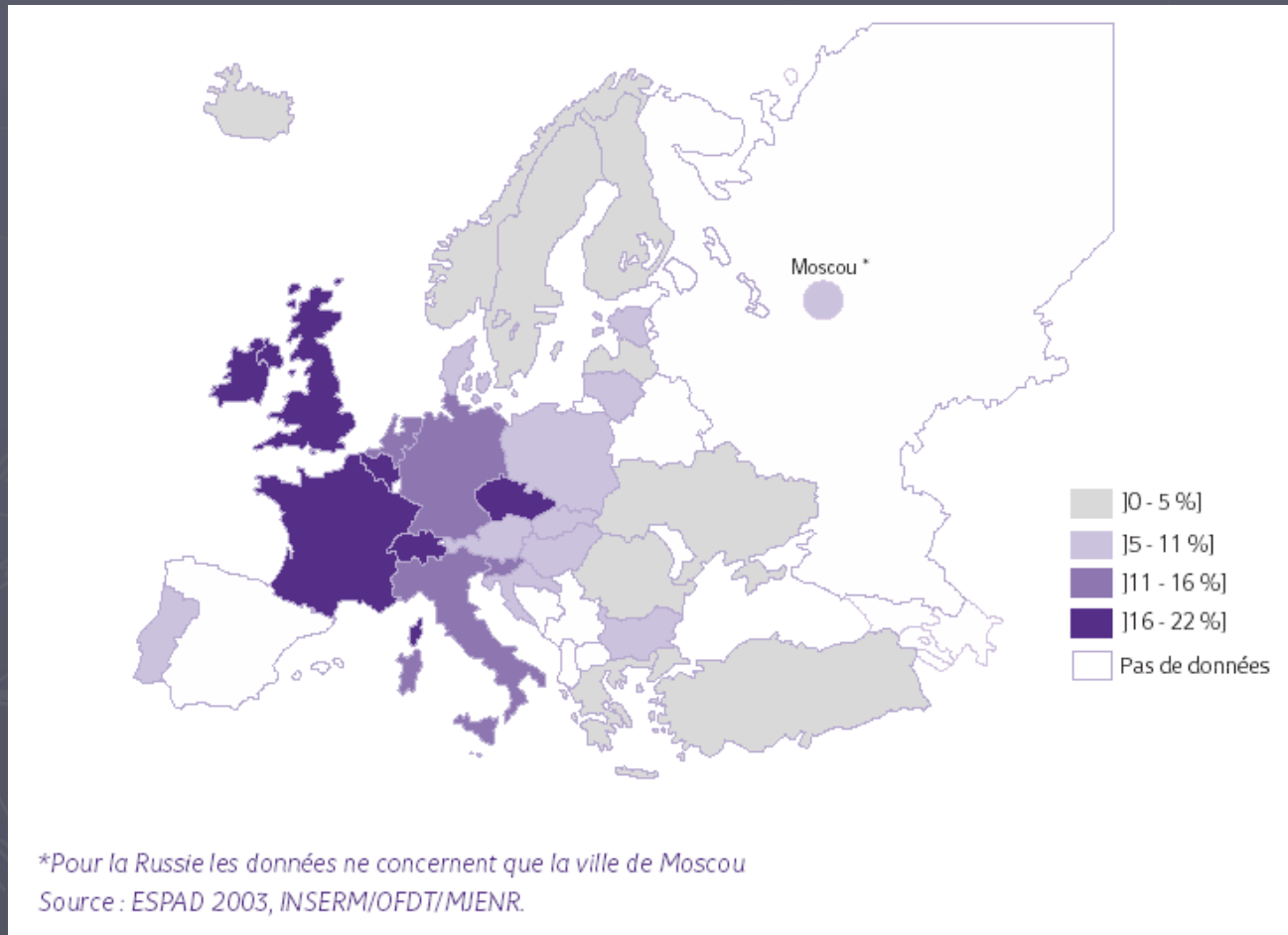
Usage régulier de tabac, d'alcool et de cannabis par sexe,  
à 17 ans (2000 -2005)

# Consommations observées : la France à la tête de l'Europe



Usages de cannabis au cours de l'année parmi les jeunes adultes (15 - 34 ans) en Europe

