

# LE CANNABIS

**Patrick MURA et Alain PIRIOU**

Laboratoire de Biochimie et Toxicologie,  
Centre Hospitalier Universitaire,  
BP 577, 86021, Poitiers (France)

## INTRODUCTION

En novembre 1998, à Paris, un véhicule percute l'arrière d'un autre véhicule. Dans ce dernier, deux blessés dont un très grave qui, après un arrêt cardiaque récupéré par massage, est transporté à l'hôpital dans un coma stade 2. Le conducteur responsable s'enfuit (à pied). Arrêté le lendemain par la police, il déclare : « *La veille de l'accident, j'étais chez une amie. Après un bon repas sans alcool, j'ai consommé 6 joints de haschich de 21 heures jusqu'à 3 heures du matin, puis j'ai somnolé, je suis parti vers 5h30 à bord de mon véhicule, seul. J'ai emprunté l'autoroute. Durant ce trajet, je ne ressentais aucune envie de somnoler mais j'éprouvais des difficultés à résister à l'intensité lumineuse des phares qui provoquaient comme des flashes à mon encontre. Tout à coup, j'ai eu comme un flash et j'ai été surpris de voir un véhicule qui se trouvait juste devant moi comme un mur, alors qu'initialement j'étais persuadé qu'il était plus éloigné. Afin d'éviter la collision, j'ai freiné d'une manière énergique en vain et je n'ai pu éviter d'aller percuter violemment de mon avant l'arrière du véhicule qui me précédait. A aucun moment, je ne me suis porté vers la voiture accidentée pour m'enquérir de l'état du ou des blessés, ignorant totalement le nombre d'occupants de cette voiture. »*

Janvier 1999, en province, un véhicule traverse le parapet d'un pont, en pleine ligne droite et s'écrase en contrebas. Le véhicule s'enflamme et on dénombre cinq morts : il s'agit de cinq jeunes ayant entre 20 et 25 ans. L'analyse du sang du conducteur indique la présence d'alcool et de ... cannabis. Il avait bu et fumé deux heures avant l'accident.

Quelques jours plus tard, en province à nouveau, un jeune homme de 22 ans perd le contrôle de son véhicule en pleine ligne droite et est à l'origine d'un face à face mortel. L'analyse toxicologique pratiquée dans le sang du conducteur révèle une alcoolémie à 0,44 g/l, inférieure au seuil légal, mais aussi et surtout une présence importante de cannabis (THC : 10,6 ng/ml, THC-COOH : 77,6 ng/ml).

Avec cinq à six millions de consommateurs en France dont un à deux millions de consommateurs réguliers, le cannabis est le stupéfiant de très loin le plus utilisé. Qui plus

est, cette prévalence de consommation connaît depuis quelques années une progression spectaculaire. L'Observatoire Français des Toxicomanies estime que le nombre d'utilisateurs a augmenté de 500.000 entre 1992 et 1997. Les interpellations pour usage et usage-revente de cannabis en 1997 ont été de 66577, en progression de 30,4 % par rapport à l'année précédente (51043). En 1997, 51,664 tonnes de résine de cannabis ont été saisies sur le territoire français contre 35,574 en 1996, soit une augmentation de 45,23 %. Selon l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants, l'usage du cannabis a connu ces dernières années une croissance « exponentielle » chez les moins de seize ans. Entre 1996 et 1997, le nombre de jeunes de moins de seize ans interpellés pour usage de cannabis est passé de 991 (sur 51043 interpellations soit 1,94 %) à 1582 (sur 66577 soit 2,37 %), ce qui représente une hausse de 22,16 %.

De tels chiffres donnent le vertige. Il s'agit donc d'un véritable problème de société. Comme tout problème de société, il est l'objet de nombreux débats. Dans le but, avoué ou non, de faire pression sur les Pouvoirs Publics pour modifier la législation en ce domaine et dépénaliser l'usage, certains auteurs n'hésitent pas à écrire des contre-vérités scientifiques. Ainsi par exemple, Michka, un écrivain se définissant comme journaliste, jardinière et spécialiste de l'alimentation écrit dans un ouvrage faisant l'apologie de cette plante que « le cannabis est extraordinairement peu toxique » [27]. Nous n'aborderons pas ici la toxicité générale du cannabis et ses incidences sur le système cardio-vasculaire, sur la reproduction, sur l'appareil respiratoire, sur l'appareil digestif ou sur l'immunité, ces données ayant été l'objet de nombreuses publications [12, 36, 39, 40, 41, 45]. Nous nous attacherons à expliquer pourquoi l'usage du cannabis est un facteur d'insécurité routière et quels sont les moyens actuels permettant de mettre en évidence une conduite sous influence de ce stupéfiant.

## **1. LA PLANTE**

### **1.1. DESCRIPTION**

Le cannabis est une plante appartenant à l'ordre des urticales et à la famille des cannabinaées. Les deux principales variétés sont *Cannabis sativa* (chanvre textile) et *Cannabis indica* (chanvre indien). *Cannabis sativa* est le chanvre textile, cultivé en Europe pour ses fibres (tissus, cordages) et pour ses graines oléagineuses ou chènevis. Les plants peuvent atteindre deux ou trois mètres, et même jusqu'à six dans des conditions de culture idéale. Le port est élégant et sa couleur est d'un vert grisâtre ou brun verdâtre très caractéristique. Les feuilles de la base sont opposées et 5-7 segmentées tandis que celles du sommet sont alternes, simples ou 3-segmentées ; les segments sont lancéolés et dentés. Les fleurs mâles sont réunies en panicules alors que

les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, mêlées de bractées foliacées. Le fruit (le chènevis) est un akène ovoïde.

Dans les pays chauds, le chanvre est plus petit, plus trapu, et ne produit que très peu de fibres. En revanche, afin de se protéger de la sécheresse, il produit une résine qui est présente en abondance dans les feuilles et les sommités fleuries. Il s'agit alors de *Cannabis indica* ou chanvre indien. Cette résine est riche en substances psychoactives comprenant essentiellement des terpénophénols, parmi lesquels figure le delta-9-trans tétrahydrocannabinol (THC).

