

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015-2016

**CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION PRÉNATALE AU
CANNABIS SUR LE DÉVELOPPEMENT NEUROCOGNITIF
ET COMORTEMENTAL DE L'ENFANT**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

**MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU LE 02 MAI 2016 PAR
MYRIAM TALEB**

Née le 04/01/1993 à Sélestat

Directrice de mémoire : Madame le Docteur Michèle WEIL

Co-directrice de mémoire : Madame Anita BASSO

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Madame le Docteur Michèle Weil pour son aide précieuse, sa disponibilité et ses conseils avisés tout au long de l'élaboration de ce mémoire.

J'adresse mes chaleureux remerciements à Madame Anita Basso, pour sa disponibilité et son accompagnement dans mon travail de recherche. Merci d'avoir su me redonner confiance les fois où j'en ai eu besoin au cours de mes études.

Je remercie les membres du jury pour le temps et l'attention accordés à la lecture de ce mémoire.

Je remercie également ma famille, celle d'ici et celle qui est à des milliers de kilomètres, pour leur soutien et leur amour constant.

Merci à mon frère Camille, pour m'avoir donné l'envie de me lancer dans l'aventure de la PACES, pour m'avoir transmis le goût du monde médical et pour son soutien.

Je remercie mes très chers parents, pour m'avoir toujours encouragé à poursuivre mes objectifs, pour m'avoir appris la persévérance et pour leur aide inconditionnelle.

Merci à Katarina, Léa, Marina, Pauline, Sarah et Zoé, pour ces quatre merveilleuses années à leurs côtés et pour toutes celles à venir, pour notre soutien mutuel et pour tout ce qu'elles m'apportent.

Merci à Victor, pour son soutien de tous les instants. Son optimisme mais aussi son esprit aiguisé et son envie constante de comprendre m'ont aidé à progresser dans mon travail.



École de
Sages-Femmes
STRASBOURG

Attestation d'authenticité

Ce document rempli et signé par l'étudiant concerne tous documents soumis à évaluation de l'année universitaire en cours.

Je, soussigné : (nom et prénom)..... **TALEB Myriam**

Étudiant(e) de : (année de formation)..... **5ème année**

Etablissement : Ecole de Sages-Femmes de
Strasbourg.....

Certifie que le document soumis ne comporte aucun texte ou son, aucune image ou vidéo copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources selon les normes de citation universitaires.

Fait à **Strasbourg** le **15 mars 2016**

Signature de l'étudiant(e).

Tout plagiat réalisé par un étudiant constitue une fraude au sens du décret du 13 juillet 1992 relatif à la procédure disciplinaire dans les Établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel. La fraude par plagiat relève de la compétence du Conseil de discipline de l'Ecole de Sages-Femmes. En général la sanction infligée aux étudiants qui fraudent par plagiat s'élève à un an d'exclusion de tout établissement d'enseignement supérieur.

Tout passage ou schéma copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources, selon les normes de citation universitaires, sera considéré par le jury ou le correcteur comme plagié

Sommaire

INTRODUCTION	4
1. Epidémiologie.....	5
2. Le cannabis.....	5
2.1. Généralités.....	5
2.2. Législation.....	6
2.3. Effets de la consommation de cannabis.....	6
2.4. Effets de la consommation chronique de cannabis.....	7
3. Le cannabis et la grossesse.....	8
MATERIEL ET METHODES	12
RESULTATS	15
1. Effets sur le développement cérébral foetal.....	16
1.1. Préambule sur le système endocannabinoïde.....	16
1.2. Le développement cérébral.....	16
2. Impact sur le comportement.....	17
2.1. En période néonatale.....	17
2.2. Troubles du comportement dans la petite enfance.....	17
2.3. Délinquance à l'adolescence.....	17
3. Impact sur les fonctions neurocognitives et exécutives.....	19
3.1. Mémoire et langage.....	19
4. Impact en pathologie psychiatrique.....	20
4.1. Symptômes dépressifs.....	20
4.2. Symptômes psychotiques.....	21
5. Impact sur la performance scolaire.....	21
6. Impact sur la consommation de drogues et les conduites addictives.....	23
5.1. A l'adolescence.....	23
5.2. Au début de l'âge adulte.....	25
7. Données complémentaires issues des revues de la littérature.....	26
DISCUSSION	28
1. Les études exploitées.....	29

1.1. Les études épidémiologiques.....	29
1.2. Les cohortes principales.....	29
1.2.1. Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS).....	30
1.2.2. Maternal Health Practice and Child Development Study (MHPCD).....	30
1.2.3. Generation R Study.....	31
1.3. Spécificité des études menées sur l'exposition prénatale au cannabis chez l'humain	
.....	31
1.3.1. L'évaluation de la consommation.....	32
1.3.2. La prise de drogue non standardisée entre les consommateurs.....	32
1.3.3. L'évolution de la consommation en cours de grossesse.....	33
1.3.4. La consommation éventuelle d'autres drogues, de l'alcool et du tabac.....	33
1.3.5. D'autres différences notables entre les études.....	33
2. Exploitation des résultats des études.....	35
2.1. Comparaison avec les modèles animaux.....	35
2.2. Commentaires sur les effets observés.....	37
2.2.1. Effets variant selon le sexe.....	37
2.2.2. Exposition prénatale au cannabis, tabagisme et consommation de substances	37
2.2.3. Cannabis et psychoses.....	38
2.3. Existerait-il des déterminants génétiques ?.....	39
2.4. Biais possibles.....	40
2.4.1. Allaitement maternel et cannabis.....	40
2.4.2. Les modalités éducatives.....	40
2.4. Physiopathologie et mécanismes neurobiologiques.....	41
2.4.1. Exposition prénatale au cannabis et système endocannabinoïde.....	41
2.4.2. Exposition prénatale au cannabis et système dopaminergique.....	42
2.4.2. Exposition prénatale au cannabis et système opioïde.....	43
2.4.3. Exposition prénatale au cannabis et système sérotoninergique.....	44
2.4.4. Exposition prénatale au cannabis et systèmes glutamatergique et	
GABAergique.....	44
3. Réflexion sur notre étude.....	46
4. Moyens à mettre en oeuvre	47
4.1. La poursuite des études sur la cohorte Generation R Study.....	47

4.2. La réalisation d'autres études.....	47
4.3. Le suivi des enfants exposés.....	48
4.4. La nécessité d'un accompagnement optimal pendant la grossesse.....	49
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54

ANNEXES

Annexe I : Organigramme de sélection des articles

Annexe II : Grille de lecture

Annexe III : Cannabis Abuse Screening Test

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

Le cannabis est la substance illicite la plus souvent consommée dans la population en général, et chez les femmes en âge de procréer. La France est l'un des pays les plus concernés d'Europe. En France, nous constatons l'augmentation de cette consommation, ce qui en fait un réel problème de santé publique. Parmi les 18-64 ans, 42% ont expérimenté le cannabis au cours de leur vie, et concernant plus particulièrement les femmes :

- en 1992, 9% des femmes de 18 à 64 ans avaient expérimenté le cannabis,
- 25% en 2010 d'après l'INPES,
- et 33% en 2014 (1).

Le Baromètre Santé de 2014 révèle que 7% des femmes de 18 à 64 ans ont consommé du cannabis au cours de l'année. La consommation actuelle (au cours de l'année) de cannabis concerne surtout les plus jeunes. 6% des femmes de 18-25 ans sont des usagères régulières, c'est-à-dire qu'elles ont consommé au moins 10 fois du cannabis au cours des 30 derniers jours. Depuis 2011, les indicateurs de consommation sont à la hausse, notamment pour les femmes, alors qu'ils étaient plutôt stables entre 2005 et 2010.

De plus, la consommation de cannabis touche des milieux sociaux très variés, et cette substance est consommée sur l'ensemble du territoire.

La consommation de cannabis est donc bien une problématique de santé publique aujourd'hui. Une étude menée en 2010 en France révèle que 1,2% des femmes enceintes ont consommé du cannabis pendant leur grossesse (2).

2. Le cannabis

2.1. Généralités

Le cannabis est le terme générique pour tout produit consommable ou extrait de la plante *Cannabis sativa*. Sa composition est très complexe. Il comporte plus de 60 cannabinoïdes, dont les principaux sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) qui est le principe actif responsable de la majorité des effets psychoactifs, ainsi que le Δ^8 -tétrahydrocannabinol et le

cannabidiol. Les cannabinoïdes sont lipophiles.

Le cannabis se présente sous forme d'herbe, de résine ou d'huile, et peut se consommer de différentes manières. En France, le cannabis est en général fumé mélangé avec du tabac. D'autres modes de consommation moins répandus existent, tels que l'utilisation de la pipe à eau, l'ingestion sous forme de préparation culinaire ou encore la vaporisation.

2.2. Législation

En France, le cannabis est une drogue illicite. Mais aujourd'hui, nous observons la légalisation du cannabis pour usage médical dans plusieurs pays d'Europe et du monde. Le cannabis à usage médical est utilisé essentiellement en tant qu'agent anti-nauséeux et anti-émétique, anti-spasmodique, analgésique, anti-inflammatoire, anti-allergique, ainsi que comme médicament anti-épileptique. L'usage récréatif est également autorisé dans certains pays, par exemple aux Pays-Bas et dans deux Etats des Etats-Unis. Il existe donc de grandes variabilités parmi les mesures adoptées par les Etats concernant le cannabis. En Europe et aux Etats-Unis, le débat politique autour de la possession de cannabis pour usage personnel constitue un sujet polémique et très controversé.

Au sein de la population, le cannabis est souvent perçu comme une drogue peu nuisible (3). Ceci peut être l'un des facteurs explicatifs de la forte prévalence de la consommation.

2.3. Effets de la consommation de cannabis

Les effets varient, mais ceux qui sont le plus communément ressentis lors de la consommation de cannabis sont : un sentiment de détente et de bien-être, l'euphorie, l'altération des perceptions, l'intensification des expériences sensorielles, la modification de l'appréciation du temps et de l'espace, la désinhibition, l'augmentation de l'appétit. Il peut y avoir des effets secondaires, qui ne durent que le temps des autres effets du cannabis. Mais l'utilisateur s'expose potentiellement à des risques et des complications dès la première prise : baisse de la vigilance et ralentissement des réflexes, limitation des capacités et de l'intérêt à réaliser des tâches demandant de la concentration, apparition de troubles passagers psychologiques ou

psychiatriques, mais aussi déclenchement de troubles mentaux durables chez des sujets fragiles (4).

Aucun cas de décès par surdosage n'a été signalé.

Le cannabis a un potentiel addictif : une consommation régulière de cannabis peut conduire à l'installation d'une dépendance. Cette dernière est essentiellement psychologique. L'accoutumance au cannabis consiste en la diminution de l'effet lors de la réadministration d'une même dose de Δ^9 -tétrahydrocannabinol : les effets agréables sont atténués, ainsi que certaines manifestations indésirables.

2.4. Effets de la consommation chronique de cannabis

A long terme, sur le plan somatique, l'utilisateur chronique s'expose à un risque augmenté de pathologies respiratoires, de cancers de la sphère oto-rhino-laryngologique, et plus rarement d'ischémie des membres inférieurs, mais pour ces pathologies l'effet spécifique du cannabis par rapport au tabagisme n'est pas établi (5). La consommation chronique entraînerait également des perturbations endocriniennes (6), telles qu'une diminution de la fertilité masculine, de l'ovulation et une altération des hormones (prolactine, FSH, LH, oestrogènes) (7).

La consommation régulière et prolongée de cannabis induit des troubles cognitifs, notamment des troubles de l'attention, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique avec des altérations de l'encodage, du stockage et du rappel des informations, et des troubles de la faculté d'organiser des informations complexes. L'intensité des troubles dépend de la dose, de la fréquence, de la durée d'exposition et de l'âge au début de la consommation (8). Or ces troubles cognitifs peuvent impacter l'apprentissage, le raisonnement, les acquisitions scolaires ainsi que l'accomplissement des tâches complexes dans le cadre professionnel. Les effets cognitifs sur le long-terme semblent plus marqués chez les consommateurs ayant initié leur consommation au cours de l'adolescence, et semblent plus persistants (9). L'induction d'anomalies morphologiques cérébrales par une consommation chronique de cannabis est controversée : certaines études ne trouvent pas de neurotoxicité lésionnelle (10), et dans les travaux où des anomalies sont retrouvées, celles-ci restent mineures (8).

Il est donc bien établi que la consommation chronique altère le fonctionnement cognitif, mais l'atteinte est subtile : par exemple, les altérations induites par une consommation chronique élevée d'alcool sont bien plus évidentes (6).

La question de la persistance des altérations après la cessation de la consommation reste posée. Certaines études mettent en évidence la disparition des anomalies après une période d'abstinence de quelques semaines, tandis que d'autres ne trouvent pas d'amélioration (6).

Les consommateurs chroniques peuvent également être sujets à une diminution de la motivation, pouvant conduire à l'isolement ; il s'agit dans ce cas d'effets réversibles à l'arrêt de la consommation.