# Consommations observées : la France à la tête de l'Europe



Usages de cannabis au cours du mois à 15 - 16 ans en Europe

CANNABIS,  
NEUROBIOLOGIE  
ET TROUBLES  
DU COMPORTEMENT

# Systeme endocannabinoïde

Cible THC = récepteurs  $CB_1$  ( $CB_2$ ) / SNC

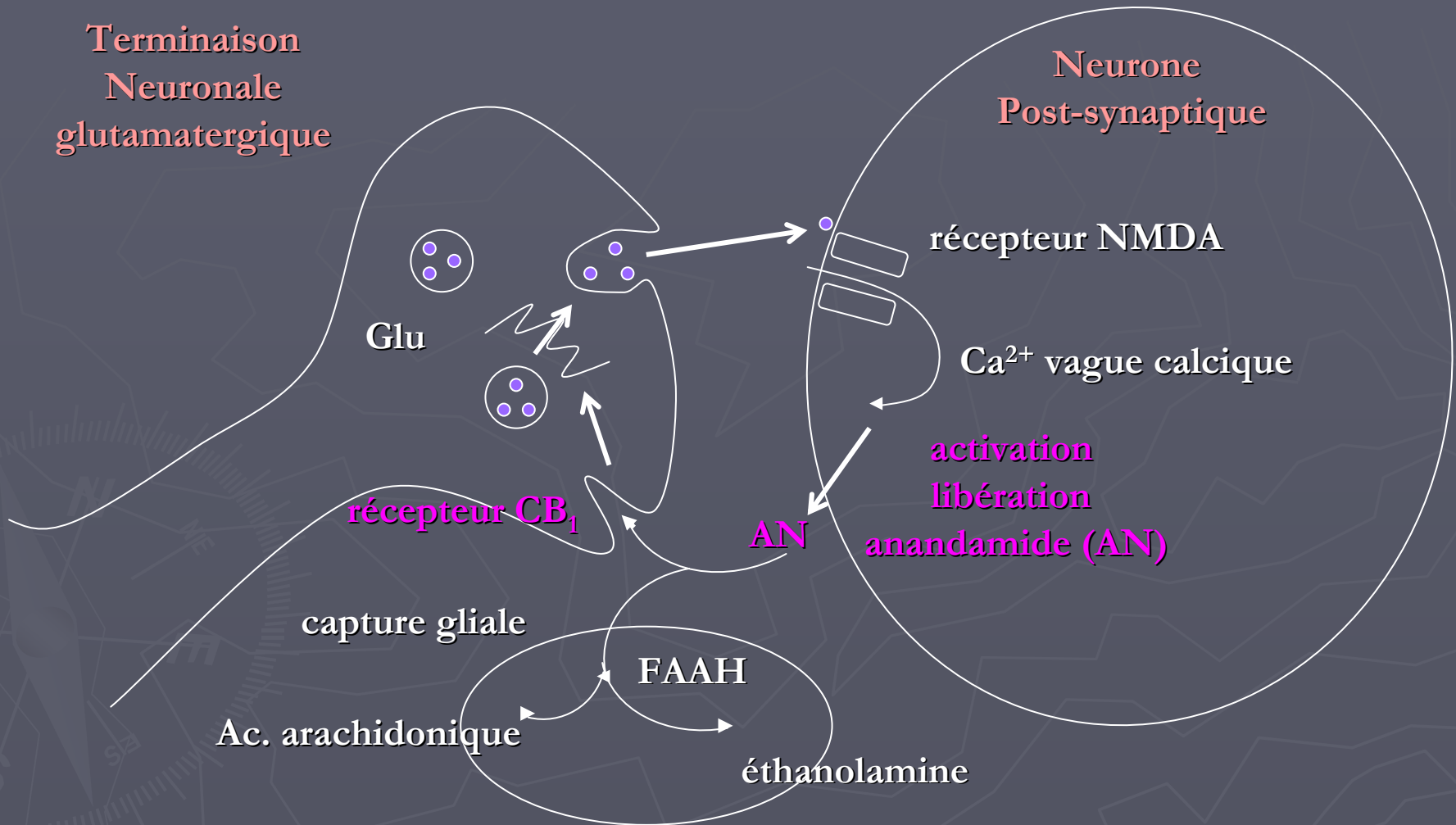
- hippocampe : tbs cognitifs-mnésiques
- cortex cérébral : tbs moteurs
- complexe amygdalien : émotion

...

# Systeme endocannabinoïde

- interactions fonctionelles/stucturales avec principaux syst. neurotransmission
- **endocannabinoïdes** : anandamide  
2-arachidonylglycérol
- synth. « à la demande » = Ø stockage vésiculaire
- synth. ↗ par GABA, glutamate ...

# Le système endocannabinoïde



# Systeme endocannabinoïde

## THC caricature/dispositifs subtiles régulation

- stimulation  $CB_1$  intense durable
- désensibilisation  $CB_1$ 
  - disparité effets / usage occas. ou régulier
  - tolérance - protection intox chronique

# Systeme endocannabinoïde

## Désensibilisation CB<sub>1</sub>

- « à-coups » effets THC ↘
- MAIS régulation eCB  $\approx$  inopérante dans intervalle des conso.