Selon les conditions climatiques et les conditions de culture (à l'air libre ou sous serre), la teneur en THC peut varier de façon considérable. Les feuilles séchées du chanvre textile contiennent moins de 0,5% de THC. En France, la limite légale est de 0,3% rapportée à la matière sèche [40]. Dans le cas du chanvre indien, cette concentration s'élève à environ 5%, voire 7 à 8%. Aux Etats-Unis, les Californiens produisent une variété contenant 15% de THC et aux Pays-Bas, des cultures sous serre fournissent de la résine de cannabis titrant jusqu'à 30 % de principe actif. De tels produits n'ont donc plus grand chose en commun, en terme de toxicité, avec le cannabis des années 60.

Pendant très longtemps, on a cru que seuls les pieds femelles sécrétaient du THC. En réalité, il n'en est rien, les pieds mâles sécrètent autant de principe actif mais leur arrivée à maturité est plus longue.

## 1.2. LES DIFFERENTES FORMES D'UTILISATION

Les dénominations diffèrent selon le lieu de production et le mode de préparation.

« **L'herbe** » encore appelée « foin » ou « chiendent » est un mélange de sommités fleuries et de feuilles, séchées et réduites en fines lamelles dont la texture ressemble à celle du thé grossièrement haché. Son odeur est forte et caractéristique. C'est le « kif » du Maroc et d'Algérie, le « Gozah », le « Nafyoll » ou le « Zahref » du Liban, la « marijuana » du Québec, le « dagga » d'Afrique du Sud, le « grifa » du Mexique ou le « takrouri » de Tunisie. La « sinsemilla » 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 soit sous forme aplatie par foulage aux pieds (« flat ganja » ou « « bombay ganja ») soit roulée en magdaléons (« round ganja » ou bengal ganja »). Toutes ces préparations sont destinées à être fumées, soit mélangées à du tabac dans du papier à cigarette (« joint » ou « pétard ») soit pures (pipes à kif). Certains consommateurs les fument en utilisant des narguilés, pipes orientales à long tuyau communiquant avec un flacon d'eau aromatisée que la fumée traverse avant d'être inhalée. Le « bangh » indien ou antillais est un mélange de tiges mâles et femelles et est utilisé sous la forme d'une boisson qui est le résultat d'un décocté de cannabis dans de l'eau ou de l'alcool.

**Le haschich**, encore appelé « hasch », « merde » ou « shit », est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes » dont la taille peut être très variable ; pour les plus gros exemplaires, on les désigne alors par le nom de « savonnettes ». Il est le plus souvent mélangé à divers ingrédients comme le henné au Maroc et au Liban ou le curry au Pakistan. Il n'est pas exceptionnel d'y rencontrer d'autres stupéfiants comme le « crack » (cocaïne base) ; le but est alors pour les trafiquants de rendre « accros » les utilisateurs, afin de les fidéliser. Il faut généralement 45 à 70 kg « d'herbe » pour faire un kg de haschich. Les concentrations en THC sont très variables, allant de 10% en moyenne pour le produit marocain à 25 % au minimum pour le népalais (haschich de couleur noire et ne contenant pas d'adjuvants). Fumé en mélange avec du tabac, il est aussi consommé avec des aliments, incorporé dans des pâtisseries par exemple.

**L'huile** de cannabis est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60% de THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes.

**Les graines** de cannabis ne contiennent aucune substance psychoactive. Elles sont généralement récupérées pour la semence ou destinées à alimenter les oiseaux. Quant aux pailles, elles sont brûlées ou réincorporées dans le sol pour servir d'amendement.

### 1.3. COMPOSITION CHIMIQUE

A côté des cannabinoïdes, la fumée de cannabis contient de très nombreuses autres substances (on en dénombre environ 460) : monoxyde de carbone, phénols, acroléine, acétaldéhyde, toluène, chlorure de vinyle, crésols, cyanures, acétone, ammoniac, benzopyrène, benzanthracène, diméthylnitrosamine, méthyléthylnitrosamine, etc. Cependant, nous limiterons notre propos aux cannabinoïdes, composés responsables des effets psychotropes du cannabis.

On distingue aujourd'hui plus de soixante cannabinoïdes naturels. Il s'agit de dérivés phénoliques non azotés du benzopyranne. Parmi les cannabinoïdes présents dans la plante (figure 1), on trouve principalement : le cannabidiol, le delta-9-transtétrahydrocannabinol (THC), le delta-8-transtétrahydrocannabinol et les acides delta-8 et delta-9-tétrahydrocannabinoliques. Ce dernier ne possède pas d'effets psychodysléptiques mais il est transformé en THC lors de sa combustion, lorsque la plante est fumée. La principale composante psychoactive du cannabis est le THC, un psychodysléptique majeur, plus actif sous sa forme lévogyre.

## **2. PHARMACOLOGIE**

Après inhalation de la fumée de cannabis, environ 18% du THC sont absorbés et passent dans le flux sanguin [40]. Ce passage dans le sang est très rapide, le pic plasmatique étant obtenu en 7 à 8 minutes. Les concentrations plasmatiques observées sont de l'ordre de 8 à 10 ng/ml pour une consommation isolée et de 50 à 200 ng/ml chez un utilisateur régulier.

Le THC étant très lipophile, il quitte rapidement le sang pour aller se fixer sur les tissus de l'organisme riches en lipides et donc tout particulièrement au niveau du cerveau.

Cette forte lipophilie se traduit par un large volume de distribution dans l'organisme : 4 à 14 L/kg pour le THC [3]. Un temps de rétention particulièrement long dans ces tissus explique les effets prolongés de cette substance ; ce phénomène est en outre facilité par l'existence d'un cycle entéro-hépatique et par la réabsorption rénale. La demi-vie d'élimination du THC est d'environ 8 jours. On considère cependant que 20% de la quantité fixée dans les tissus possède une demi-vie d'environ 2 à 3 mois. Certains auteurs ont en effet retrouvé des métabolites du THC dans les urines de gros fumeurs 72 jours après la dernière cigarette [13, 18].

