

Université de Bordeaux
Collège Sciences de la Santé - U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N° 56

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **PUSTETTO Sophie**

Née le 12 septembre 1988 à Biarritz

Le 02 juin 2015

Consommation de cannabis pendant la grossesse
Etat des lieux en Nouvelle-Calédonie

Directeur de thèse

Monsieur Yann Barguil

Jury :

Monsieur Edmond Creppy, Professeur des Universités

Président

Monsieur Yann Barguil, Praticien Hospitalier

Directeur

Monsieur Eric Rousseau, Praticien Hospitalier

Juge

Remerciements

A Monsieur le Professeur Edmond CREPPY,

Professeur de Toxicologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, merci pour votre disponibilité et vos cours de toxicologie qui entrent pleinement dans notre formation de pharmacien. Puisse ce travail vous assurer de l'intérêt que j'ai toujours porté à votre discipline.

Avec mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Eric ROUSSEAU,

Gynécologue, Obstétricien, Cancérologue, Praticien Hospitalier et chef du Service de Gynécologie-Obstétrique-Maternité du CH de Dax - Côte d'Argent,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Il ne fait aucun doute que votre participation lui apportera une crédibilité supplémentaire.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Madame le Docteur Isabelle MISSOTTE,

Pédiatre, Praticien Hospitalier et chef du Service de Pédiatrie du CHT de Nouvelle-Calédonie,

Et à Madame le Docteur Florence BOSSELUT,

Pédiatre, Praticien Hospitalier et chef du Service de Néonatalogie du CHT de Nouvelle-Calédonie,

Merci pour les informations que vous avez partagées avec nous durant cette étude. Merci de m'avoir accueillie dans vos services pendant mes recherches.

Avec mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Yann BARGUIL,

Pharmacien-Biologiste, Praticien Hospitalier et chef de service au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie,

Yann, merci d'avoir accepté de me prendre en stage, et par la suite de m'avoir fait confiance dans l'élaboration de ce travail. Cette thèse n'aurait évidemment jamais vu le jour sans vous. Merci pour votre patience, votre soutien et vos conseils précieux, durant le temps que j'ai passé à Nouméa et pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour votre disponibilité. Merci pour votre gentillesse. Soyez assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance.

A tous ceux qui me sont chers !