↪ perte relative dispositifs de réglage

↔ altérations fonctionnelles durables

# CONSEQUENCES

- **tbs fonctionnels** : incoordination motrice
- **perturbations psychiques** : tbs cognitifs
  - perception, mémoire, attention
- **perturbations psychiatriques**
  - psychose, dépression, panique,  
anxiété, dépendance, polytoxicomanie

# TROUBLES COGNITIFS

- long terme = controverse
- MAIS conso. précoce → impact/maturation

cortex préfrontal et syst. eCB

↪ altération mémoire du travail

attention

temps réaction

matière grise et QI ↓

# TROUBLES COGNITIFS

## ➤ Usage régulier

- absence THC : vitesse traitement infos ↓
- déficit normalisé avec conso THC

↪ tolérance générée par conso régulière ?

↪ explication / dépendance chez usagers  
chroniques

# TROUBLES PSYCHIATRIQUES

## ➤ **syndrome amotivationnel**

→ **détérioration personnalité - perte  
énergie et motivation/travail**

**MAIS validité diagnostic incertaine**

# TROUBLES PSYCHIATRIQUES

## ➤ schizophrénie

- risque  $\uparrow$  si expo THC

→ interaction avec vulnérabilité  
pré-existante ?

- relation « dose-réponse » expo/risque
- développement ++ si dépendance

# TROUBLES PSYCHIATRIQUES

## ➤ schizophrénie

- psychose latente
- décompensation personnalité / sujets diagnostiqués schizophrènes
- ↗ risque incidence psychose / sujets non malade

# TROUBLES PSYCHIATRIQUES

## ➤ schizophrénie

- ↑ risque mauvais pronostic / sujets avec vulnérabilité établies pour tbs psychotiques
- lien expo précoce et risque ultérieur de schizophrénie-psychose
- risque ++ < 15 ans (spécifique THC)

# TROUBLES PSYCHIATRIQUES

## ➤ autres maladies mentales

- dépression - suicide
- anxiété
- attaque de panique
- troubles de la personnalité

# DEPENDANCE

➤ **syndrome sevrage significatif**

MAIS effets  $\approx$  faibles

- **colère, agressivité**
- **perte appétit, poids**
- **irritabilité, nervosité**
- **agitation, insomnie**

# DEPENDANCE

➤ **syndrome sevrage significatif**

## Moins fréquent

- frissons
- humeur déprimée
- tremblements
- transpiration

➤  $\approx$  24 h après conso ; pic 2-3 j  $\rightarrow$  2-3 sem

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et tabac

- effets psycholeptiques THC  $\approx$  3 à 6 h  
après 1 « joint »

- effets psychoanaleptiques TABAC  $\approx$  1 h  
après 1 cigarette

↪ 4-6 cigarettes pour assurer « service  
après THC »

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et alcool

- synergie additive / potentialisatrice des effets psycholeptiques

- similitudes action psycholeptique et ivresse



↓ seuil alcoolisation / perte contrôle  
conso ultérieure

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et alcool

- tolérance croisée entre THC et alcool

→ alcool ↗ libération eCB

✓ désensibilisation CB<sub>1</sub>

✓ ↗ dose alcool / maintenir effets  
ressentis

↪ THC incite conso alcool

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et morphiniques

- interactions syst. endorphinique - eCB ++
- héroïnomanes « tous passés par THC »
- THC → effets appétitifs héroïne d'emblée intense
  - effets aversifs initiaux modérés
  - dépendance rapide et forte

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et morphiniques

- $\emptyset$  CB<sub>1</sub> → perception effets appétitifs  
morphine ↓
  - installation dépendance  
physique perturbée
  - rats dépendant morphine  
antagoniste CB<sub>1</sub> →  $\Sigma$  sevrage

# POLYTOXICOMANIE

## ➤ THC et morphiniques

→ stimulation  $CB_1$  par THC

- induction majoration effets appétitifs  
incitant conso héroïne
- induction dépendance physique forte

The background is a dark grey map with white lines representing roads and geographical features. A compass rose is visible on the left side, with the letter 'N' indicating North. The text is centered and rendered in a bold, serif font with a double underline.