Le THC est rapidement métabolisé [3] en deux composés hydroxylés : le 11-hydroxy delta-9-THC et le 8-bêta-hydroxy-THC. Ces deux métabolites sont potentiellement très actifs. Cependant leurs durées de vie sont si brèves et les concentrations plasmatiques si basses qu'ils ne peuvent contribuer aux effets pharmacologiques du cannabis. Deux autres composés hydroxylés, dérivant des précédents et considérés comme inactifs, ont été identifiés : le 8-bêta-11-dihydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol et le 8-alpha-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol.

Le 11-hydroxy-delta-9-THC est ensuite oxydé pour former l'acide 11-nor-delta-9-tétrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH), dénué de toute activité psychotrope. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation.

Du fait de l'existence d'un cycle entéro-hépatique, l'élimination des cannabinoïdes est lente. Elle est essentiellement biliaire (puis évacuation par les selles), mais aussi rénale, par la sueur ou le lait maternel.

Les produits d'élimination sont très variés. Dans l'urine, le THC inchangé est présent à l'état de traces tandis que le 11-hydroxy-THC, sous forme de conjugué, ne représente pas plus de 2% de la dose initiale. Le composé le plus abondant dans l'urine est le THC-COOH.

## **3. TOXICITE NEURO-COMPORTEMENTALE**

Elle est à l'origine des conséquences graves que peut avoir l'usage du cannabis sur la sécurité routière. La mise en évidence de la toxicité neuro-comportementale repose sur différentes observations que nous allons successivement développer : les mécanismes d'action du THC et les effets psychiques engendrés, les résultats d'études épidémiologiques, les données apportées par des études sur simulateurs de conduite et par des tests psychomoteurs et enfin les résultats de mises en situations réelles.

### 3.1. LES EFFETS PSYCHIQUES

Ils sont connus depuis très longtemps. Nous citerons par exemple la description très détaillée faite par Moreau en 1845 [30].

Ils sont variables selon la quantité consommée, la qualité du produit, la tolérance du sujet, la structure de sa personnalité et son état d'esprit du moment, le contexte dans lequel s'inscrit la consommation et bien entendu selon qu'il a été pris isolément ou associé à d'autres produits psychotropes (autres drogues, alcool, médicaments).

Lors d'un **usage occasionnel**, on note principalement :

- des modifications de la perception du temps et des distances [4],
- des perturbations de la mémoire à court terme,
- des perturbations sensorielles : perception exacerbée des sons et surtout des modifications de la vision associées à une mydriase, une diplopie et un nystagmus,
- des troubles thymiques et dissociatifs avec euphorie (besoin flagrant de bavarder et de rire), anxiété, agressivité, dépersonnalisation avec disparition des inhibitions et indifférence vis-à-vis de l'environnement, une conscience accrue de soi,
- des hallucinations et délires possibles notamment avec les nouveaux produits (provenant essentiellement des Pays Bas) très concentrés en cannabinoïdes,
- une diminution des performances intellectuelles (baisse de la productivité et de la concentration avec une pensée fragmentaire), motrices et cognitives.

On peut noter aussi une décompensation psychotique se traduisant par un syndrome délirant organique dont le thème le plus fréquent est la persécution et associe anxiété, tremblements, incoordination motrice.

Des épisodes de « flash-back » ont été rapportés, au cours desquels le sujet revit tout ou partie de ces symptômes en l'absence de toute nouvelle consommation de cannabis. Ceci serait dû à un relargage brutal du THC accumulé dans les tissus adipeux.

Lors d'un **usage fréquent et prolongé**, les avis des auteurs divergent, mais la plupart d'entre-eux s'accordent sur les points suivants :

- Les perturbations de la mémoire immédiate sont très fréquentes [43] et peuvent persister après plusieurs jours, voire semaines d'abstinence.
- Des crises d'angoisse aiguë, bien qu'exceptionnelles, peuvent survenir au cours desquelles un véritable état de panique s'installe.
- Un syndrome amotivationnel est classiquement observé chez les usagers chroniques.

- Même chez des sujets sans antécédent psychiatrique, on peut observer des syndromes de désorganisation de la pensée, psychotiformes, syndromes qui s'amendent après un sevrage prolongé.

### **3.2. MECANISMES D'ACTION DU THC AU NIVEAU CEREBRAL**

Les cibles cellulaires du THC ont été identifiées [25] : il s'agit des récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB2 sont des récepteurs membranaires [32], qui sont surtout présents dans les éléments figurés du sang : lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes « natural killers » (NK). Absents du système nerveux central, ils sont impliqués dans certaines actions du cannabis comme celle exercée sur l'immunité cellulaire, mais n'interviennent pas dans la neurotoxicité du cannabis.

Les récepteurs CB1 sont aussi des récepteurs membranaires, protéines possédant sept hélices transmembranaires dont trois boucles extracellulaires et regroupant 473 acides aminés. Ils comportent plusieurs sites de glycosylation [15]. Au niveau du cerveau, on les retrouve en très grand nombre dans les structures suivantes :

- le ganglion basal et le cervelet. Ces deux zones sont très largement impliquées dans la motricité et le contrôle postural.
- le cortex frontal, impliqué dans la vision, le goût, les capacités de concentration mentale. Des dysfonctionnements à ce niveau sont responsables de distorsions caractéristiques de la notion du temps et de l'espace, de difficultés à se concentrer et de l'apparition d'un état rêveur.
- l'hippocampe, impliqué dans les phénomènes de mémorisation et de codage des informations sensorielles.