L'usage de cannabis est également associé à une augmentation des symptômes dépressifs, y compris des idées suicidaires, les plus jeunes consommateurs étant les plus affectés par cette association (11).

La consommation de cannabis peut donc avoir des conséquences sur les plans somatique, social, psychologique et psychiatrique pour l'utilisateur.

3. Le cannabis et la grossesse

A ce jour, en-dehors des effets du tabac, nous n'observons pas de retentissement important sur la grossesse. Les professionnels de la périnatalité sont donc peu alertés par ce sujet. Or il est démontré que les cannabinoïdes, qui ont une bonne solubilité lipidique, traversent la barrière placentaire. Le cannabis n'est pas reconnu en tant qu'agent tératogène (12). Mais il subsiste d'autres risques, qui sont :

- d'une part, les mêmes que ceux du tabac, liés à la diminution d'oxygénation induite par l'intoxication au monoxyde de carbone (par exemple, un retard de croissance intra-utérin).
- et d'autre part, ceux liés à l'action propre du THC, à propos desquels aucun consensus n'a été établi à ce jour. Le THC intervient au niveau du cerveau du consommateur de cannabis ; nous nous interrogeons sur son action sur le cerveau du fœtus exposé, et donc sur son impact pour le développement de l'enfant.

Certaines études mettent en évidence un lien entre la consommation de cannabis et les issues de la grossesse (retard de croissance intra-utérin, mortalité néonatale et mort foetale in utero, prématurité), tandis que d'autres ne retrouvent pas d'association après contrôle des facteurs confondants tels que le tabagisme (13). Les études sont nombreuses, mais il n'existe pas de consensus à ce jour.

Rappelons l'existence et le rôle du système endocannabinoïde. Il existe deux types de récepteurs cannabinoïdes : CB1 et CB2.

CB1 est exprimé en majorité dans le système nerveux et périphérique, dans les régions impliquées dans les processus cognitifs de l'apprentissage, de la mémoire et de la récompense, dans les phénomènes moteurs, et dans la perception de la douleur. Il est également présent, en quantité plus faible, dans des tissus périphériques tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales.

CB2 quant à lui se retrouve essentiellement dans les cellules du système immunitaire.

Le système endocannabinoïde a, entre autres, un rôle primordial au cours des stades précoces du développement : par exemple, le succès de la migration et de l'implantation de l'embryon dépend d'un taux optimal d'endocannabinoïdes. Il semble également que les endocannabinoïdes soient impliqués dans l'initiation normale du travail ; un défaut de signalement par le système endocannabinoïde serait impliqué dans l'accouchement prématuré à travers des altérations des hormones stéroïdes ovariennes. Il a également un rôle essentiel dans la plasticité synaptique du système nerveux (14).

Le système endocannabinoïde est donc intimement lié à la grossesse ainsi qu'au développement cérébral du fœtus, ce qui nous amène à penser qu'un apport exogène de cannabinoïdes pourrait interférer avec le développement normal de l'enfant.

Au vu de toutes ces données, notre problématique est la suivante : **En quoi la consommation de cannabis durant la grossesse influence-t-elle le développement neuro-cognitif et comportemental de l'enfant ?**

En tant que future sage-femme et étant donné la prévalence actuelle de la consommation de cannabis, il nous semble important de mieux connaître l'impact de la consommation de cette substance pendant la grossesse. L'objectif de notre travail est d'étudier si les données actuelles

nous permettent de déterminer de réelles conséquences de l'exposition prénatale au cannabis pour l'enfant à court, moyen et long-terme, sur le plan de son développement neurologique, cognitif et comportemental. Ainsi, nous serons aptes à délivrer une information validée aux femmes enceintes usagères de cannabis et à optimiser la prise en charge de ces femmes et de leurs enfants.

Au vu des conséquences et des risques du cannabis pour le consommateur, nous émettons l'hypothèse que l'exposition prénatale au cannabis pourrait exposer à un risque augmenté de troubles du comportement, de dépendance à une substance, et qu'elle pourrait impacter l'attention, la mémoire et le parcours scolaire.

D'autre part, les modalités actuelles de la consommation font que le cerveau humain en développement est exposé aux cannabinoïdes exogènes à deux périodes de la vie : au cours de la vie foetale par l'intermédiaire de la consommation maternelle, et durant l'adolescence, période au cours de laquelle s'opère la maturation neuronale. Or les effets du cannabis à l'adolescence suggèrent des issues délétères à long-terme, avec une augmentation des cas de symptômes dépressifs, de schizophrénie, de consommation de drogues et de problèmes en matière de cognition chez les jeunes gens consommateurs.

Il est établi qu'un lien existe entre l'usage précoce du cannabis (pendant l'adolescence) et le risque de survenue d'une schizophrénie. Sans que la relation de causalité ne soit clairement établie à ce jour, il est reconnu que l'usage régulier de cannabis avant 18 ans est associé à un risque doublé de schizophrénie (15). Par ailleurs, l'apparition d'une psychose de type schizophrénie semble avoir un lien avec des problèmes au cours du développement cérébral foetal. Les complications de la grossesse (hémorragie, diabète, incompatibilité Rhésus, pré-éclampsie) et de l'accouchement (atonie utérine, asphyxie, césarienne en urgence), ainsi qu'une croissance foetale et un développement anormal (petit poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel, malformations congénitales, périmètre crânien diminué), semblent également associés avec la survenue d'une schizophrénie (16). Au vu de toutes ces données, nous pourrions craindre que l'exposition prénatale au cannabis soit un facteur prédictif de la survenue d'une schizophrénie.

Dans un premier temps, nous exposerons la méthodologie que nous avons adoptée pour mener

ce travail. Nous présenterons ensuite les résultats des articles sélectionnés, avant de commenter et d'analyser ces résultats, tant d'un point de vue méthodologique que sur les données elles-mêmes. Enfin, nous conclurons notre mémoire en définissant des points d'action et en proposant des recherches ultérieures à mener.

MATERIEL ET METHODES

Pour répondre à notre problématique en faisant le point sur les connaissances actuelles, nous avons réalisé une revue de la littérature récente. Pour ce faire, nous avons analysé la littérature scientifique parue entre 2005 et 2016, grâce aux bases de données EM Premium, PubMed, Science Direct et la Cochrane, en français et en anglais.

La combinaison de mots-clés que nous avons utilisée est : (("Cannabis" or "marijuana") and "pregnancy"). La recherche concernait les mots-clés, le titre et le résumé des articles. Nous avons complété notre recherche par la combinaison : (("cannabis" or "marijuana") and "prenatal exposure"). Nous avons choisi ces mots-clés délibérément, afin d'avoir une vision globale sur le sujet et de trouver tous les articles sur ce thème.

Nous avons effectué une première sélection des articles par l'analyse de leur titre et la lecture des abstracts, en conservant ceux qui concordent avec notre problématique et qui sont pertinents pour notre travail.

Les articles dont nous savions à la lecture de l'abstract que les mères étaient polyaddictives ont été éliminés, car leurs résultats ne nous permettent pas de répondre à notre problématique. Nous avons également éliminé les articles publiés avant 2005, ainsi que ceux de type narratif ou éditorial. A ce stade de notre recherche, nous avons retenu 43 articles (**Annexe I**).

Pour affiner notre sélection, nous avons étudié la section « Matériel et méthodes » des articles et nos critères de sélection ont été : la méthodologie, le type d'étude, la validité et l'utilité des résultats pour notre travail. Le but de notre travail était d'étudier les articles exposant des données originales menées sur l'humain. Afin de compléter nos recherches, nous avons également étudié les bibliographies des articles sélectionnés, en recensant les autres publications pertinentes sur ce sujet. Nous avons mis en place une veille documentaire.

Les critères de sélection des articles étaient :

- La méthodologie : respect de la structure Introduction, Matériel et Méthodes, Résultats, Discussion.
- La date de publication : les articles dont la date de publication est antérieure à 2005 ont été exclus.
- La population étudiée : les nouveau-nés dont la mère a consommé du cannabis en cours de grossesse.
- La concordance avec notre problématique.

- Les résultats, qui devaient être valides et utiles pour notre travail.
- L'accessibilité des articles : nous avons exclu les articles payants et les articles indisponibles, au nombre de sept.

Enfin, la lecture des articles sélectionnés nous a permis de retenir les articles les plus pertinents, au nombre de dix. Les autres articles, qui étaient des revues de la littérature ou des études menées sur l'animal, ont été conservés en vue de discuter les effets retrouvés chez l'humain.

La veille documentaire ne nous a pas permis d'identifier de travaux supplémentaires pertinents pour nos recherches.

Nous avons analysé chacun de ces articles à l'aide d'une grille de lecture (**Annexe II**), afin d'évaluer la qualité méthodologique et l'importance des résultats pour la pratique clinique. Pour chaque article original sous forme d'étude épidémiologique, nous avons analysé les points suivants : l'objectif, le type d'étude, les facteurs étudiés, le(s) critère(s) de jugement, la population source et les sujets étudiés, les facteurs de confusion potentiels et les biais, les résultats, et les conclusions des auteurs.

Nous avons complété nos recherches par l'étude de trois revues de la littérature, afin d'avoir le point de vue le plus complet sur le sujet, et de prendre connaissance des études publiées avant 2005. En effet, certains aspects du sujet ont été développés dans des études antérieures à 2005 uniquement. Il n'existe pas de méta-analyse récente explorant les effets de l'exposition prénatale au cannabis sur le développement neuro-cognitif et comportemental.

Nous avons utilisé le logiciel Zotero afin d'inclure les références bibliographiques dans notre travail.

RESULTATS

1. Effets sur le développement cérébral foetal

1.1. Préambule sur le système endocannabinoïde

Des récepteurs cannabinoïdes ainsi que leurs ligands endogènes existent dès les phases les plus précoces du développement embryonnaire. Le système endocannabinoïde joue un rôle essentiel dans les phases précoces du développement neuronal et de la survie des cellules. Il est impliqué dans des processus fondamentaux du développement tels que la prolifération, la migration et la différenciation des cellules.

L'exposition périnatale au cannabis, et donc la présence de cannabinoïdes exogènes, pourrait perturber le contrôle du système endocannabinoïde à des stades critiques du développement nerveux. Il ne serait ainsi pas surprenant que des manipulations du système endocannabinoïde par une exposition cannabinoïde exogène au cours des stades précoces du développement aient des conséquences neuro-comportementales à long terme (14).

Le système endocannabinoïde a un rôle important dans l'apprentissage, la mémoire, l'anxiété, la dépression, l'addiction, l'appétit, les comportements alimentaires, la douleur, la neuroprotection (17).

1.2. Le développement cérébral

Chez l'humain, il existe une phase de croissance accélérée du cerveau qui s'écoule du deuxième trimestre de la grossesse aux deux premières années de vie de l'enfant. C'est une période très importante du développement cérébral, durant laquelle ont lieu des séries de changements fondamentaux et rapides tels que : la maturation dendritique et celle des axones, l'établissement de connexions neuronales, la synaptogenèse, la prolifération de cellules gliales et la myélinisation. De plus, la majorité des systèmes de neurotransmission subissent des changements à cette période (14).

2. Impact sur le comportement

2.1. En période néonatale

Une étude transversale menée au Brésil par De Moraes Barros et son équipe montre que l'exposition au cannabis in utero a des incidences neurocomportementales en période néonatale (18), chez les nouveau-nés de mères adolescentes. Dans cette étude, les enfants exposés in utero au tabac, à l'alcool et à d'autres drogues ont été exclus. L'évaluation pratiquée entre 24 et 72 heures de vie à l'aide de l'échelle Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavior Scale (NNNS) montre que l'éveil et la réactivité des nouveau-nés exposés sont augmentés. La régulation des rythmes nycthémeraux est moins bonne chez les nouveau-nés exposés. Ils sont également plus irritables, et répondent moins bien aux tentatives d'apaisement de l'examineur. Les pleurs sont plus fréquents pendant l'examen et les nouveau-nés sont plus nerveux. Le lien entre l'exposition au cannabis et la modification de l'éveil, de la régulation et de la réactivité subsiste après la prise en compte des facteurs de confusion dans l'analyse.

2.2. Troubles du comportement dans la petite enfance

Une étude menée sur la cohorte Generation R Study retrouve que les filles de 18 mois ayant été exposées au cannabis in utero seraient plus à risque de développer des comportements agressifs, et présentent un risque augmenté de déficit de l'attention : OR = 2,75. Cette association n'est pas significative pour les garçons de 18 mois exposés in utero (19). Or les troubles du comportement de l'enfant en bas âge peuvent être prédictifs de la psychopathologie de l'adulte.