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction..... | 11 |
| Chapitre I. Généralités et rappels sur le cannabis | 12 |
| 1. Botanique | 12 |
| 1.1 La plante | 12 |
| 1.2 Culture du cannabis..... | 12 |
| 1.3 Formes consommées..... | 15 |
| 1.4 Composition chimique et concentration en THC | 15 |
| 2. Système endocannabinoïde | 17 |
| 2.1 Structure et distribution des récepteurs cannabinoïdes..... | 17 |
| 2.1.1 Le récepteur CB ₁ | 18 |
| 2.1.2 Le récepteur CB ₂ | 19 |
| 2.2 Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes | 20 |
| 2.2.1 Inhibition de l'adénylate cyclase | 21 |
| 2.2.2 Action sur la perméabilité des canaux ioniques..... | 21 |
| 2.2.3 Activation de la voie des MAPKinases..... | 21 |
| 2.3 Les cannabinoïdes endogènes..... | 22 |
| 2.3.1 Ligands endogènes | 22 |
| 2.3.2 La désactivation des endocannabinoïdes..... | 22 |
| 3. Pharmacologie et toxicologie du cannabis..... | 23 |
| 3.1 Formation des cannabinoïdes exogènes | 23 |
| 3.2 Cinétique après absorption | 24 |
| 3.3 Mécanisme d'action des cannabinoïdes exogènes | 26 |
| 3.4 Association tabac et cannabis | 27 |
| 3.4.1 Interactions biologiques entre la nicotine et le THC | 27 |
| 3.4.2 Complications de la consommation conjointe de tabac et de cannabis..... | 28 |
| 3.4.2.1 Dépendance..... | 28 |
| 3.4.2.2 Complications cardiovasculaires | 28 |
| 3.4.2.3 Complications bronchopulmonaires | 28 |
| 3.5 Effets aigus du cannabis sur le système nerveux central : Ivresse cannabique | 29 |
| 3.6 Effets indésirables aigus et toxicité du cannabis..... | 29 |
| 3.6.1 Le « <i>Bad trip</i> »..... | 29 |
| 3.6.2 Manifestations cardiovasculaires..... | 30 |
| 3.6.3 Manifestations bronchopulmonaires | 30 |
| 3.6.4 Autres manifestations somatiques..... | 30 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 3.7 | Effets de la consommation chronique de cannabis | 31 |
| 3.7.1 | Troubles psychologiques et psychiatriques..... | 31 |
| 3.7.2 | Tolérance pharmacodynamique au cannabis | 31 |
| 3.7.3 | Conséquences somatiques..... | 32 |
| 3.7.3.1 | Manifestations cardiovasculaires..... | 32 |
| 3.7.3.2 | Manifestations bronchopulmonaires..... | 33 |
| 3.7.3.3 | Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde..... | 33 |
| 3.7.4 | Effets sur le système immunitaire..... | 33 |
| 3.7.5 | Effet carcinogène..... | 34 |
| Chapitre II. | La grossesse..... | 35 |
| 1. | Les étapes du développement embryofœtal..... | 35 |
| 1.1 | Période embryonnaire..... | 35 |
| 1.1.1 | Segmentation : Naissance de la morula (j4)..... | 35 |
| 1.1.2 | Cavitation : Formation du blastocyste (j5) | 36 |
| 1.1.3 | Implantation (j6-j12 ; S2)..... | 37 |
| 1.1.4 | Gastrulation (S3) : des feuillets primitifs à l'embryon..... | 39 |
| 1.1.5 | Délimitation (S4)..... | 39 |
| 1.1.6 | Organogenèse, morphogenèse | 40 |
| 1.2 | Période fœtale..... | 41 |
| 1.3 | Tératogenèse..... | 42 |
| 2. | Le placenta | 43 |
| 2.1 | Développement du placenta | 43 |
| 2.1.1 | Mise en place des villosités | 43 |
| 2.1.2 | Mise en place des caduques..... | 44 |
| 2.1.3 | Prolifération des villosités choriales..... | 45 |
| 2.1.4 | Placenta au terme | 47 |
| 2.2 | Pathologies de la grossesse d'origine placentaire..... | 47 |
| 2.2.1 | Retard de croissance intra-utérin..... | 47 |
| 2.2.2 | <i>Placenta prævia</i> | 48 |
| 3. | Particularité de l'unité fœto-placentaire..... | 48 |
| 3.1 | Circulation fœto-placentaire | 48 |
| 3.1.1 | Circulation maternelle..... | 48 |
| 3.1.2 | Circulation fœtale..... | 49 |
| 3.2 | La « barrière » placentaire | 49 |
| 3.2.1 | Passage et métabolisme transplacentaire | 49 |
| 3.2.1.1 | Différents mécanismes de passage transplacentaire..... | 50 |
| 3.2.1.2 | Propriétés du xénobiotique affectant le transfert transplacentaire..... | 51 |
| 3.2.1.3 | Métabolisme affectant le transfert transplacentaire..... | 51 |

| | | |
|---------------|--|----|
| 3.2.1.4 | Caractéristiques maternelles, placentaires et fœtales, affectant le transfert transplacentaire | 51 |
| 3.2.2 | Placenta et environnement maternel | 52 |
| 3.2.2.1 | Placenta et oxygène | 52 |
| 3.2.2.2 | Placenta et agents toxiques : Tabac et Cannabis | 52 |
| 3.3 | Les échanges fœto-placentaires..... | 54 |
| 3.3.1 | Les échanges gazeux..... | 54 |
| 3.3.2 | Les apports de nutriments au fœtus | 55 |
| 3.4 | Autres fonctions placentaires..... | 56 |
| 3.4.1 | Fonction endocrine..... | 56 |
| 3.4.1.1 | Les hormones polypeptidiques placentaires..... | 56 |
| 3.4.1.2 | Les hormones stéroïdes..... | 56 |
| 3.4.2 | Fonction immunitaire | 57 |
| 3.4.3 | Fonction de barrière protectrice | 57 |
| 4. | Le liquide amniotique | 58 |
| 4.1 | Physiologie..... | 58 |
| 4.1.1 | Sécrétion..... | 58 |
| 4.1.2 | Résorption | 59 |
| 4.1.3 | Régulation..... | 59 |
| 4.2 | Composition | 59 |
| 4.3 | Rôle..... | 59 |
| 4.4 | Anomalies du liquide amniotique | 60 |
| Chapitre III. | Consommation de cannabis pendant la grossesse | 61 |
| 1. | Conséquences obstétricales et pédiatriques : données de la littérature | 61 |
| 1.1 | Conséquences au cours de la grossesse, et jusqu'à l'accouchement | 61 |
| 1.1.1 | Tératogénicité..... | 61 |
| 1.1.2 | Conséquences obstétricales | 61 |
| 1.2 | Conséquences sur la croissance de l'enfant..... | 63 |
| 1.2.1 | Chez le nouveau-né | 63 |
| 1.2.2 | De 3 à 5 ans | 63 |
| 1.2.3 | De 5 à 6 ans | 63 |
| 1.2.4 | De 10 à 15 ans | 63 |
| 2. | THC et lait maternel | 64 |
| 3. | Etude menée au CHT de Nouvelle-Calédonie | 65 |
| 3.1 | Etat des lieux en Nouvelle-Calédonie..... | 65 |
| 3.1.1 | La Nouvelle-Calédonie : situation géo-socioéconomique | 65 |
| 3.1.2 | Données officielles | 66 |
| 3.2 | Description de l'étude | 67 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.3 | Matériel et méthodes..... | 68 |
| 3.3.1 | Echantillons | 68 |
| 3.3.2 | Dépistage immunoenzymatique | 69 |
| 3.3.3 | Analyse CPG/SM | 70 |
| 3.4 | Résultats | 72 |
| 3.5 | Discussion | 77 |
| 4. | Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention | 80 |
| | Conclusion | 81 |