La première constatation est donc qu'il y a concordance entre les effets décrits pour le cannabis et le rôle des différentes zones dans lesquelles on observe une densité importante des récepteurs CB1.

En revanche, ces récepteurs sont absents au niveau du bulbe, impliqué dans les fonctions basales de l'organisme (cardio-vasculaires, respiratoires). Ceci expliquerait pourquoi un surdosage massif en cannabis n'est pas mortel.

Howlett et Johnson [16] ont découvert un ligand naturel de ces récepteurs : l'anandamide qui est un dérivé naturel de l'acide arachidonique. Il diminue l'activité de la cellule nerveuse. Ce neurotransmetteur n'est pas stocké par les neurones mais réside dans leur membrane sous forme d'un précurseur phospholipidique, dont il est libéré sous l'influence d'une phosphodiesterase de type D.

Le mécanisme d'action du cannabis sur le fonctionnement des neurones, illustré par la figure 2, est le suivant [19] :

- En l'absence de THC, le récepteur est couplé à une protéine G inhibitrice. L'adénylate cyclase, une enzyme membranaire, joue pleinement son rôle en favorisant la synthèse d'AMP cyclique. Ce dernier intervient en activant une protéine kinase qui permet de maintenir le canal potassique en position fermée. Les ions potassium restent ainsi à l'intérieur du neurone.
- En présence de THC, la protéine G inhibitrice est « larguée » et n'est donc plus accolée au récepteur. Elle va alors chercher un autre site de fixation et trouve l'adénylate cyclase. En s'y accolant, elle inhibe sa fonction. La synthèse d'AMP cyclique est alors arrêtée, et il n'y a plus d'activation de la protéine kinase. Par voie de conséquence, le canal potassique reste en position ouverte, et on assiste à une fuite du potassium vers l'extérieur du neurone.

D'autres systèmes de transduction, faisant intervenir une phospholipase C seraient également couplés aux récepteurs CB1 et conduiraient, lorsque le THC est présent, à un accroissement des concentrations intracellulaires de calcium.

Toutes ces modifications métaboliques sont responsables de dysfonctionnements neuronaux dont une inhibition du relargage de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, en diminuant les capacités d'exocytose.

### **3.3. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES**

Ce sujet ayant été l'objet de nombreuses publications [5, 6, 11, 24, 35, 44] ainsi que d'un chapitre spécifique dans cet ouvrage, nous ne ferons que rapporter les résultats de la dernière étude réalisée en France [38].

Les auteurs rapportent les résultats de deux études épidémiologiques, réalisées en 1998 par un groupe de treize experts agréés par différentes Cours d'Appel en France.

La première étude concernait la recherche dans le sang de stupéfiants (cannabis, amphétamines, cocaïne et opiacés) et de médicaments psychotropes, effectuée sur réquisitions spécifiques d'Officiers de Police Judiciaire et à la demande d'un Procureur de la République suite à des accidents corporels graves ou à des décès. Les résultats indiquaient que 56,4 % des 94 échantillons analysés contenaient au moins un des quatre stupéfiants, dont 34 % pour le cannabis. Par ailleurs, 39,1 % des échantillons positifs à un stupéfiant ou médicament ne contenaient pas d'alcool.

La deuxième étude concernait la recherche systématique de stupéfiants dans le sang de 164 conducteurs ayant été impliqués dans un accident de la circulation routière et pour lesquels du sang a été prélevé aux fins de détermination de l'alcoolémie. Le pourcentage des sangs contenant au moins une des quatre drogues est de 19,5 %, dont 16 % pour le cannabis.

Il s'agissait de la première étude réalisée en France utilisant un protocole proche du protocole « idéal » pour ce genre d'étude : analyse du sang par chromatographie



gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Malgré l'absence de population témoin, ces résultats mettent clairement en évidence le rôle important joué par le cannabis (associé ou non à l'alcool) dans les accidents mortels ou corporels graves de la circulation routière.

### **3.4. LES TESTS PSYCHOMOTEURS ET TESTS SUR SIMULATEURS**

Pour en savoir plus sur les méthodologies de ces tests destinés à apprécier les capacités à conduire d'un individu, lorsqu'il est sous influence de drogue, nous invitons le lecteur à consulter le chapitre rédigé dans cet ouvrage par Mercier-Guyon.

De très nombreuses études ont montré que l'utilisation de tels tests confirmait les altérations significatives de la capacité à conduire un véhicule observables chez les sujets ayant consommé précédemment du cannabis [2, 8, 9, 28, 31].

Ainsi Barnett et coll [2] ont montré, chez des sujets ayant fumé une cigarette contenant 250 µg de THC par kg de poids corporel, que les effets négatifs (diminution du temps de réponse, sorties de route) du THC sur les performances de conduite étaient à leur maximum 15 min après consommation et qu'ils étaient observables pendant plusieurs heures (2 à 7 selon les paramètres étudiés). Par ailleurs ces auteurs ont montré, chez des sujets ayant fumé des cigarettes dosés à 100, 200 ou 250 µg/kg, l'existence d'une relation significative entre le nombre d'erreurs de conduite et la concentration de THC dans le sang.

### **3.5. LES TESTS EN SITUATION REELLE**

De tel tests qu'ils soient effectués en circuit ouvert ou fermé, sont irréalisables en France. La seule expérience française a été effectuée en 1998 par des journalistes, sous contrôle de scientifiques et de médecins anonymes [1]. Leur expérience a porté sur différents types de consommateurs : très occasionnels (quelques prises par an), occasionnels (quelques prises par mois) et réguliers (plusieurs prises par semaine). Après avoir consommé du cannabis, leurs aptitudes à conduire un véhicule ont été évaluées sur circuit fermé. Les principaux résultats ont été les suivants :

- des perturbations très notables de la vision, surtout de nuit : temps de récupération après éblouissement augmenté, mauvaise appréciation des distances, erreurs de vision des couleurs,
- des sorties de trajectoire en virage,
- des temps de réaction augmentés avec des distances de freinage très allongées (plus 5 à 12 m à 80 km/h),
- des difficultés à réaliser des marches arrière en tournant.