2.3. Délinquance à l'adolescence

Une étude (20) menée sur la cohorte MHPCD a montré que les effets de l'exposition prénatale au cannabis sur les comportements de délinquance à l'âge de 14 ans sont médiés par les effets

préalables sur le fonctionnement neurocognitif. La délinquance est évaluée de deux manières : une évaluation du comportement par la mère (Child Behavior Checklist), et un questionnaire à l'enfant (Self-report Delinquency Scale). Ces questionnaires évaluent les comportements de dommages et dégâts, de vol, de violence et d'infractions.

Notons qu'une variable est définie comme un facteur de confusion si elle compte dans la relation entre le facteur et le critère de jugement.

L'exposition prénatale au cannabis, définie ici comme un Average Daily Joints (ADJ) $\geq 0,89$ soit ≥ 1 joint/jour, influence significativement chacun des facteurs suivants : symptômes dépressifs à 10 ans, troubles de l'attention, apprentissage, mémoire et QI des enfants. L'hyperactivité et l'impulsivité ne sont pas significativement associées.

L'exposition au cannabis in utero entraîne un taux plus élevé de délinquance, après prise en compte des différentes covariables identifiées : environnement familial, habilité cognitive maternelle, symptômes dépressifs maternels, hostilité maternelle, événements de vie, paramètres démographiques et environnementaux, prise de traitement anti-dépresseur, troubles déficitaires de l'attention. Ainsi pour une exposition prénatale forte (ADJ $\geq 0,89$), 61% des enfants ont présenté un comportement délinquant, contre 44% si l'exposition prénatale est faible ou inexistante ($p < 0,01$). Après contrôle de toutes les variables significatives identifiées dans l'analyse multivariée, une exposition prénatale forte au 1er trimestre reste significativement associée à une augmentation de la délinquance : OR=1,84 ([1,05-2,96] ; $p < 0,03$). D'autre part, l'association de l'exposition prénatale au cannabis avec les symptômes dépressifs de l'enfant et avec les troubles de l'attention reste significative. En revanche, l'apprentissage, la mémoire et le QI de l'enfant ne sont pas significativement corrélés à l'exposition au cannabis in utero.

Or, chacun des facteurs confondants proposés entraîne un taux plus élevé de délinquance : les symptômes dépressifs de l'enfant, l'hyperactivité, les troubles de l'impulsivité et de l'attention à 10 ans sont significativement liés à des taux plus élevés de délinquance à 14 ans. L'apprentissage, la mémoire et le QI ne semblent pas corrélés au taux de délinquance.

Les symptômes dépressifs de l'enfant et les troubles de l'attention étant les deux seuls facteurs de confusion significativement liés à l'exposition prénatale au cannabis, ils sont les seuls à être évalués par la suite.

Finalement, les facteurs de confusion cités atténuent l'association directe entre l'exposition

prénatale au cannabis et la délinquance :

- les symptômes dépressifs constituent un facteur de confusion significatif entre l'exposition et la délinquance. L'effet direct de cette exposition sur la délinquance n'est plus que légèrement significatif après prise en compte de l'effet de la dépression sur la délinquance dans le modèle.
- En revanche, les troubles de l'attention à 10 ans ne médient que partiellement l'association entre l'exposition prénatale au cannabis et la délinquance. L'effet direct de l'exposition sur la délinquance reste significatif même après inclusion des troubles de l'attention en tant que facteur de confusion dans le modèle, mais le degré de significativité de l'exposition prénatale au cannabis est diminué.

3. Impact sur les fonctions neurocognitives et exécutives

Le terme de fonctions exécutives se réfère en général à un ensemble de compétences nécessaires à une activité indépendante, réfléchie et ayant un but, incluant plusieurs fonctions neurocognitives de haut niveau : par exemple, la mémoire de travail, l'inhibition, l'organisation, la planification. Les fonctions exécutives sont essentielles à une adaptation réussie, car elles permettent les comportements réfléchis et la capacité de gérer plusieurs stimuli et demandes. Les fonctions exécutives ne sont pas synonymes de l'intelligence entendue comme le caractère évalué par le QI, qui lui reflète l'expérience scolaire et l'information bien apprise. Les fonctions exécutives sont permises par la participation et la coordination de différentes régions anatomiques et fonctionnelles du cerveau.

3.1. Mémoire et langage

L'exposition prénatale au cannabis affecterait les domaines de la mémoire et de la parole (17). Une étude menée sur la cohorte OPPS (21) a recherché s'il existe des modifications neurologiques chez les jeunes adultes ayant été exposés in utero au cannabis. Les participants devaient effectuer une tâche visuospatiale durant laquelle l'activité neurologique était explorée par l'IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle). Des données sur les

performances cognitives étaient également collectées. L'étude ne retrouve pas de différence significative au niveau des performances selon que les sujets avaient été exposés ou non au cannabis in utero. En revanche, une augmentation significative de l'activité neurologique est constatée dans certaines zones cérébrales (plutôt des zones localisées à gauche), ainsi qu'une diminution dans d'autres (plutôt des zones localisées à droites) chez les sujets exposés. Le résultat de cette étude suggère que l'exposition prénatale au cannabis altère le fonctionnement neurologique lors du processus de mémoire visuospatiale, dans le jeune âge adulte. L'exposition prénatale au cannabis affecte ainsi les processus neurophysiologiques, qui sous-tendent le fonctionnement exécutif.

4. Impact en pathologie psychiatrique

4.1. Symptômes dépressifs

Une étude longitudinale (22), menée sur la cohorte MHPCD, montre que les enfants exposés au cannabis au 1er et au 3ème trimestres de la grossesse présentent un taux augmenté de symptômes dépressifs à l'âge de 10 ans. Cette augmentation reste significative après le contrôle des variables détectées.

D'autre part, plus la consommation de cannabis de la mère était importante pendant la grossesse, plus le taux d'enfants présentant des symptômes dépressifs à 10 ans est élevé.

Enfin, si la mère a eu une consommation massive de cannabis au 1er trimestre, le risque pour l'enfant de développer des symptômes dépressifs reste plus élevé, quelle que soit la consommation de la mère aux 2ème et 3ème trimestres.

Ces résultats sont valables pour une population de milieu socio-économique défavorisé.

Il est d'autant plus important de connaître le lien entre symptômes dépressifs précoces et exposition prénatale au cannabis qu'une dépression initiée précocement est associée à une augmentation des troubles psychiatriques et des troubles du comportement ultérieurs, tels que la consommation de produits et la délinquance.

4.2. Symptômes psychotiques

Une étude anglo-saxonne (23) a exploré le lien entre l'exposition in utero au tabagisme, au cannabis et à l'alcool et le risque d'apparition de symptômes psychotiques à 12 ans chez les sujets de la cohorte ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children). L'évaluation des symptômes psychotiques chez ces enfants a été effectuée à l'aide d'un entretien semi-dirigé : le Psychosis-like Symptoms semi-structured interview (PLIKSi), qui contient 12 items, à la recherche de symptômes tels que les hallucinations, le délire et les symptômes délirants, et l'automatisme mental.

Cette étude ne retrouve pas d'association entre la consommation de cannabis pendant la grossesse et le développement de symptômes psychotiques chez les adolescents issus de ces grossesses : OR=0,94 après ajustement.

Il n'a pas été possible de déterminer l'effet de la consommation de cannabis pour chaque trimestre de la grossesse individuellement, car le nombre de femmes consommatrices était trop faible pour ce type d'analyse.

5. Impact sur la performance scolaire

Une étude de Goldschmidt et al. (24) a étudié le lien entre l'exposition prénatale au cannabis et la réussite scolaire des jeunes à l'âge de 14 ans. Les objectifs de cette étude étaient :

- de rechercher si les effets de l'exposition prénatale au cannabis sur la réussite scolaire à l'âge de 10 ans, trouvés dans une étude préalable, persistent à l'adolescence,
- et d'évaluer si le lien entre exposition prénatale au cannabis et réussite scolaire est la conséquence des effets précoces de cette exposition sur l'intelligence de l'enfant à 6 ans, les symptômes dépressifs de l'enfant et les problèmes d'attention à 10 ans, et l'expérimentation précoce du cannabis pendant l'adolescence (avant 14 ans). En effet, des études préalables sur cette cohorte ont démontré que l'exposition prénatale au cannabis induit une augmentation des déficits du QI à 6 ans, des déficits de l'attention à 10 ans, un taux augmenté de symptômes dépressifs à 10 ans et un taux augmenté d'initiation précoce du cannabis (avant 14 ans).

Il s'agit d'une étude de cohorte (cohorte MHPCD), dans laquelle les performances scolaires

sont évaluées à l'aide du score WIAT (Wechsler Individual Achievement Test) Screener. Ce score est divisé en trois catégories : la lecture, le raisonnement mathématique et l'orthographe.

L'exposition prénatale au cannabis est divisée en trois niveaux :

- exposition importante : $ADJ \geq 0,89$ soit ≥ 1 joint/jour
- exposition faible : < 1 joint/jour
- pas d'exposition au cannabis.

Le pourcentage de femmes consommant du cannabis diminue au cours de la grossesse. Le nombre de femmes dont la consommation est importante diminue également au cours de la grossesse.

L'analyse statistique montre que le score WIAT global est plus faible pour les adolescents ayant subi une exposition au cannabis importante au 1er trimestre de la grossesse, par rapport à ceux n'ayant pas été exposés et à ceux dont l'exposition était effective, mais faible, au 1er trimestre.

En revanche, si l'on considère le score obtenu pour l'épreuve d'orthographe individuellement, aucune relation significative n'est retrouvée avec l'exposition prénatale au cannabis. Il n'existe pas non plus de relation significative entre le score WIAT global et l'exposition au 2ème et au 3ème trimestres de la grossesse.

Les variables significatives identifiées sont l'ethnie, le niveau d'éducation de la mère, le genre, le nombre de frères et soeurs, les revenus familiaux et l'environnement familial. Il s'agit des autres facteurs prédictifs de la réussite scolaire considérés par cette étude. Après contrôle de ces variables significatives, cette étude retrouve qu'une exposition au cannabis importante au 1er trimestre reste significativement liée à une baisse du score WIAT global. Le déficit au niveau du score est ainsi de 2,9 points ($p < 0,05$), en tenant compte des variables significatives.

Lorsque l'on considère individuellement les différentes catégories du score WIAT, la lecture est la seule catégorie pour laquelle une exposition importante est significativement associée à une baisse du score : coefficient - 3,3 ($p < 0,05$).

Il n'y a pas d'effet significatif de l'exposition prénatale au cannabis au 1er trimestre pour les autres catégories du score WIAT.

L'exposition prénatale au cannabis aux 2ème et 3ème trimestre de la grossesse ne serait pas

liée à la performance scolaire à 14 ans.

Cette étude s'attache ensuite à identifier les effets indirects de l'exposition prénatale au cannabis sur la réussite scolaire, qui seraient médiés par le score SBIS (Stanford-Binet Intelligence Scale) à 6 ans, les symptômes dépressifs à 10 ans, les troubles de l'attention à 10 ans et l'expérimentation précoce du cannabis. Chacun de ces facteurs est individuellement significatif sur la réussite scolaire. La voie médiée la plus significative semble être celle des symptômes dépressifs à 10 ans, suivie du quotient intellectuel (QI) abaissé et des troubles de l'attention.

Cette étude retrouve ainsi que l'effet direct de l'exposition prénatale au cannabis n'est plus significatif une fois que ces facteurs de confusion sont considérés : 85% des effets de l'exposition sont en fait dus aux facteurs de confusion.

On retrouve le même mécanisme pour le score de lecture : l'effet direct de l'exposition prénatale au cannabis sur le score de lecture n'est plus significatif après inclusion des facteurs de confusion dans le modèle d'analyse.

Ceci signifie que l'association significative entre l'exposition prénatale au cannabis et la performance scolaire est expliquée par les effets antérieurs de l'exposition au cannabis sur le développement cognitif, émotionnel et comportemental des enfants.

6. Impact sur la consommation de drogues et les conduites addictives

5.1. A l'adolescence

Deux études récentes retrouvent un lien entre l'exposition prénatale au cannabis et les caractéristiques de la consommation de cannabis par les adolescents.

Ainsi, l'étude de Peter A. Fried et al. (25) a exploré le lien entre l'exposition prénatale au cannabis et la consommation de tabac et de cannabis chez l'adolescent, au sein de la cohorte OPPS. Les enfants exposés au cannabis in utero auraient plus de risque d'essayer la cigarette durant l'adolescence par rapport aux enfants non exposés (OR=2,58 [1,11;6,00]), notamment les garçons : OR=4,37 [1,31 - 14,64] contre OR=1,51 [0,43 - 5,38] pour les filles.

Ces adolescents auraient également un risque augmenté de tabagisme régulier : OR=2,36 [1,00;4,57]. Ce risque est plus marqué chez les garçons (OR=3,56 [1,06 - 11,97]) que chez les filles, chez qui l'association n'est pas significative (OR=1,55 [0,40 - 5,95]).