CANNABIS, CONDUITE  
ET  
SECURITE ROUTIERE

# Prévalence du cannabis chez les conducteurs

## ➤ études épidémiologiques

→ difficultés méthodologiques

- relation  $\text{THC}_{\text{sang/urine}}$  / comportement
- mesure exposition en situation réelle
- facteurs de confusion (alcool, âge)
- responsabilité conducteur : échantillon témoin

# Prévalence du cannabis chez les conducteurs

- étude épidémiologique SAM (2005)
  - conducteur / AVP mortel
  - témoin = non responsable
  - 11000 conducteurs → 7 % THC > 1ng/ml
  - < 25 ans → 18 % THC +

# Effets du cannabis sur la conduite : un comportement plus dangereux ?

## ➤ relation dose administrée et performance

- tests en laboratoire
- tests sur simulateur de conduite
- tests sur route en situation réelle

→ Ø facteurs de confusion

MAIS effets aigus - prise isolée

Ø comparaison nvx usagers / conso. régulière

# Tests de laboratoire, hors activité de conduite

- **dégradation fonctions perceptives et cognitives**
  - **altération perception et coordination motrice**
  - **contrôle trajectoire** ↓
  - **attention altérée**
  - **temps de réaction** ↗

# Tests de laboratoire, hors activité de conduite


- **dégradation fonctions perceptives et cognitives**
  - **mémoire : difficulté organisation - distribution immédiate / nouvelle info**
  - **difficulté de concentration**
  - **désordre de la pensée**

# Tests de laboratoire, hors activité de conduite

- processus contrôle info : rôle +++
- altération des performances  
= dose-dépendante

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ variabilité de la position latérale

- la + sensible / effet THC
  - contrôle trajectoire guidé par syst. auto traitement info ( $\neq$  contrôle conscient)
  - syst. vulnérable fact. internes (THC)
  - THC retarde flot d'information
-  impuissance à restaurer la situation

# Tests sur simulateurs et sur route

- temps de décision pour évaluer situation et déterminer réponse appropriée
  - caractère soudain évènement = condition importante / affection performance

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ style de conduite et prise de risque

Faible dose  $\longleftrightarrow$  conduite moins dangereuse

- tentatives de dépassement ↓
- vitesse ↓
- interdistances ↑

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ style de conduite et prise de risque

Faible dose  $\longleftrightarrow$  « prudence »



altération perception-contrôle

et/ou stratégie délibérée

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ cannabis et alcool

- cannabis 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  : altération faible

200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  : altération modérée

- faible dose THC + alcool

→ instabilité trajectoire ++

→ temps de réaction ↗

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ cannabis et alcool

- déficit contrôle de trajectoire

$$[\text{THC}]_{100 \mu\text{g}/\text{kg}} + [\text{alcool}]_{0,4 \text{ g/l}} \approx [\text{alcool}]_{0,9 \text{ g/l}}$$

$$[\text{THC}]_{200 \mu\text{g}/\text{kg}} + [\text{alcool}]_{0,4 \text{ g/l}} \approx [\text{alcool}]_{1,4 \text{ g/l}}$$

# Tests sur simulateurs et sur route

## ➤ cannabis et alcool

- temps de réaction en situation d'urgence

10 bouffées à **3,95 %** THC

↔ [alcool] = 1 g/l

# Lien entre consommation de cannabis et risque d'accidents

## ➤ Etude SAM : risque lié à la présence THC

- conducteurs THC+ → **risque x 1,8**
- risque responsabilité ↗ avec  $\text{THC}_{\text{sang}}$ 
  - sur-risque = **1,6** pour  $\text{THC} < 1 \text{ ng/ml}$
  - sur-risque = **2,1** pour  $\text{THC} > 1 \text{ ng/ml}$
- THC (1,8) + alcool (8,5) → **risque x 14**