Les cobayes ont avoués « qu'avec le cannabis, on n'est pas à ce qu'on fait » et que « tout demande un effort de concentration ».

## **4. MISE EN EVIDENCE D'UNE CONDUITE SOUS INFLUENCE**

Démontrer qu'une personne a consommé du cannabis est une chose aisée. Montrer qu'au moment des faits (contrôle, accident, etc.), l'individu est sous influence de cannabis, c'est à dire que son aptitude à conduire un véhicule est altérée, peut être à priori beaucoup plus difficile. Néanmoins, les progrès technologiques de ces dernières années et les très nombreux travaux réalisés en pharmacologie et en toxicologie sur ce sujet permettent de proposer des solutions.

### **4.1. CHOIX DES MILIEUX BIOLOGIQUES**

Ce problème ayant été très largement développé dans le chapitre de cet ouvrage intitulé « Prélèvements biologiques et techniques analytiques », nous ne ferons ici que résumer les principaux avantages et inconvénients des différents milieux biologiques potentiellement utilisables.

#### **4.1.1. Pour les tests de dépistage.**

**L'urine.** Son principal avantage est qu'actuellement tous les tests rapides de dépistage ont été conçus pour l'urine. On y retrouve essentiellement le principal métabolite du THC, le THC-COOH, en fortes concentrations. Cependant les inconvénients de ce milieu sont nombreux. Une réaction positive dans les urines ne permettra pas de distinguer une consommation récente d'une consommation datant de quelques jours. En effet, en raison de la forte lipophilie du THC, celui-ci sera libéré très lentement des tissus adipeux. Ainsi, après consommation de cannabis, le THC-COOH sera encore présent (et à des concentrations suffisantes pour positiver les tests) jusqu'à 8 à 12 jours après (chez un fumeur régulier), voire 3 semaines chez un gros consommateur. Par ailleurs, le recueil urinaire n'est pas facile, peut présenter un caractère humiliant, et les possibilités d'adultération sont nombreuses et bien connues des toxicomanes.

**La salive.** Elle est actuellement l'objet de nombreuses recherches. En effet, les principaux avantages de ce milieu biologique sont qu'il est facilement accessible et que l'on peut y retrouver la plupart des xénobiotiques. Néanmoins plusieurs problèmes persistent. Tout d'abord, les tests conçus pour l'urine sont inutilisables avec la salive [34] du fait qu'ils sont orientés vers les métabolites alors que la salive contient essentiellement les produits parents, mais aussi parce qu'ils entraînent de nombreuses réponses faussement positives. De plus, en ce qui concerne le cannabis, le passage des cannabinoïdes du milieu sanguin vers la salive est très faible. En conséquence, la recherche de cannabis dans la salive ne peut intéresser que les cannabinoïdes présents par séquestration bucco-dentaire. Un lavage buccal préalable suffirait donc pour rendre vaine toute tentative de dépistage.

Il n'en demeure pas moins vrai que, malgré ces inconvénients, ce milieu pourrait être utile lorsque des tests adaptés auront été mis au point, dans un but de dépistage de masse (contrôles préventifs).

### **La sueur.**

Ce milieu biologique peut être écarté d'emblée du fait que le THC qui s'y trouve (résultat d'une concentration par évaporations successives) peut être éliminé par simple lavage préalable ou être présent à la suite d'une exposition passive.

### **L'air expiré**

A la différence de l'alcool, le THC est un composé très lipophile et n'est donc pas ou infiniment peu éliminé par voie pulmonaire.

### **Les cheveux et autres phanères**

Si l'analyse des cheveux ou autres phanères ne permet pas de mettre en évidence une consommation datant de quelques heures, elle présente néanmoins un intérêt considérable. En effet la recherche de cannabinoïdes dans les cheveux, par analyse séquentielle (en coupant les cheveux en segments de 1 cm), renseigne sur le vécu toxicomaniaque d'un individu [7, 20]. Ceci pourrait être d'une grande utilité pour confirmer un usage régulier de cannabis (en cas de litige) ou encore pour vérifier que le sujet a arrêté de consommer lorsqu'il s'agira de restituer un permis de conduire après suspension de celui-ci pour infraction à la législation.

Il est à noter que les méthodologies utilisables pour l'analyse des cheveux et autres phanères sont longues (faisant appel à la chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse) et donc réalisables que par des laboratoires spécialisés .

### **Le sang**

Si le sang constitue un milieu idéal pour la confirmation, il ne peut être utilisé pour un dépistage rapide sur le lieu de l'accident (ou du contrôle préventif), tout d'abord par le caractère invasif de son prélèvement mais aussi car son exploitation analytique est longue et fait appel à des méthodes réalisables seulement en laboratoire. Il convient cependant de noter que dans le cas particulier des accidents mortels ou corporels graves, compte tenu du contexte médico-légal, la prise de sang permet tout à la fois de réaliser le dépistage et la confirmation.

A la lumière de tous ces éléments, et compte tenu qu'il apparaît qu'il n'existe pas de milieu biologique idéal pour le dépistage, une des solutions envisageables serait de réaliser un panel de prélèvements, incluant par exemple salive ou urine et cheveux.

#### 4.1.2. Pour la confirmation.

La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif doit toujours être suivie d'une technique de confirmation [22]. En effet, dans toute technique immunologique, les anticorps présentent des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structure très différente. De plus, et tout particulièrement avec le cannabis, il est indispensable de préciser les concentrations présentes dans l'échantillon, pour une meilleure interprétation.

Bien qu'invasif, **le sang** est le seul milieu raisonnablement envisageable, permettant tout à la fois de confirmer la présence de cannabinoïdes dans l'organisme et de relier les concentrations observées à une modification de la vigilance. Son prélèvement est toujours réalisable, même dans les cas d'accidents très graves.