De plus, concernant les garçons, cette étude retrouve que plus la consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse était importante, plus le tabagisme de l'adolescent est important. Enfin, et indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, les adolescents issus de mères ayant consommé du cannabis pendant leur grossesse sont plus à risque d'expérimenter le cannabis que les enfants n'ayant pas été exposés in utero : OR=2,76 [1,11;6,86]. Ce risque est surtout augmenté pour les garçons : OR=3,67 [0,97;13,88]. Il n'est pas significatif pour les filles : OR=2,11 [0,89;7,59].

Il n'est pas retrouvé d'association significative entre l'exposition prénatale au cannabis et le risque d'usage régulier de cannabis pendant l'adolescence : OR=0,79 [0,33;1,90].

Mais lorsque l'on considère l'exposition in utero au cannabis et la consommation de cannabis des adolescents comme des variables continues, l'équipe retrouve une association significative positive entre la consommation de la mère pendant la grossesse et la consommation de l'adolescent en nombre de joints/semaine. Lorsque l'on considère la population des adolescents par genre, cette association est significative chez les garçons, mais pas chez les filles.

La seconde étude (26) mettant en évidence cette association a également été publiée en 2005, et a été menée sur les sujets de la cohorte MHPCD. Elle retrouve un lien entre l'exposition prénatale au cannabis et l'âge au premier essai et la fréquence de la consommation de cannabis chez les adolescents de 14 ans. Il ne s'agit pas du seul facteur influençant les caractéristiques de la consommation de cannabis chez ces adolescents : la consommation actuelle de tabac et d'alcool par l'adolescent, le stade pubertaire, l'activité sexuelle, les comportements délinquants, ainsi que la consommation de drogue par les pairs, les antécédents familiaux d'usage de drogue et les caractéristiques de l'environnement familial (dont la dépression parentale, l'usage actuel de drogue par les parents et les modalités éducatives) sont les autres facteurs qui ont été identifiés.

Mais les résultats suivants restent significatifs même après la prise en compte de ces facteurs dans l'analyse :

- L'exposition prénatale au cannabis influence l'âge au moment de la première

consommation de cannabis : la première expérimentation est plus précoce chez l'enfant exposé, que chez l'enfant non exposé.

- Plus la consommation journalière maternelle de cannabis était importante au premier trimestre de la grossesse, plus la probabilité que l'enfant consomme est élevée.
- L'exposition prénatale au cannabis influence la fréquence de la consommation de cannabis : la probabilité d'avoir une fréquence élevée de consommation est 1,3 fois plus élevée chez les adolescents exposés in utero que chez les adolescents non exposés.

En revanche, cette équipe ne retrouve pas d'association entre l'exposition prénatale au cannabis et les modalités de la consommation d'alcool et du tabagisme (âge au premier essai, fréquence).

5.2. Au début de l'âge adulte

A cette période de la vie, on observe dans la population un pic de la consommation de cannabis. De plus, c'est une période où les sujets commencent à avoir des enfants, et où il existe donc un risque d'exposer la génération suivante aux effets du cannabis.

Il apparaît que les enfants des femmes ayant consommé du cannabis pendant leur grossesse ont plus de risque de consommer du cannabis eux-mêmes à l'âge de 22 ans. Quelle que soit la fréquence de consommation de leur mère, ces enfants présentent un plus fort taux d'expérimentation du cannabis, et consomment plus fréquemment du cannabis que ceux n'ayant pas été exposés in utero.

Par ailleurs, si la consommation de cannabis par la mère pendant la grossesse était importante, l'enfant a plus de risque de consommer du cannabis régulièrement. Pour l'enfant, le risque de consommer du cannabis en quantité importante augmente avec la consommation de la mère.

Plus la mère consommait au cours de la grossesse, plus la fréquence de consommation de l'enfant augmente : OR = 1,22 après ajustement des différentes variables (exposition prénatale à l'alcool, ethnie, genre et âge de l'enfant) (27).

7. Données complémentaires issues des revues de la littérature

Tableau I. Résumé des données publiées avant 2005, issues des revues de la littérature sélectionnées (7) (28) (29)

Période néonatale	Augmentation des trémulations et des sursauts (OPPS, Fried et al., 1997) Diminution de la réponse visuelle aux stimuli lumineux (OPPS, Fried et al., 1987)
Troubles du sommeil	Altération de l'EEG pendant le sommeil en période néonatale (MHPCD) Troubles du sommeil accrus à 3 ans (Dahl et al., 1995)
Troubles de l'apprentissage	Retard du développement intellectuel de 9 à 19 mois (Litt et al., 1995) Diminution des scores verbaux à 36 et 48 mois (OPPS) Scores diminués pour la lecture, l'orthographe et la compréhension écrite à 10 ans (MHPCD, Goldschmidt et al., 2004)
Troubles de la mémoire	Troubles de la mémoire à court-terme à 36 mois (MHPCD, Day et al., 1994) et 48 mois (MHPCD)
Troubles des fonctions exécutives	Troubles de l'attention pendant une tâche demandant de la vigilance à 6 ans (MHPCD, Goldschmidt et al., 1999) Perturbation du fonctionnement des perceptions visuelles et du raisonnement visuospatial chez les 9-12 ans (OPPS, Fried et al., 1998 et 2000) Perturbation du raisonnement abstrait et visuel à 10 ans (MHPCD) Augmentation de l'hyperactivité et de l'impulsivité à 6 ans (MHPCD, Goldschmidt et al., 1999) et à 10 ans (MHPCD, Goldschmidt et al., 2000) Performances diminuées aux tâches impliquant la mémoire visuelle, l'analyse et l'intégration de données à 13-16 ans et à 15-17 ans (OPPS, Fried et al., 2001 et 2003)

Déficit de l'inhibition de réponse (OPPS, Fried et al., 2001)	
Troubles psychiatriques	Symptômes dépressifs augmentés à 10 ans (MHPCD, Gray et al., 1997)
Conduites addictives	/
Troubles du comportement	<p>Augmentation des troubles du comportement chez les 6-9 ans (OPPS, Fried, 1991)</p> <p>Augmentation des comportements de délinquance à 10 ans (MHPCD, Goldschmidt et al., 2000)</p>

DISCUSSION

1. Les études exploitées

1.1. Les études épidémiologiques

Les études que nous avons exploitées pour notre travail sont majoritairement des études de cohorte. Ce type d'étude est adapté à la problématique des effets de l'exposition prénatale au cannabis, puisque le principe est de comparer l'incidence d'événements définis dans deux populations suivies pendant une période donnée : ici, l'une exposée au cannabis in utero, l'autre non exposée. Ces études sont des études longitudinales prospectives, menées sur plusieurs années. Les études ont été menées en temps réel, avec le recueil des informations à différents âges, à l'inverse des études rétrospectives. Ceci permet d'éviter un nombre important de biais, tels que le biais de mémoire, et renforce la pertinence des résultats de ces études.

Un des articles que nous avons exploités, celui portant sur les incidences neurocomportementales en période néo-natale, est une étude transversale : ce type d'étude permet d'établir un lien entre plusieurs paramètres (ici, l'exposition prénatale et les modifications neurocomportementales), mais ne nous permet pas d'affirmer qu'il existe une relation causale. C'est une étude descriptive. Ce n'est pas le type d'étude apportant le niveau de preuve le plus élevé, mais cette étude a toutefois son importance.

1.2. Les cohortes principales

La majorité des études recherchant les effets de l'exposition prénatale au cannabis sur le développement neurocognitif et comportemental des enfants a été effectuée avec les données de trois cohortes de naissance : OPPS, MHPCD et Generation R Study.

Deux cohortes, OPPS et MHPCD, ont débuté dans les années 1980. De nombreuses études destinées à évaluer les effets de l'exposition prénatale à différentes substances ont été menées sur ces échantillons.

1.2.1. Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS)

Cette cohorte a débuté en 1978. Elle comprend un échantillon de 689 mères majoritairement issues de la classe moyenne, présentant un bas niveau de risque, d'ethnie caucasienne et vivant à Ottawa au Canada. Le suivi est effectif depuis la grossesse et se poursuit. Les auteurs se sont intéressés aux effets neurocomportementaux et développementaux de l'exposition prénatale au cannabis, au tabac et à l'alcool. Les canadiens ont été les précurseurs en matière d'études cliniques sur les effets des expositions prénatales, et ont réalisé des travaux conséquents sur ce thème, notamment à propos de l'exposition prénatale à l'alcool.

Dans cette cohorte, la consommation de cannabis était évaluée en nombre de joints par semaine, à différentes étapes de la grossesse. Trois niveaux de consommation étaient alors considérés :

- pas de consommation.
- consommation modérée : ≤ 6 joints par semaine.
- consommation importante : > 6 joints par semaine.

1.2.2. Maternal Health Practice and Child Development Study (MHPCD)

Les 600 femmes de cette cohorte, qui a débuté en 1982 à Pittsburgh en Pennsylvanie aux Etats-Unis, sont essentiellement des sujets à haut risque et de bas niveau socio-économique. Cet échantillon est constitué de femmes d'ethnie caucasienne et d'ethnie afro-américaine. Les auteurs se sont intéressés aux conséquences de l'exposition prénatale au cannabis, à l'alcool et au tabac.

Les patientes étaient incluses dans la cohorte au cours de leur 4ème mois de grossesse. Elles étaient ensuite revues au 7ème mois et à l'accouchement. Par la suite, une évaluation de chaque dyade mère-enfant était effectuée au 8ème mois de l'enfant, puis à 18 mois, et enfin à 3, 6, 10, 14, 16 et 22 ans. A chaque fois, l'équipe procédait à l'évaluation, selon un protocole standardisé, des paramètres suivants :

- pour la mère : facteurs sociaux, psychologiques, environnementaux, statut démographique, consommation de substance.

- pour l'enfant : développement cognitif, comportemental, psychologique et physique.

A 10 ans, le nombre de dyades toujours dans l'étude était de 83%, et à 14 ans de 76%, ce qui est un taux satisfaisant.

L'équipe s'informait de la consommation maternelle à chaque trimestre de la grossesse. L'évaluation de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis était standardisée. Ainsi, la consommation de cannabis était traduite en Average Daily Joints : ADJ = (nombre de joints/semaine) x (4 semaines/mois) / (31 jours/mois), ce qui correspond au nombre moyen de joints par jour. La consommation était établie en tenant compte de la forme du produit consommé (haschich, herbe, etc.).

1.2.3. Generation R Study

Cette cohorte a été initiée en 2001 à Rotterdam aux Pays-Bas. Elle est multi-ethnique, sur le modèle de la population (30) : les patientes incluses dans l'étude étaient essentiellement d'origine néerlandaise, surinamienne, turque et marocaine. Le but de cette étude de cohorte est de déterminer les déterminants précoces environnementaux et génétiques de la santé.

La sélection des patientes pour cette cohorte s'est faite pour les femmes à terme entre avril 2002 et janvier 2006.

Dans cette cohorte, la consommation paternelle de cannabis fait partie des éléments systématiquement recherchés.

1.3. Spécificité des études menées sur l'exposition prénatale au cannabis chez l'humain

Les études menées sur l'humain ont de nombreuses limitations, liées notamment aux grandes variations des doses de cannabis consommées. Les limites des études se trouvent également dans d'autres points que nous détaillerons. Mais il ne serait pas éthiquement acceptable de réaliser des études cliniques avec l'administration contrôlée de cannabis aux femmes enceintes, car nous avons connaissance d'un probable effet néfaste. De ce fait, les études en double-aveugle ne sont pas envisageables non plus.

1.3.1. L'évaluation de la consommation

Dans certaines études, la consommation est établie après un entretien ou un questionnaire aux mères : dans ce cas, les équipes se fient aux déclarations des mères. La consommation peut alors être sur-estimée ou sous-estimée.

Dans d'autres études, la consommation est établie par des analyses biologiques sur des échantillons d'urines des femmes enceintes ou/et des échantillons de leurs cheveux, ou/et par l'analyse du méconium des nouveau-nés. L'analyse sur les échantillons de cheveux permet d'être renseigné sur la consommation au cours des derniers mois : l'analyse de la partie proximale des cheveux renseigne sur la consommation 3 à 5 mois avant la coupe de l'échantillon. L'analyse du méconium ne permet pas de remonter aussi loin dans l'historique de consommation de la mère.

Les différentes méthodes ont des avantages et des inconvénients. Afin d'avoir une évaluation de la consommation la plus fiable possible, elles sont souvent couplées dans les études.

Ainsi, dans l'étude de De Moraes Barros (18) où l'entretien était couplé avec l'analyse du méconium et des cheveux, seule une mère a déclaré consommé du cannabis lors de l'entretien, alors que 25 autres mères consommatrices ont été détectées par l'analyse des échantillons de cheveux maternels ou/et de méconium.

Il est primordial d'évaluer la consommation de cannabis de la manière la plus juste possible : en effet, les effets sont potentiellement variables selon l'intensité de l'exposition, mais aussi peut-être selon le moment de l'exposition.