# PREVENTION



# PREVENTION

## ➤ Universelle ou généralisée

→ absence de consommation

## ➤ Sélective

→ limiter effets négatifs / ados avec  
facteurs de risque

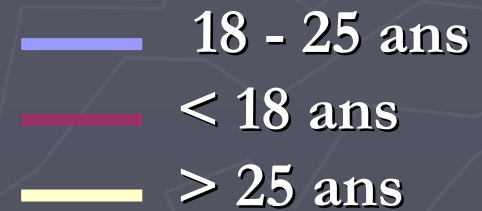
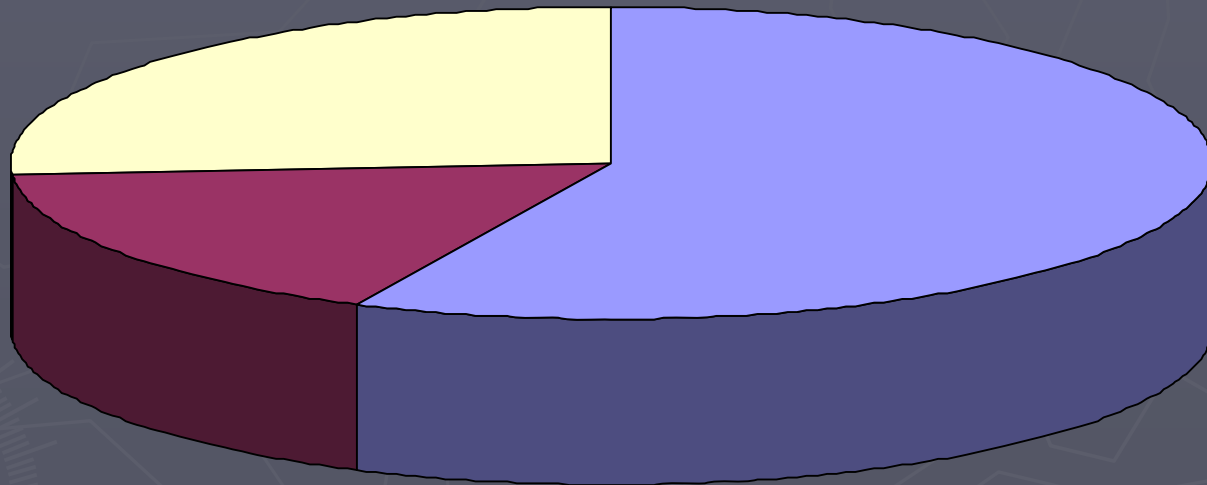
## ➤ Indiquée

→ marqueurs de vulnérabilité, signes  
prodromaux, symptômes

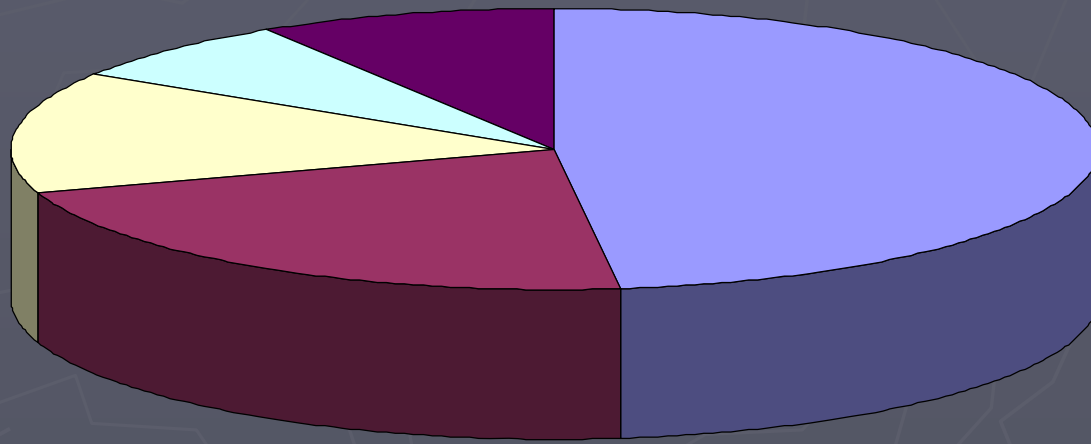
# PREVENTION

- **Indiquée : consultation « cannabis »**
  - anonyme - gratuite (274 en 2007)
  - jeunes en difficulté / conso THC
  - mars 2005 à mars 2007 : 30000 consult.
  - âge  $\approx$  23,2 ans; 81 % ♂
  - usagers quotidiens : 38 % (2007)

# Prévention consultation « cannabis »



# Prévention consultation « cannabis »



- Justice
- Spontanée
- Famille
- Médecin
- Autre

# PREVENTION

➤ **Indiquée : consultation « cannabis »**

- **usage quotidien :**

justice : 27 % / plaisir, convivial

spontanée : 53 % / auto-thérapie, anxiété

# PREVENTION

## ➤ Indiquée : consultation « cannabis »

- 2<sup>nde</sup> consultation  $\approx$  50 %

conso ↓ 50 %

conso  $\approx$  47 %

conso ↗ 3 %

MAIS alcool et tabac ↗

# CONCLUSION

- THC : SNC +++ , SCV, hormonal, respiratoire, immunitaire
- effets psychologiques sous-estimés
- dépendance = pb majeur souvent ignoré

# CONCLUSION

## ➤ maturation eCB/puberté

→ susceptibilité THC +++

## ➤ vulnérabilité individuelle

- exploration fact.génétiques
- polymorphisme CB<sub>1</sub>



<http://www.ofdt.fr>

<http://www.drogues.gouv.fr>

<http://www.emcdda.europa.eu>

<http://www.unodc.org>