Les techniques de confirmation font obligatoirement appel à des méthodes séparatives, parmi lesquelles nous citerons la chromatographie liquide et la chromatographie gazeuse. Cependant les méthodes chromatographiques classiques ne sont pas adaptées car les cannabinoïdes n'y sont identifiables que par leur temps de rétention. Une deuxième information est indispensable. La chromatographie liquide, couplée à un détecteur à barrette de diodes, est un outil analytique précieux en toxicologie. Néanmoins, sa sensibilité est insuffisante pour des composés faiblement concentrés, comme les cannabinoïdes. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est actuellement considérée comme étant la méthodologie de référence [42]. De nombreuses techniques reposant sur cette méthodologie et applicables pour le sang ont été développées [14, 18, 21, 23, 29]. Parmi ces méthodes, celle de Kintz et coll. [21] se distingue par une très bonne sensibilité (limite de quantification de 1 ng/ml) et une excellente spécificité. En France, cette technique est recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique pour la confirmation de la présence de cannabis dans le sang des conducteurs [33].

#### 4.2. INTERPRETATION DES RESULTATS

Elle est bien documentée dans la littérature internationale. L'apparition de conjonctives injectées peut être observée dès que la concentration plasmatique atteint 5 ng/ml. Les effets psychiques commencent à survenir pour des concentrations d'environ 9 ng/ml. Quinze minutes après le début d'une inhalation de 19 mg de delta-9 THC, les concentrations sanguines observées sont de l'ordre de 50 à 70 ng/ml [37]. Les effets sur le système nerveux central semblent être à leur maximum lorsque le delta-9 THC et son métabolite carboxylé sont à concentrations équivalentes. Six heures après la prise, les concentrations plasmatiques de delta-9 THC sont très faibles, de l'ordre de 2 à 3 ng/ml [26].

Dans le domaine de la sécurité routière, il peut être très utile de pouvoir évaluer le moment de la dernière exposition à la drogue. Plusieurs formules ont été proposées, utilisant les rapports de concentrations sanguines du THC et du THC-COOH. Celle qui semble fournir les meilleurs résultats est la suivante, établie par Huestis [17] :

$$\text{Log T (en h)} = [0,576 \times \log (\text{THC-COOH/THC})] - 0,176$$

Une étude rétrospective a permis à Daldrup [10] d'établir une relation entre les concentrations en cannabinoïdes et l'inaptitude à conduire un véhicule. Le CIF (Cannabis Influence Factor) est déterminé ainsi :

$$\text{CIF} = [\text{THC} / 314,5 + 11\text{-OH-THC} / 330,5] / [\text{THC-COOH} \times 0,01 / 344,5]$$

Lorsque la valeur du CIF est égale ou supérieure à 10, il considère que la capacité à conduire un véhicule est affectée.

## 5. CONCLUSIONS

En matière de sécurité routière, le cannabis se présente donc comme une drogue aux effets les plus pervers. Considérée par certains comme une « drogue douce », cette substance possède en réalité une toxicité neuro-comportementale des plus redoutables pour le sujet ayant à effectuer des fonctions aussi complexes que la conduite automobile. Explicable par la connaissance des mécanismes d'action, cette neurotoxicité est attestée par les effets observés sur l'organisme, par les études épidémiologiques, les tests psychomoteurs, les tests sur simulateurs de conduite et les tests en situations réelles. Une nouvelle législation va être mise en place en France, instituant un dépistage systématique de stupéfiants chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel, suivi d'une confirmation en cas de positivité. L'étendue et la gravité du problème auraient certainement mérité des mesures moins timides, mais nous pouvons espérer qu'il s'agit ici d'un premier pas vers d'autres mesures réglementaires ouvrant droit à des actions à caractère préventif tels que des dépistages au bord des routes ou aux sorties de boîtes de nuit.

Les toxicologues analystes, qui travaillent depuis de nombreuses années sur ce thème, sont prêts à répondre aux besoins de la confirmation biologique. L'opinion publique est désormais sensibilisée à ce problème, bien qu'il soit certainement difficile pour elle de faire le tri entre les informations objectives émanant de scientifiques ou d'organismes officiels tels que la Prévention Routière et les contrevérités diffusées par les partisans de la dépénalisation .

La balle est donc désormais dans le camp des Pouvoirs Publics, en espérant que les raisons financières ne l'emportent pas sur l'économie d'environ un millier de personnes

qui meurent chaque année sur les routes à cause de cette plante au doux nom de cannabis.

## Références

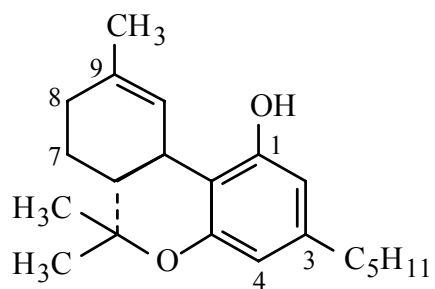
- [1] Auto Plus. Drogue au volant, Auto Plus a testé. *Magazine Auto Plus* 1998 ; 505 : 48-53
- [2] Barnett G, Licko V, Hompson T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology* 1985 ; 85 : 51-56
- [3] Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. Foster City : Chemical Toxicology Institute, (1995)
- [4] Bech P, Rafaelsen L, Rafaelsen OJ. Cannabis and alcohol : effects on estimation of time and distance. *Psychopharmacologia* 1973 ; 32 : 373-381
- [5] Blanquard D., Coudane H., Aussedat M., Peton P., Pagel E., Niziolek S. Influence de la consommation de cannabis sur les accidents de la voie publique. *Journal de Médecine Légale* 1989 ; 287-90
- [6] Charlier C., Verstraete A., Maes V., Wennig R., Plomteux G. Drogues stupéfiantes et sécurité routière en Belgique. *Toxicorama* 1998 ; 10 : 27-31.
- [7] Cirimele V, Sachs H, Kintz P, Mangin P. Testing human hair for cannabis. Rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol, and cannabidiol. *J Anal Toxicol* 1996 ; 20 : 13-16
- [8] Crancer A. Marihuana and simulated driving. *Science* 1969 ; 166 : 640
- [9] Crancer A, Delay JM, Delay JC, Wallace JE, Haykin MD. Comparison of the effects of marihuana and alcohol on simulated driving performance. *Science* 1969 ; 164 : 851-854
- [10] Daldrup T. Cannabis Influence Factor. *Congrès de l'International Association of Forensic Sciences*, Tokyo, 1996.
- [11] Deveaux M., Marson J.C., Goldstein P., Lhermitte M., Muller P.H. Alcool et médicaments psychotropes dans les accidents mortels de la circulation. Etude de 132 cas dans la région Nord-Pas-de-Calais. *Sem. Hôp. Paris*, 1991 : 1372-6.
- [12] Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. *Diagnosis and treatment of human poisoning*. Amsterdam : Elsevier, (1988)