1.3.2. La prise de drogue non standardisée entre les consommateurs

Il existe une grande variabilité de la quantité de produit consommée, ainsi que du taux de THC selon les produits et leur provenance. La composition des préparations de cannabis est très variable selon des facteurs régionaux notamment, selon leur origine et la forme de préparation. Il est donc très difficile de déterminer la dose exacte de THC ou d'autres cannabinoïdes consommés par la mère, et nous ne pouvons que l'estimer.

1.3.3. L'évolution de la consommation en cours de grossesse

Le taux de consommatrices, mais aussi la quantité consommée de cannabis, diminuent progressivement au cours de la grossesse (31). Dans certaines études, le nombre de consommatrices de cannabis est si faible aux 2ème et 3ème trimestres qu'il n'est pas possible d'étudier les effets de l'exposition prénatale durant ces périodes. Mais il serait intéressant de disposer de données pour chaque trimestre de la grossesse, afin de pouvoir déterminer si les effets varient selon le moment précis de l'exposition.

1.3.4. La consommation éventuelle d'autres drogues, de l'alcool et du tabac

Il est important de considérer la consommation de tabac, d'alcool, et d'autres substances psychoactives et de tenir compte de ces variables dans l'analyse des données, afin de distinguer leur effet de l'effet propre au cannabis.

Certaines équipes excluent les nouveau-nés exposés à d'autres drogues illicites ou/et licites au cours de la grossesse (par exemple l'étude de De Morraes Barros (18)), cela donne plus de force à l'étude. Mais par ailleurs, l'échantillon est peut-être moins représentatif, car la consommation de cannabis est très souvent associée à un tabagisme, voire à la consommation d'autres substances (alcool, autres drogues).

Dans les autres études que nous avons exploité, les équipes n'ont pas considéré les autres consommations comme un critère d'exclusion, mais elles ont été prises en compte dans l'analyse des résultats, en tant que variables. Ceci nous semble judicieux.

1.3.5. D'autres différences notables entre les études

Les études que nous avons utilisées se distinguent sur plusieurs points, notamment au niveau méthodologique.

Tout d'abord, les populations étudiées ont des caractéristiques différentes : comme indiqué au préalable, la cohorte OPPS est constituée de femmes majoritairement issues de la classe moyenne, tandis que les femmes de la cohorte MHPCD sont plutôt de bas niveau socio-

économique. Malgré les différences démographiques entre les deux cohortes OPPS et MHPCD, certains résultats concordent. Cela donne alors une puissance particulière à ces résultats.

Les critères d'entrée, d'inclusion et d'exclusion varient également selon les travaux.

La consommation n'est pas toujours documentée de la même manière : les paramètres de la consommation au cours de la grossesse sont toujours renseignés, mais la date de début de la consommation n'est pas toujours recueillie. Pourtant, la durée de la consommation pourrait avoir son importance.

De plus, le facteur (la consommation de cannabis au cours de la grossesse), le critère de jugement ainsi que les variables sont mesurés par des échelles qui varient selon les études. Les variables contrôlées pour l'analyse ne sont pas les mêmes dans toutes les études, ni celles déterminées comme facteurs confondants.

Citons un exemple de variante dans la mesure du critère de jugement :

- dans l'étude sur le comportement des enfants de 18 mois (19), l'évaluation du comportement est effectuée par un questionnaire rempli par la mère : le Child Behavioral Checklist for Toddlers. L'enfant n'est pas examiné par un pédiatre par exemple.
- à l'inverse, l'étude explorant le comportement des nouveau-nés (18), s'est basée sur l'examen des nouveau-nés par une équipe de pédiatres formés à l'utilisation d'une échelle (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale).

2. Exploitation des résultats des études

2.1. Comparaison avec les modèles animaux

Des études ont été menées sur des modèles animaux, essentiellement des rongeurs, afin de mieux connaître les effets de l'exposition prénatale au cannabis. Ces études sur l'animal montrent qu'une exposition anténatale et périnatale au cannabis et/ou à ses composants a un impact sur plusieurs domaines (14):

- augmentation de l'activité locomotrice,
- impact sur le jeu,
- impact sur l'anxiété et le comportement social,
- impact sur le comportement de toilette (le temps passé à la toilette par exemple),
- augmentation des déficits de l'apprentissage et la mémoire,
- modification de la sensibilité aux drogues et de leur consommation.

Nous retrouvons ainsi les mêmes domaines que ceux indiqués par les études sur l'humain vues au préalable. Nous pouvons prendre en compte ces études sur l'animal, même si le produit a été consommé en périnatal et non uniquement en prénatal, car chez le rat la période de croissance accélérée du cerveau a lieu en post-natal uniquement ; contrairement à l'homme chez qui elle s'écoule du deuxième trimestre de la grossesse à deux ans de vie.

Avant d'appliquer directement les résultats des études sur l'animal à l'homme, il est important de prendre en compte que le produit consommé n'est pas toujours le même d'une étude à l'autre : les effets des différentes préparations de cannabis (haschisch ou marijuana) ne peuvent pas être considérés comme complètement équivalents aux effets des cannabinoïdes naturels seuls (THC, cannabinoïde, cannabidiol) ou des agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes. En effet, le cannabis contient environ 70 cannabinoïdes naturels différents en plus du THC, ainsi que d'autres substances chimiques.

De même, il est difficile de distinguer les effets spécifiques de chaque composant sur l'humain car leur teneur varie selon le produit (forme de présentation du cannabis, origine, etc.).

Rappelons les résultats que nous avons obtenus. Nous avons constaté que l'exposition prénatale au cannabis entraîne chez les enfants exposés :

- chez les nouveau-nés au 3ème jour de vie : une augmentation de l'éveil, de la réactivité, une régulation moins bonne des cycles nycthémeraux, une augmentation de l'irritabilité, moins de réponse aux tentatives d'apaisement, des pleurs plus fréquents, plus de nervosité.
- à 18 mois : l'augmentation des comportements agressifs et des troubles de l'attention chez les petites filles.
- à 10 ans : l'augmentation des symptômes dépressifs en cas d'exposition au 1er trimestre.
- à 12 ans : pas d'augmentation de la survenue de symptômes psychotiques.
- à 14 ans :
 - un taux augmenté de comportements délinquants, qui résulte en fait de l'augmentation des symptômes dépressifs et des troubles de l'attention chez les enfants exposés.
 - une baisse du score WIAT (mesure de la performance scolaire) global en cas d'exposition au 1er trimestre, et notamment une baisse de performance dans le domaine de la lecture. Ici aussi, cette baisse du score est expliquée par les effets préalables de l'exposition prénatale au cannabis (augmentation des symptômes dépressifs et des troubles de l'attention, baisse du QI).
- chez les jeunes adultes : une modification du fonctionnement neurologique visualisée à l'IRM, lors du processus de mémoire visuospatiale, mais sans modification de la performance en elle-même.
- une modification des modalités de consommation de drogues licites ou illicites, que nous détaillerons ultérieurement.

Nous constatons donc des similitudes entre les études menées chez l'animal et chez l'homme, ce qui renforce la probabilité que ces résultats soient effectifs.

2.2. Commentaires sur les effets observés

2.2.1. Effets variant selon le sexe

Pour certains effets, les études sur l'animal montrent une spécificité de sexe, comme chez l'humain. Chez l'humain, suite à l'exposition au cannabis in utero, il existe à 18 mois une augmentation des troubles du comportement (agressivité et attention), chez les filles uniquement. Par ailleurs, l'exposition prénatale au cannabis influence la consommation de tabac et de cannabis chez les garçons, et cet effet n'est pas retrouvé chez les filles.

Chez l'animal, l'hyperactivité et les altérations dans le comportement locomoteur et d'exploration sont plus prononcées chez les femelles. L'impact clair sur la sensibilité aux drogues dans la vie adulte, notamment la réactivité envers la morphine et le syndrome de manque, est beaucoup plus prononcé chez les mâles. Les mâles présentent également une tolérance augmentée envers les effets analgésiques de la morphine (14) ; c'est-à-dire que des doses plus importantes de morphine sont nécessaires pour obtenir les mêmes effets, par rapport à des sujets naïfs.

Nous constatons que les différences selon le sexe observées chez l'animal correspondent à celles retrouvées chez l'humain. Nous pouvons nous interroger sur les processus menant à ces différences.

2.2.2. Exposition prénatale au cannabis, tabagisme et consommation de substances

L'une des études, menée sur la cohorte OPPS, retrouve que le risque d'expérimentation de la cigarette mais également de tabagisme régulier est augmenté chez les garçons de 16 à 21 ans exposés. La seconde étude, menée chez les adolescents de 14 ans de la cohorte MHPCD, n'a retrouvé aucun lien entre l'exposition prénatale au cannabis et le tabagisme. Le fait que les résultats ne concordent pas est peut-être expliqué par la différence d'âge des individus.

Ces études n'ont pas retrouvé de lien entre l'exposition prénatale au cannabis et la consommation d'alcool.

Les trois études nous informent sur les caractéristiques de l'expérimentation du cannabis chez les enfants exposés in utero :

- un plus fort taux d'expérimentation du cannabis est retrouvé chez les garçons de 16-21 ans (25), et chez les jeunes adultes de 22 ans (27).
- l'âge à la première expérimentation du cannabis est plus précoce (26).

L'étude menée sur les adolescents de 16 à 21 ans de la cohorte OPPS ne retrouve pas de lien entre l'exposition prénatale au cannabis et l'usage régulier de cannabis pendant l'adolescence, lorsque l'exposition est considérée comme une variable dichotomique. Cependant, lorsque l'on considère l'exposition prénatale au cannabis comme une variable continue, les trois études s'accordent : plus la consommation de la mère était importante, plus la probabilité que l'enfant consomme du cannabis est importante et plus sa consommation sera élevée.

Les études sur l'animal renforcent cette notion de propension augmentée à la consommation de drogue : comme cité plus haut, les rats mâles exposés in utero présentent une réactivité et une tolérance augmentées à la morphine (14).

Une hypothèse qui pourrait expliquer cette propension augmentée à la consommation de cannabis est le développement précoce des préférences olfactives et gustatives. En effet, les expériences sensorielles vécues in utero par l'intermédiaire du liquide amniotique, mais aussi en période néo-natale par le lait maternel, influent les goûts ultérieurs de l'enfant (32).

Une autre piste à explorer est celle de la modification de la réponse à une substance lorsque le corps y a déjà été confronté : dans notre cas, le corps a déjà été confronté à la substance au cours de la vie foetale.

2.2.3. Cannabis et psychoses

Malgré le lien entre la consommation de cannabis à l'adolescence et la survenue d'une psychose que nous avons évoqué en introduction, il n'y a que très peu d'études explorant le lien entre l'exposition prénatale au cannabis et les psychoses. Le seul article publié sur ce thème après 2005 recherche une association entre l'exposition in utero et l'apparition de symptômes psychotiques chez les adolescents de 12 ans. Les symptômes recherchés étaient ceux relevant de l'hallucination, du délire et de l'automatisme mental. Ces symptômes sont également ceux présents dans la schizophrénie. Cette étude ne retrouvait pas de lien entre

l'exposition prénatale au cannabis et la survenue de ces symptômes.

Pour pouvoir conclure à cette problématique importante, il serait nécessaire de mener de nouvelles études sur ce sujet, notamment sur des individus plus âgés ayant été exposés in utero, la schizophrénie survenant généralement au cours de l'adolescence.

Par ailleurs, les résultats des recherches en cours sur le rôle potentiel de variants génétiques dans la schizophrénie seront très enrichissants : des recherches sont effectuées actuellement sur les variants génétiques, qui pourraient être à l'origine du lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie (un variant qui à la fois entraînerait une propension plus forte à la consommation de cannabis, et prédisposerait à la schizophrénie) (33) (34). En effet, il subsiste que la grande majorité des consommateurs de cannabis, même réguliers, ne développent pas de schizophrénie : le cannabis ne peut donc pas être le seul facteur causal. L'effet du cannabis sur ce risque semble beaucoup varier selon les individus, notamment selon l'âge d'exposition et de probables susceptibilités génétiques individuelles (35).

2.3. Existerait-il des déterminants génétiques ?

Compte tenu de tout cela, ainsi que des différences observées entre les deux sexes pour certains effets de l'exposition prénatale au cannabis, nous pouvons également nous poser la question de l'intervention de facteurs génétiques dans la consommation de cannabis : existerait-il, au niveau génétique, des variantes entre les individus qui prédisposeraient à la fois à la consommation de cannabis, et aux effets observés chez les enfants ? Dans ce cas, les effets observés chez les enfants exposés au cannabis in utero, ne seraient pas liés à l'effet du cannabis, mais à des caractéristiques génétiques héritées de la mère. Il s'agit d'une piste à explorer. Comme très souvent en médecine, un phénomène peut être multi-factoriel, et résulte à la fois de caractéristiques génétiques et environnementales.

De ce fait, de nouvelles recherches sont nécessaires afin d'établir s'il existe ou non une prédisposition génétique à la consommation de drogues, ou à d'autres éléments comme la dépression ou l'anxiété, qui sont elles-mêmes associées au tabagisme et à la consommation de cannabis.