- [13] Ellis GM, Mann MA, Judson BA, Schram NT, Tashian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 38 : 572-578
- [14] Foltz RL, McGinnis KM, Chinn DM. Quantitative measurement of delta-9 tetrahydrocannabinol and two major metabolites in physiological specimens using capillary column gas chromatography negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* 1983 ; 10 : 316-323
- [15] Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 1995 ; 35 : 607-634
- [16] Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS. Classical and nonclassical cannabinoids : mechanism of action, brain binding. *NIDA Res Monogr* 1990 ; 96 : 100-111
- [17] Huestis M, Henningfield J, Cone E. Blood cannabinoids.II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of THC and THC-COOH. *J Anal Toxicol* 1992 ; 16 : 283-286
- [18] Johansson E, Noren K, Sjoval J, Halldin MM. Determination of delta-1 tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 1989 ; 3 : 35-38
- [19] Julien RM. Ed. *A Primer of Drug Action*. New York : WH Freeman and Company, 1997.
- [20] Kintz P. ed. *Drug testing in hair*. Boca Raton : CRC Press, 1996.
- [21] Kintz P, Cirimele V, Pepin G, Marquet P, Deveaux M, Mura P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. *Toxicorama* 1996 ; 8 : 29-33
- [22] Kintz P, Machart D, Jamey C, Mangin P. Comparison between GC-MS and the EMIT II, Abbott ADx, and Roche Online immunoassays for the determination of THC-COOH. *J Anal Toxicol* 1995 ; 19 : 304-306
- [23] Kudo K, Nagata T, Kimura K, Imamura T, Jitsufuchi N. Sensitive determination of delta-9 tetrahydrocannabinol in human tissues by GC/MS. *J Anal Toxicol* 1995 ; 19 : 87-90

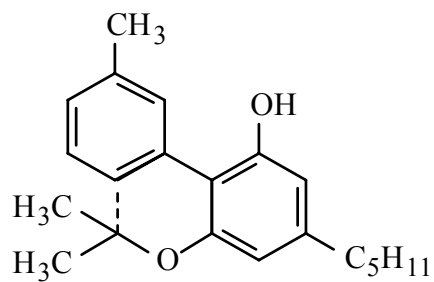


- [24] Marquet P., Delpla P.A., Kerguelen S. et coll. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France : a collaborative study. *J. Forensic Sci* 1998 ; 43 : 806-11.
- [25] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990 ; 346 : 561-564
- [26] McBurney LJ, Bobbie BA, Sepp LA. GC/MS and EMIT analyses for delta-9-tetrahydrocannabinol metabolites in plasma and urine of human subjects. *J Anal Toxicol* 1986 ; 10 : 56-64
- [27] Michka, *Le cannabis est-il une drogue ?*, Georg, Genève, 1993
- [28] Milner G. Marihuana and driving hazards. *The medical Journal of Australia* 1977 ; 1 : 208-211
- [29] Möller MR, Doerr G, Wath S. Simultaneous quantitation of delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH) in serum by GC/MS using deuterated internal standards and its application to a smoking study and forensic cases. *J Forensic Sci* 1992 ; 37 : 969-983
- [30] Moreau J. *Du haschich et de l'aliénation mentale*. Paris : De Fortin et Masson, eds. ; 1845.
- [31] Moskowitz H. Marihuana and driving. *Accid Anal Prev* 1985 ; 17 : 323-345
- [32] Munro S, Thomas KL, Abu-Shar M. Molecular characterisation of a peripheral receptor for cannabis. *Nature* 1993 ; 365 : 61-65
- [33] Mura P., Deveaux M., Kintz P. Drugs testing in drivers : points of view of the French Society of Analytical Toxicology. In : Mercier-Guyon C., ed. *Alcohol, Drugs and Trafic Safety*. CERMT, 1997 ; 553-7.
- [34] Mura P., Kintz P., Papet Y., Ruesch G., Piriou A. Evaluation de six tests rapides pour le dépistage du cannabis dans la sueur, la salive et les urines. *Acta Clin Belg* 1999 : 35-38.
- [35] Mura P, Papet Y, Kintz P, Pepin G, Deveaux M, Marquet P. Prévalence de la consommation de psychotropes illicites par les conducteurs en France et à l'étranger. *Toxicorama* 1996 ; 8 : 5-10

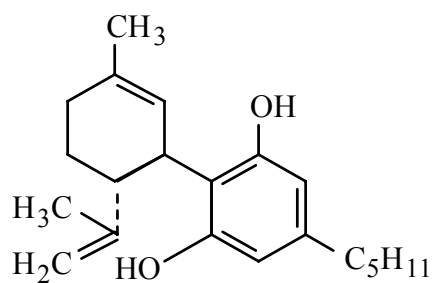
- [36] Mura P, Piriou A. In : Kintz P, ed. *Toxicologie et pharmacologie médico-légales*. Paris : Elsevier ; 1998. P 543-544
- [37] Ohlsson A, Lindgren LE, Wahlen A. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 28 : 409-416
- [38] Pepin G, Mura P, Kintz P, Dumestre-Toulet V, Ghysel MH, Goullé JP, Gruson A, Lhermitte MA, Lachâtre G, Marka C, Molinaro R, Tourneau J, Vallon JP. Recherche de stupéfiants dans le sang de conducteurs d'automobiles : résultats d'une compilation française d'expertises toxicologiques. *Toxicorama* 1999 ; 11 : 12-16
- [39] Rapport de l'Académie des Sciences. *Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis*. Paris, le 21 mars 1997.
- [40] Richard D, Senon JL. *Le cannabis*. Paris : Presses Universitaires de France ; 1996
- [41] Rolnick MA, Szara S. Marijuana. In : Winchester JF, Haddad LM, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1983 : 434-447
- [42] Simpson D, Braithwaite RA, Jarvie DR, Stewart MJ, Walker S, Watson IW, Widdop B. Screening for drugs of abuse : cannabinoids, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Ann Clin Biochem* 1997 ; 34 : 460-510
- [43] Solowij N, Grenyer BFS, Chesher G, Lewis J. Biopsychological changes associated with cessation of cannabis use : a single case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. *Life Sciences* 1995 ; 56 : 2127-2134
- [44] Tintiller E., Thicoïpé M., Favarel-Garrigues J.F., Sztark F., Petitjean M.E., Lassié P. Prise de benzodiazépines, d'alcool et de toxiques lors de traumatismes graves. *Ann. Fr. An. Réa* 1994, 13.
- [45] Tuchmann-Duplessis H. Effects of cannabis on reproduction. In : Nahas GG, Latour C, eds. *Cannabis : physiopathology, epidemiology, detection*. Boca Raton : CRC Press, 1993 : 187-192



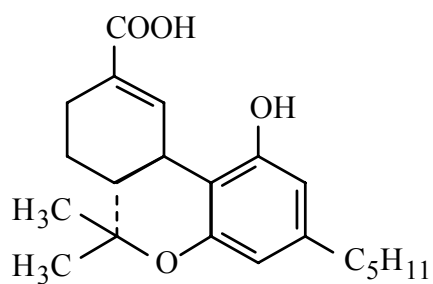
Delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (THC)



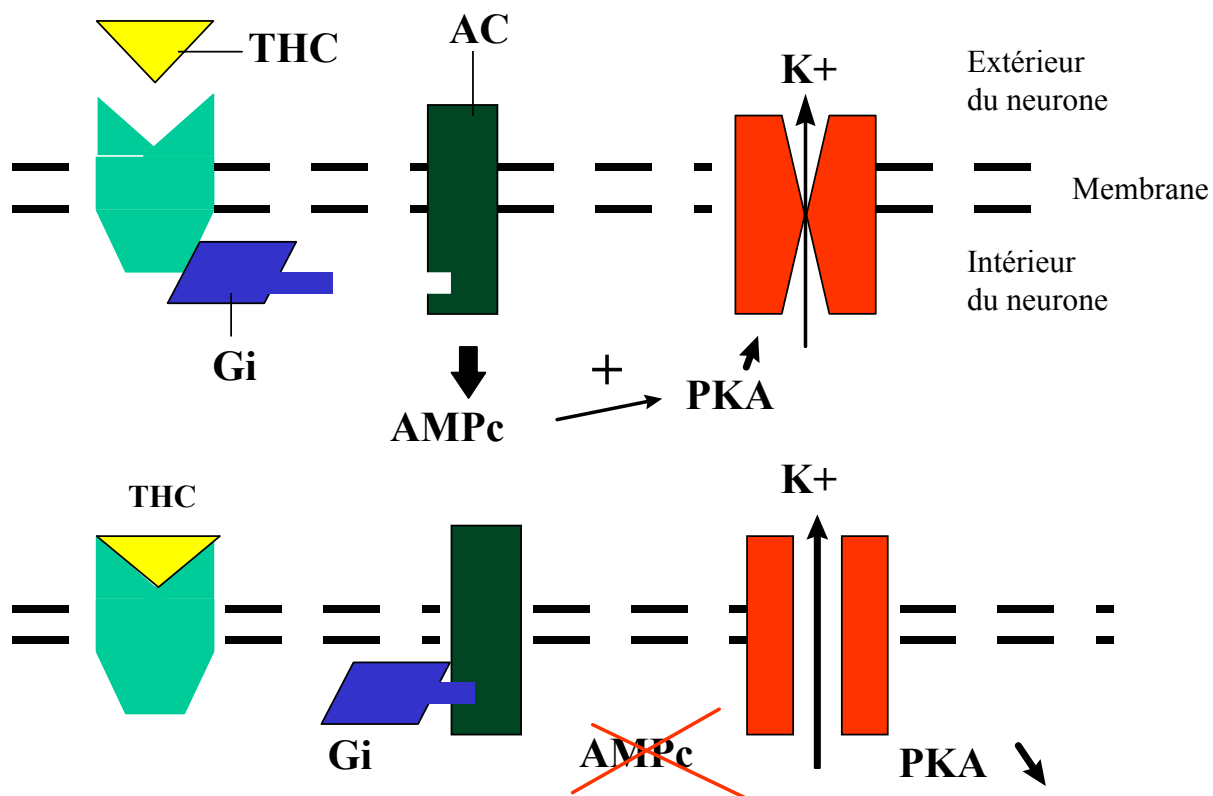
Cannabinol



Cannabidiol



Acide 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH)



### Légende des Figures :

**Figure 1** : Formules des principaux cannabinoïdes.

**Figure 2** : Schéma du mécanisme d'action du THC conduisant au maintien du canal potassique en position ouverte.

THC : delta-9 tétrahydrocannabinol

R : récepteur au cannabis CB1

Gi : protéine G inhibitrice

AC : Adénylate cyclase

AMPc : AMP cyclique

PKA : Protéine kinase active

K<sup>+</sup> : Ion potasium