2.4. Biais possibles

Nous avons identifié deux facteurs qui peuvent potentiellement influencer sur le critère de jugement : l'allaitement maternel, et l'éducation dispensée par les parents.

2.4.1. Allaitement maternel et cannabis

L'allaitement maternel n'a pas été pris en compte comme une variable dans les études que nous avons analysées. Or il existe un passage du cannabis dans le lait maternel : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol est lipophile et est excrété dans le lait maternel. La concentration dans le lait pourrait être aussi élevée que la concentration sanguine maternelle (36). Le taux dans le lait varie selon la quantité de cannabis consommé, mais aussi selon le moment de l'inhalation par rapport à la tétée. Nous pouvons donc nous poser la question de l'impact de l'allaitement par une femme consommatrice de cannabis. Il serait intéressant de savoir s'il existe des effets spécifiques et distincts de l'exposition in utero, et le cas échéant de les connaître.

Il est parfois déconseillé d'allaiter aux mères consommatrices de cannabis. Or les bénéfices de l'allaitement maternel restent réels, et il est essentiel de soutenir les mères désirant allaiter leur enfant, tout en les accompagnant vers une diminution des doses voire une abstinence (37). Il n'existe pas d'étude récente mesurant les effets délétères de l'allaitement en cas de consommation de cannabis, mais l'information sur les risques potentiels est tout de même à délivrer aux patientes.

2.4.2. Les modalités éducatives

L'éducation dispensée à un enfant est un facteur entrant en compte dans les paramètres que nous avons évalués : réussite scolaire, consommation de produits, comportement délinquant, etc. C'est pourquoi les études ont pris en compte l'éducation. Il est extrêmement difficile de quantifier un effet éducatif, mais certaines études ont essayé de le faire par l'utilisation d'échelles, qui ont été employées pour décrire l'état psychologique de la mère, le niveau socio-économique, le niveau d'études, l'environnement familial. Ces paramètres ont été considérés

en tant que variables. Mais il reste difficile d'évaluer l'éducation par des échelles, et nous ne pouvons pas réellement la mesurer ou la quantifier. Or la consommation de cannabis peut modifier le comportement maternel, et donc sa façon de s'occuper et d'éduquer son enfant. Il s'agit là d'un autre facteur de confusion.

2.4. Physiopathologie et mécanismes neurobiologiques

Afin de mieux comprendre les effets de l'exposition in utero au cannabis sur le comportement, nous nous sommes intéressés aux travaux sur les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Des études ont exploré l'impact de l'exposition prénatale au cannabis sur les systèmes de neurotransmission : le système endocannabinoïde, le système dopaminergique, le système opioïde, le système sérotoninergique, et le système glutamatergique et GABAergique (38) (39). Les systèmes de neurotransmission sont essentiels dans le contrôle de l'humeur, de la motivation et de la récompense.

Le cortex cérébral serait la zone du système nerveux central la plus exposée aux effets des cannabinoïdes exogènes lors du développement. Or il s'agit de la zone responsable des fonctions cognitives et de la mémoire.

2.4.1. Exposition prénatale au cannabis et système endocannabinoïde

Comme expliqué au préalable, le système endocannabinoïde est essentiel au développement du système nerveux. A ce jour, il y a encore peu d'études explorant les effets du cannabis au cours du développement sur le système endocannabinoïde, alors que l'introduction de cannabis au cours de la période critique du développement peut potentiellement altérer la connectivité neuronale.

Wang et son équipe ont étudié les cerveaux de fœtus humains avortés âgés de 18 à 22 semaines de grossesse, exposés et non exposés au cannabis (40). Pour ce faire, ils ont utilisé une technique d'hybridation in situ permettant de visualiser l'expression de l'ARNm. Ils ont examiné l'expression des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1R), et des récepteurs dopaminergiques dans le striatum et dans les structures mésocorticolimbiques (l'amygdale et

l'hippocampe). Ce travail n'a pas détecté d'altération significative de l'expression de l'ARNm des récepteurs CB1 ni dans le striatum, l'hippocampe, l'amygdale, ni dans les autres régions corticales examinées, qui serait liée à l'exposition in utero au cannabis. Cependant, ces données ne permettent pas d'écarter un trouble du couplage de ces récepteurs.

Aucune étude n'a évalué les effets de l'exposition prénatale au cannabis sur l'anandamide (AEA) et sur le 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), les deux endocannabinoïdes prédominants. Pourtant il est reconnu que l'exposition au THC à l'adolescence augmente les concentrations d'AEA dans le nucleus accumbens, et perturbe la corrélation normale entre les concentrations d'AEA et de 2-AG dans le striatum et le cortex préfrontal (38).

2.4.2. Exposition prénatale au cannabis et système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule dont le rôle est de transmettre l'information entre les neurones. En cas de défaut de la production ou de la circulation de la dopamine, la communication entre les neurones est altérée. La dopamine a un rôle dans le processus de l'addiction : cette molécule est un neuromédiateur du plaisir et de la récompense, que le cerveau libère dès lors qu'il considère une expérience comme bénéfique (41).

Le système dopaminergique, qui exerce un contrôle sur les fonctions motrices et les fonctions cognitives et motivationnelles, est composé de 4 voies. Chacune se distingue par ses connexions anatomiques et par son contrôle sur différentes fonctions comportementales (38):

- La voie nigro-striée est impliquée dans la fonction de motricité.
- La voie méso-limbique est impliquée dans les fonctions d'attention et de mémoire.
- La voie méso-corticale est impliquée dans les fonctions de l'émotion, de la motivation et de la récompense.
- La voie tubéro-infundibulaire contrôle la sécrétion de prolactine et de GH (growth hormon).

Dans le cerveau adulte, le THC et les agonistes cannabinoïdes entraînent l'augmentation des taux striataux, méso-limbiques et méso-corticaux de dopamine, qui régulent directement la fonction motrice, la cognition, la motivation et les processus émotionnels. L'exposition

développementale au cannabis affecte la maturation du système dopaminergique : il y aurait un impact sur l'activité de la tyrosine-hydroxylase, ce qui pourrait influencer la maturation des structures dopaminergiques. La tyrosine-hydroxylase est l'enzyme qui contrôle le taux de dopamine synthétisée. L'exposition au THC altère également les récepteurs dopaminergiques. Les travaux de Wang et al. mettent en évidence une réduction spécifique des niveaux d'expression d'ARNm des récepteurs dopaminergiques D2 dans le noyau basal de l'amygdale, surtout chez les foetus mâles, associée à la consommation maternelle de cannabis : il existe un lien quantitatif entre la réduction et la quantité de cannabis consommé pendant la grossesse. Les auteurs n'ont pas repéré d'altérations liées au cannabis dans l'hippocampe ou dans le striatum caudal concernant les niveaux d'expression des récepteurs dopaminergiques et de récepteurs CB1 (40).

Or rappelons que la voie méso-cortico-limbique du système dopaminergique régule, entre autres, le comportement émotionnel. Enfin, différents travaux suggèrent une interaction forte entre le système endocannabinoïde et le récepteur D2, qui est fortement impliqué dans la physiopathologie de l'addiction à une drogue.

D'autre part, une étude a comparé l'effet du $\Delta 9$ -THC et de l'héroïne sur la transmission dopaminergique au sein du nucleus accumbens, in vivo, chez des rats. Chacune de ces substances a entraîné l'augmentation de la concentration dopaminergique extracellulaire. L'administration d'un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes centraux annule les effets du $\Delta 9$ -THC, mais pas ceux de l'héroïne. Mais l'administration de naloxone, un antagoniste opioïde, annule l'action à la fois des cannabinoïdes et de l'héroïne sur la transmission dopaminergique. L'équipe conclue que le $\Delta 9$ -THC et l'héroïne exercent un effet similaire sur la transmission dopaminergique mésolimbique, par l'intermédiaire d'un mécanisme lié à un récepteur opioïde commun (42).

2.4.2. Exposition prénatale au cannabis et système opioïde

Il semble qu'une interaction forte existe entre les endocannabinoïdes et le système opioïde, notamment en ce qui concerne les processus de récompense et de l'addiction. La dynorphine et l'enképhaline sont les neuropeptides opioïdes endogènes (ou endorphines) les plus étudiés.

L'enképhaline est associée au processus de récompense, alors que la dynorphine est liée à la dysphorie et aux états d'humeur négative. Wang et son équipe (43) ont mis en évidence que l'exposition au THC in utero entraîne une diminution du taux d'expression des précurseurs de l'enképhaline dans certaines zones cérébrales, chez l'humain. Ceci est retrouvé chez le rongeur. De plus, l'exposition au cannabis au cours du développement influence également l'expression et l'activité des récepteurs opioïdes : l'étude des cerveaux de fœtus humains exposés a permis d'observer une augmentation de l'expression des récepteurs opioïdes mu, dans l'amygdale (43). Les données actuelles suggèrent que l'exposition prénatale au cannabis au cours du développement précoce a une influence sur les composants spécifiques du système opioïde endogène, notamment au sein des structures limbiques, et que ces perturbations persistent à l'âge adulte (38).

2.4.3. Exposition prénatale au cannabis et système sérotoninergique

Le système sérotoninergique est impliqué dans le processus de dépression. Les travaux chez l'animal ont montré la diminution du taux de sérotonine dans certaines régions cérébrales en cas de consommation maternelle de cannabis. Ce défaut de la transmission sérotoninergique induit par l'exposition prénatale au cannabis peut contribuer à une atteinte de la régulation de l'humeur et à une augmentation du risque de syndrome dépressif plus tard dans la vie (38).

2.4.4. Exposition prénatale au cannabis et systèmes glutamatergique et GABAergique

Le glutamate est le neurotransmetteur stimulant majeur. A l'inverse, le GABA (gamma-aminobutyric acid) est le neurotransmetteur inhibiteur majeur. Le système glutamatergique et le système GABAergique sont essentiels dans le contrôle de l'activité neuronale dans le cerveau mature, mais également dans les processus de prolifération, de migration, de différenciation et de survie, au cours du développement nerveux. Chez les rongeurs, il a été mis en évidence que des perturbations des endocannabinoïdes (par l'exposition prénatale au cannabis) ont un impact sur les fonctions glutamatergiques et GABAergiques. Le système glutamatergique joue un rôle dans les domaines de la cognition, de l'apprentissage et de la

mémoire, donc les altérations de la neurotransmission glutamatergique pourrait avoir un rapport avec les déficits cognitifs observés chez les enfants exposés. De même, les perturbations du système endocannabinoïde peuvent avoir un impact sur la fonction GABAergique qui sous-tend de nombreux mécanismes neurobiologiques (38).

Ces différents éléments neurobiologiques nous renforcent donc dans l'idée que l'exposition prénatale au cannabis impacte les fonctions cognitives, l'apprentissage, la mémoire, et qu'elle constitue un facteur impliqué dans les processus de survenue d'un syndrome dépressif, de l'addiction et de la récompense, et dans le comportement émotionnel.

3. Réflexion sur notre étude

Au début de notre travail, nous avons choisi d'analyser les articles parus sur le sujet à partir de 2005. Nous avons retenu cette date minimale afin d'avoir des résultats récents, et donc adaptés aux données actuelles de la science et aux caractéristiques de la population actuelle. Mais les deux grandes cohortes sur lesquelles ont été recherchés les effets de l'exposition prénatale au cannabis ont débuté en 1978 et 1982. Les études parues après 2005 et ayant exploité les données de ces cohortes concernent donc les effets à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Nous n'avons donc obtenu que peu de résultats concernant les effets à court-terme, au cours de la petite enfance.

Il est nécessaire de tenir compte de différents paramètres avant de pouvoir considérer que les résultats des différentes études sont valides pour la population d'aujourd'hui.

Premièrement, la teneur en principe actif (THC) des produits à base de cannabis (herbe, résine, cannabinoïdes de synthèse) est plus élevée que dans les années 1980 (44) (45). Ceci implique que les résultats trouvés dans des études menées sur des cohortes initiées dans les années 1980 ne sont pas directement applicables en clinique de nos jours. Ainsi, par exemple, si l'on retrouve un effet X à partir de 2 joints par jour dans l'une de ces cohortes, cet effet pourrait être retrouvé pour une consommation plus faible en nombre de joints de nos jours.

De plus, les caractéristiques des femmes enceintes dans les années 1980, qu'elles soient démographiques, médicales, ou sociales, ne sont plus les mêmes que les caractéristiques des femmes enceintes en 2016.

4. Moyens à mettre en oeuvre

4.1. La poursuite des études sur la cohorte Generation R Study

Il nous semble essentiel de poursuivre les études sur la cohorte de naissance Generation R Study. En effet, ces résultats seront importants : la cohorte est récente et l'échantillon est donc plus représentatif. Les résultats pourront permettre d'infirmer ou de confirmer des résultats préalables.

4.2. La réalisation d'autres études

Il nous paraît également important de mener de nouvelles études sur les conséquences de l'exposition prénatale au cannabis dans le but d'infirmer ou de confirmer les résultats existants, mais aussi dans des domaines non encore ou pas assez explorés, comme l'effet sur la survenue de psychoses. Il serait intéressant de mener une étude en France, puisqu'à ce jour des études y ont été faites sur les conséquences de l'exposition prénatale au cannabis sur la grossesse et ses issues, mais pas sur le développement post-natal des enfants.

Pour les études futures, il sera absolument indispensable de recueillir des informations :

- sur les modalités de la consommation de cannabis maternelle : de quand date la consommation, la fréquence de la consommation avant la grossesse et à chaque trimestre, le type de produit consommé, etc.
- mais aussi sur le statut socio-économique, l'environnement familial, les antécédents de la mère, la consommation d'autres substances (dont le tabagisme et la consommation d'alcool), le niveau d'études, les caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement, la santé de l'enfant. Il nous semble également important de prendre en compte le tabagisme paternel ainsi que la consommation de cannabis ou d'autres drogues par le père. Ces différents paramètres doivent être évalués à chaque étape du suivi.

Ce sont des paramètres qui peuvent influencer sur le développement de l'enfant, et qu'il faut considérer comme des variables dans les analyses statistiques. Par exemple, il nous paraît

essentiel de prendre en considération le statut émotionnel et le niveau socio-économique de la mère, qui peuvent différer selon que la mère soit consommatrice ou non, et qui sont des facteurs pouvant impacter le développement de l'enfant (46). De même, il est primordial d'évaluer à chaque étape du suivi si la mère présente un syndrome dépressif. Ceci est d'autant plus important que la consommation chronique de cannabis est associée à un taux plus élevé de dépressions, même si ce lien n'est pas établi comme étant causal (47).

Si ces facteurs ne sont pas pris en compte, ils peuvent constituer des biais dans les études.

Il s'agit d'études difficiles car elles doivent être poursuivies sur plusieurs années pour être complètes. L'évaluation des doses consommées et de tous les paramètres relatifs à la femme, à l'enfant et à l'environnement, reste complexe. De plus, les paramètres qui influent le développement de l'enfant sont très nombreux et c'est pourquoi il est complexe de déterminer les effets spécifiques d'un facteur (ici, l'exposition prénatale au cannabis).

Une étude réalisée en 2008 sur les effets du tabac au cours de la grossesse a comparé les enfants de mêmes mères : ces mères avaient fumé pendant l'une des grossesses, et non pendant l'autre grossesse (48). A ce jour, il n'existe pas d'étude de ce type pour le cannabis au cours de la grossesse, et il serait intéressant de mener un travail de ce type. Cela permettrait d'éclaircir certains aspects, et de préciser l'impact potentiel de facteurs génétiques par exemple.

Il est essentiel de poursuivre la recherche dans ce domaine, afin de mieux accompagner les enfants exposés, mais aussi de mieux prévenir.

4.3. Le suivi des enfants exposés

Les enfants exposés doivent bénéficier d'un suivi médical attentif, afin de permettre le dépistage précoce d'éventuels troubles et donc de pouvoir prendre en charge ces enfants de manière adaptée, dans le but de favoriser l'évolution de leur développement. Ce suivi nous paraît d'autant plus important que, comme nous l'avons constaté, certains effets sont la

conséquence d'effets antérieurs de l'exposition prénatale au cannabis. Cela signifie qu'il y a une possibilité d'agir avant la survenue des effets ultérieurs, d'essayer d'infléchir la trajectoire et d'éviter les conséquences liées à l'exposition prénatale au cannabis.

4.4. La nécessité d'un accompagnement optimal pendant la grossesse

Une étude a été réalisée en 2011 en Loire-Atlantique afin d'évaluer les pratiques de détection et de soins de femmes enceintes consommatrices de cannabis par les professionnels de santé (gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, médecins généralistes). 51,4% des professionnels de santé interrogés déclarent questionner leurs patientes sur l'usage de drogues. 68,1% des professionnels ne se sentent pas assez informés sur les risques du cannabis au cours de la grossesse. Les professionnels pratiquant l'accouchement (obstétriciens, sages-femmes), questionnent plus souvent les femmes sur l'usage de cannabis (69,1%) par rapport à ceux qui font uniquement des consultations prénatales (gynécologues médicaux, médecins généralistes : 39,8%) (49).

Mais au vu des conséquences potentielles pour l'enfant, la recherche d'une consommation de cannabis devrait être systématique en cours de grossesse : lors de l'entretien prénatal précoce, mais aussi en consultation de routine. Au même titre que nous le faisons pour le tabac et l'alcool, nous devons nous informer des caractéristiques de la consommation, telles que :

- la fréquence de la consommation : hebdomadaire, quotidienne, etc.
- le type de consommation : dans un contexte de convivialité, ou à visée anxiolytique.
- le mode de consommation : joint, pipe à eau, etc.
- les antécédents d'arrêts : réussites ou échecs.
- les problèmes psychologiques ou sociaux associés.
- et les consommations associées : tabac, alcool, autres substances psychoactives (50).

Pour déterminer de quel type de consommation il s'agit, il est possible d'utiliser des outils tels que le Cannabis Abuse Screening Test (**Annexe III**) : c'est une échelle qui permet de repérer les consommations problématiques de cannabis. Le recueil de ces différents éléments nous permet d'adapter notre prise en charge, selon qu'il s'agit d'une situation simple (consommation dans un contexte de convivialité, pas d'autres consommations associées en-dehors du tabac,

par exemple) ou d'une situation comportant des éléments péjoratifs (consommation à visée anxiolytique, pluriquotidienne, avec association d'autres produits psychoactifs, par exemple).

Enfin, en tant que professionnels de santé, nous devons être aptes à délivrer une information sur les risques de cette consommation tant pour la femme que pour son enfant. Il faut savoir où orienter la patiente, mais aussi pouvoir l'accompagner et être l'un des acteurs de la prise en charge. L'entretien motivationnel semble être une technique appropriée pour l'aide à la réduction d'une conduite addictive (51).

Comme plusieurs études relèvent un impact effectif de la consommation de cannabis au 1er trimestre de la grossesse, il est essentiel de faire de la prévention en pré-conceptionnel chez les femmes en âge de procréer, mais également chez les hommes, car la consommation est souvent présente chez les deux membres du couple.

De plus, la grossesse constitue une période privilégiée pour l'aide à l'arrêt de la consommation. Cela est d'ailleurs également valable pour les autres consommations, telles que l'alcool, le tabac ou encore les autres drogues psycho-actives (pour la mise en place d'un traitement substitutif par exemple). En effet, il s'agit d'une période où ces femmes, dont le suivi médical peut être pauvre en dehors de la grossesse, sont suivies régulièrement par des professionnels de santé. De plus, cela s'inscrit dans une démarche positive, et non stigmatisante : les rendez-vous sont organisés autour de la femme enceinte et de son enfant à naître, et non autour de l'addiction. Les femmes se sentent accueillies comme des futures mères, plutôt qu'uniquement comme des consommatrices de substances psycho-actives. Ainsi, la grossesse est une occasion d'aborder plus aisément ces problématiques (37). L'accompagnement permet le plus souvent, même si ce n'est pas l'arrêt, du moins la diminution de la consommation de cannabis. La diminution de la consommation est déjà bénéfique puisque, comme nous l'avons vu, certains effets sont quantitatifs (c'est-à-dire que l'effet augmente avec l'augmentation du niveau d'exposition).

Le rôle de la sage-femme est d'instaurer un suivi adéquat au cours de la grossesse mais aussi de s'assurer de la poursuite du suivi après la naissance, en mettant la dyade mère-enfant en

lien avec d'autres spécialistes : dans le cadre de la prise en charge d'une patiente présentant une addiction, il est pertinent de travailler en réseau, par exemple avec une Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA). De plus, la prise en charge doit être globale et il est essentiel de tenir compte de tous les autres facteurs, tels que l'environnement de la femme enceinte.

CONCLUSION

Au vu de la prévalence de la consommation de cannabis et des conséquences de la consommation pour l'usager chronique, nous nous sommes interrogés sur l'impact de la consommation de cannabis pendant la grossesse sur le développement neurocognitif et comportemental de l'enfant. Pour tenter de répondre, nous avons décidé d'analyser la littérature publiée après 2005 sur ce sujet.

Bien que les populations ne soient pas toujours comparables, l'analyse des différents travaux nous a amenés à considérer que l'exposition prénatale au cannabis est liée à une augmentation des déficits de l'attention, de l'hyperactivité, de résultats moins bons à certains tests cognitifs et à des tests scolaires, et de la perturbation de certaines fonctions d'exécution. L'exposition prénatale au cannabis semble également impliquée dans le tabagisme, la consommation de cannabis et les phénomènes d'addiction chez l'enfant exposé.

Ces résultats sont cohérents avec les conclusions des études menées sur l'animal, des études plus anciennes et des travaux physiopathologiques : de manière générale, les domaines impactés correspondent.

Des recherches complémentaires sont requises, car les études disponibles restent peu nombreuses et elles présentent des limites. Mais les résultats sont tout de même à prendre en compte. En effet, il s'agit d'études longitudinales prospectives, dont les résultats concordent avec ce qui est observé chez l'animal. Les conséquences neurobiologiques connues à ce jour nous paraissent également cohérentes avec les résultats des études chez l'humain. Il paraît également intéressant de continuer à explorer l'effet spécifique de l'exposition à chaque trimestre, afin de déterminer s'il existe des périodes où les risques sont majorés.

Enfin, les données existantes ne nous permettent pas de déterminer s'il existe un effet de seuil, un terrain génétique favorisant ou encore une période critique pendant la grossesse. Nous devons donc appliquer le principe de précaution, et orienter vers l'arrêt ou du moins la diminution de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse. Il est essentiel d'informer les femmes et les professionnels de santé que la consommation de cette drogue en cours de grossesse n'est pas anodine, et qu'elle présente des dangers potentiels. Il paraît également nécessaire de développer des programmes de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck F, Richard J, Guignard R, Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2014. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2015 Avril.
2. Saurel-Cubizolles MJ, Prunet C, Blondel B. Cannabis use during pregnancy in France in 2010. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014 Jul;121:971–7.
3. Tovar M, Le Nézet O, Bastianic T. Perceptions et opinions des Français sur les drogues. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2013 Oct.
4. Costes J. Cannabis. Données essentielles. Observatoire français des drogues et des toxicomanies.
5. Site de la Société de pneumologie de langue française.
6. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2001.
7. Warner T, Roussos-Ross D, Behnke M. It's Not Your Mother's Marijuana : Effects on Maternal-Fetal Health and the Developing Child. *Clinics in Perinatology*. 2014 Dec;41(4):877–94.
8. Dervaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. *La Presse Médicale*. 2012 Dec;41(12):1233–40.
9. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert H, Moeller M, Poser W, Schilling L, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Mar;142(3):295–301.
10. Buston Wheelock B. Effets physiologiques et psychologiques du cannabis : examen des conclusions des travaux de recherche. Comité Spécial du Sénat sur les drogues illicites, Parlement du Canada; 2002 May.
11. Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*. 2002 Sep;97(9):1123–35.

12. Cannabis. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes; 2015. Available from: http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=21
13. Conner S, Carter E, Tuuli M, Macones G, Cahill A. Maternal marijuana use and neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):422.e1–4.
14. Schneider M. Cannabis use in pregnancy and early life and its consequences: animal models. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jul 2;259(7):383–93.
15. Schizophrénie. Inserm. 2014.
16. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *AJP*. 2002 juillet;159(7):1080–92.
17. Wu C, Jew S, Lu H. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol*. 2011 Jul;6(4):459–80.
18. De Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araujo Peres C, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr*. 2006 Dec;149(6):781–7.
19. El Marroun H, Hudziak JJ, Tiermeier H, Creemers H, Steegers EA, Jaddoe VW, et al. Intrauterine cannabis exposure leads to more aggressive behavior and attention problems in 18-month-old girls. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Nov;118(2-3):470–4.
20. Day N, Leech S, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 2011 Feb;33(1):129–36.
21. Smith A, Fried P, Hogan M, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicol Teratol*. 2006 Apr;28(2):286–95.
22. Gray K, Day N, Leech S, Richardson G. Prenatal marijuana exposure: Effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol*. 2005 Jun;27(3):439–48.
23. Zammit S, Thomas K, Thompson A, Horwood J, Menezes P, Gunnell D, et al. Maternal

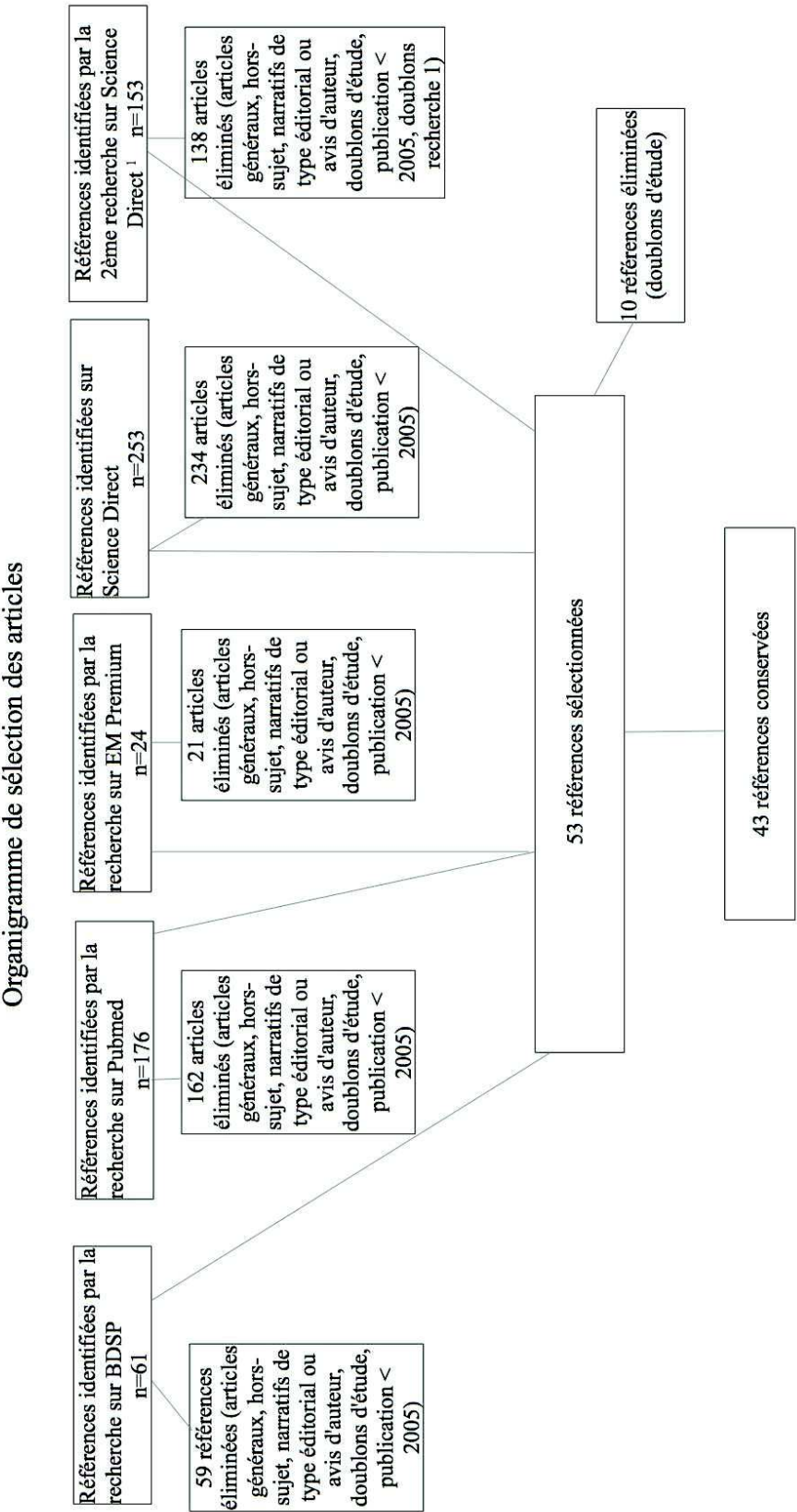
- tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *BJ Psych.* 2009 Sep;195(4):294–300.
24. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012 Feb;34(1):161–7.
 25. Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 2005 Apr;27(2):266–77.
 26. Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction.* 2006 Jul;101(9):1313–22.
 27. Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL. Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 2015 Feb;47:10–5.
 28. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Conséquences potentielles de la consommation de tabac, de cannabis et de cocaïne par la femme enceinte sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant : revue de littérature. *L'Encéphale.* 2015 juin;41, Supplément 1:S13–20.
 29. Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2008 Sep;35(1):62–70.
 30. Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Verhulst FC, et al. The Generation R Study: Design and Cohort profile. *Eur J Epidemiol.* 2006 Jun;21(6):475–84.
 31. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality; 2013.
 32. Marlier L. Émergence et développement précoce des préférences olfactives et alimentaires. *Archives de Pédiatrie.* 2009 juin;16(6):532–4.

33. Alpár A, Di Marzo V, Harkany T. At the Tip of an Iceberg: Prenatal Marijuana and Its Possible Relation to Neuropsychiatric Outcome in the Offspring. *Biological Psychiatry*. 2016 avril;79(7):e33–45.
34. Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Jun;21(4):245–54.
35. Inserm. Cannabis : des effets très variables. 2014.
36. INSERM. Recommandations cannabis.
37. Anne Whittaker. Guide concernant l’usage de substances psychoactives durant la grossesse. DrugScope; 2013. (Respadd).
38. Jutras-Aswad D, DiNieri J, Harkany T, Hurd Y. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jul 2;259(7):395–412.
39. Bada H, Reynolds E, Hansen W. Marijuana use, adolescent pregnancy, and alteration in newborn behavior: How complex can it get? *The Journal of Pediatrics*. 2006 Dec 1;149(6):742–5.
40. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biology Psychiatry*. 2004 Dec;56(12):909–15.
41. Dopamine. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Available from: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/dopamine>
42. Tanda G, Pontieri F, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2048–50.
43. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *Pharmacogenomics J*. 2006 Aug;6(4):255–64.

44. European Drug Report 2015: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2015.
45. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci.* 2010 Sep;55(5):1209–17.
46. Higuera-Matas A, Ucha M, Ambrosio E. Long-term consequences of perinatal and adolescent cannabinoid exposure on neural and psychological processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 août;55:119–46.
47. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003 Nov;98(11):1493–504.
48. Huizink A. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: Overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 juillet;52:45–52.
49. Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Louvigné C, Rivoal M, Jolliet P. Management of cannabis use during pregnancy: an assessment of healthcare professionals' practices. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 May;20(5):464–73.
50. Fiche technique : consommation de cannabis pendant la grossesse. Périnatalité et addictions - Naître en Languedoc-Roussillon; 2013.
51. Galland P, Chanal C. Périnatalité et addictions : quelques repères pour les entretiens. Réseau Périnatal Naître et Grandir en Languedoc-Roussillon; 2013.

ANNEXES

Annexe I



¹ 2ème recherche sur Science Direct : ("cannabis" or "marijuana") and prenatal exposure)

Annexe II : Grille de lecture

Faculté de Médecine - Uds - Strasbourg LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MEDICAL ORIGINAL
2010 <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr>

GRILLES DE LECTURES SPECIFIQUES

1. Etudes épidémiologiques*

Par niveau de preuves décroissant on distingue les études de cohorte, les études descriptives et transversales de population et les études cas témoins.

- L'étude de cohorte consiste à comparer l'incidence d'événements bien définis dans deux populations suivies pendant un temps donné, l'une exposée et l'autre non exposée. Elle permet le calcul du risque relatif. Le nombre de sujets nécessaires dépend de l'incidence attendue de l'événement dans la population et l'augmentation estimée du risque (ex tabac et cancer, dyslipidémie et accidents coronaires). Les études de cohorte peuvent contribuer à préciser les facteurs prédictifs ou pronostiques. L'étude de cohorte n'est pas réalisable pour des événements rares ou retardés nécessitant une population très importante ou une durée de suivi très prolongée.
- L'étude pronostique : c'est un cas particulier d'étude de cohorte qui s'adresse à une série de sujets déjà porteurs de la maladie à l'étude et pour lesquels on étudie le rôle pronostique (risque de rechute, de décès, d'aggravation) de différents facteurs.
- L'étude cas-témoin : elle compare les cas à des témoins en recherchant dans les deux groupes l'exposition à un facteur causal. Elle permet de calculer "l'Odds Ratio" ou rapport des cotes. Le groupe témoin doit idéalement avoir les mêmes caractéristiques que les cas. Elle est utile lorsque l'étude de cohorte n'est pas possible ou lorsqu'une étude expérimentale n'est pas possible.
- L'étude transversale descriptive d'une population permet d'établir des relations entre divers paramètres sans pouvoir affirmer qu'il existe une relation causale.
- La série de cas.

L'information existe-t-elle pour chacune de ces 8 questions ?	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Impact sur les conclusions
1. Objectif - Pronostic – évolution - Impact d'une intervention - Etiologie – causalité	- Y a-t-il une hypothèse ? - L'objectif principal est-il clairement défini ?	
2. Type d'étude - Essai contrôlé randomisé - Etude de cohorte - Etude cas-témoins - Etude transversale - Rapport de cas – série de cas	- Le type de l'étude est-il approprié à la question posée ? - S'agit-il du type d'étude apportant le niveau de preuve le plus élevé	- Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?

* Grille proposée par M. Velten et Mme C. Simon

3. Facteur(s) étudié(s) - Exposition - Intervention - Test diagnostique	Sont-ils bien décrits ? Comment sont-ils mesurés ? - Même méthode de mesure chez tous les sujets ? dans tous les groupes ? - Méthode à l'aveugle ? Y a-t-il une comparaison indépendante avec l'étalon ?	Sinon ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ? <i>Idem</i> Sinon ce biais menace-t-il la validité de l'étude ?
4. Critère(s) de jugement	Le critère de jugement est-il unique ? Si non, a-t-on défini un critère principal Comment sont-ils mesurés ? - <i>Idem</i> question 3 Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ? En cas de critères multiples, les résultats sont-ils convergents ?	- <i>Idem</i> question 3 Si non, ceux qui ont été oubliés sont-ils importants ?
5. Population source et sujets étudiés	- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils précisés et pertinents ? - Y a-t-il des perdus de vue ? Si oui, leur nombre et leur répartition sont-ils précisés ? - Y a-t-il des non-réponses ? Comment ont-elles été prises en compte ? - A-t-on vérifié la robustesse des conclusions selon les hypothèses faites pour les non-réponses ? - Y a-t-il randomisation ? A-t-elle été effectuée correctement ? Les effectifs permettant de vérifier les caractéristiques des sujets inclus et leur bonne répartition sont-ils présentés ? - Les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? - Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ? - Les perdus de vue sont-ils similaires aux sujets encore suivis ?	- Si des biais sont à craindre, pour chacune des questions précédentes, cela menace-t-il : - la validité interne ? - la validité externe ?
6. Facteurs de confusion potentiels et biais	- Sont-ils tous envisagés ? - Sont-ils bien contrôlés ? - Biais d'information (de mesure, cf 3.) ? Erreurs différentielles ? Erreurs non différentielles ? - Biais de sélection ?	- Si non, cela invalide-t-il l'étude ? - Situation rendant l'étude inexploitable, si importantes - Conclusion possible uniquement si résultat significatif - L'interprétation est-elle encore possible ?

<p>7. Résultats</p> <p>Type d'analyse utilisée ? Intervalles de confiance ?</p> <p>Tests statistiques</p> <p>- Si résultats positifs - Si résultats négatifs</p> <p>Force de l'association</p> <p>Cohérence externe</p>	<p>Est-elle adaptée ? A-t-on privilégié la présentation des estimations accompagnées d'un intervalle de confiance ?</p> <p>- Réalisés uniquement pour les hypothèses indiquées au départ ? - Respect des conditions d'application ?</p> <p>- Cliniquement intéressant ? - Taille de l'échantillon suffisante (puissance) ?</p> <p>- Est-elle indiquée ? - L'indicateur choisi est-il pertinent ? - Peut-on vérifier les résultats à partir des données présentées ?</p> <p>Les résultats sont-ils cohérents - avec ceux obtenus par d'autres études épidémiologiques ? - avec ceux obtenus dans d'autres disciplines, par d'autres méthodes ?</p>	<p>- Si non, peut-on les calculer à partir des données présentées ?</p> <p>- Le risque global d'erreur de première espèce est-il conservé ?</p> <p>- Si non, l'étude est-elle utile ? - Si insuffisant, l'étude est-elle utile ou non concluante ?</p>
<p>8. Conclusions des auteurs ?</p> <p>Réponses aux questions ? Vérification de l'hypothèse ? Objectif atteint ?</p>	<p>- Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?</p>	<p>Les résultats sont-ils acceptables appliqués à la population source (validité) ?</p> <p>Les résultats peuvent-ils être extrapolés aux situations qui vous intéressent pour votre propre pratique (applicabilité) ?</p>

Annexe III : Cannabis Abuse Screening Test

CAST

Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis ?

☐ Non

☐ Oui

Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule réponse par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis <u>avant midi</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Avez-vous fumé du cannabis <u>lorsque vous étiez seul(e)</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Avez-vous eu des <u>problèmes de mémoire</u> quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Des <u>amis</u> ou des <u>membres de votre famille</u> vous ont-ils <u>dit</u> que vous devriez <u>réduire</u> votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Avez-vous essayé de <u>réduire</u> ou d' <u>arrêter</u> votre consommation de cannabis <u>sans y arriver</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Avez-vous eu des <u>problèmes à cause de votre consommation</u> de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4