Liste des abréviations

2-AG : 2-Arachidonoyl glycérol

AA : Acide Arachidonique

AEA : Arachidonoyl éthanolamide

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ALAT : Alanine-aminotransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

CHT : Centre Hospitalier Territorial

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FAAH : Fatty Acid Amid Hydrolase

GABA : Gamma-aminobutyric acid

CPG/SM : Chromatographie en Phase Gazeuse/Spectrométrie de Masse

Ig : Immunoglobuline

INPS : Institut National de Police Scientifique

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISEE NC : Institut de la Statistique et des Etudes Economiques de la Nouvelle-Calédonie

MAPkinases : Mitogen Activated Proteins kinase

MFIU : Mort Foétale *In Utero*

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : Périmètre Crânien

PKA : Protéine Kinase A

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G

SA : Semaine d'Aménorrhée

THC : Tétrahydrocannabinol

THC-COOH : 11-nor-9-carboxy- δ -9-THC

THC-OH : 11-hydroxy- δ -9-THC

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Kit pour les débutants comprenant tous les éléments nécessaires pour mener à bien la culture du cannabis en intérieur. | 14 |
| Figure 2 : Répartition d'échantillons de résine (N=96) et d'herbe (N=145) de cannabis, collectés dans 4 sites en France (Bordeaux, Martinique, Dijon, Lille) en 2004, selon leur taux de THC | 16 |
| Figure 3 : Evolution des taux de THC des saisies analysées en France dans la résine et l'herbe de cannabis de 2000 à 2013 | 16 |
| Figure 4 : Structure en deux dimensions du récepteur CB ₁ | 18 |
| Figure 5 : Structure en deux dimensions du récepteur CB ₂ | 19 |
| Figure 6 : Structure moléculaire des récepteurs CB ₁ et CB ₂ | 19 |
| Figure 7 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes | 20 |
| Figure 8 : Désactivation des endocannabinoïdes | 23 |
| Figure 9 : Cinétique du THC dans l'organisme après inhalation | 24 |
| Figure 10 : Principales voies métaboliques du THC | 25 |
| Figure 11 : Cannabinoïdes retrouvés dans différents milieux biologiques, permettant la mise en évidence d'une consommation de cannabis | 25 |
| Figure 12 : Test Cannabis NarcoCheck® : Seuils de détection | 26 |
| Figure 13 : Mécanismes moléculaires de la tolérance aux cannabinoïdes : Régulation des récepteurs couplés aux protéines G | 32 |
| Figure 14 : Blastocyste | 36 |
| Figure 15 : Différenciation du trophoblaste | 37 |
| Figure 16 : Mise en place du disque embryonnaire dermique et des cavités | 38 |
| Figure 17 : Différentes étapes de l'implantation : a : Orientation ; b : Apposition et adhésion ; c : Invasion ; d : Enfouissement complet avec modification de l'épithélium de surface | 39 |
| Figure 18 : Embryogenèse | 40 |
| Figure 19 : Organogenèse, morphogenèse | 40 |
| Figure 20 : Développement fœtal | 41 |
| Figure 21 : Mise en place des villosités placentaires | 44 |
| Figure 22 : Evolution des caduques (« oblitération » de la cavité utérine) | 45 |
| Figure 23 : Placenta après le 4 ^{ème} mois : structure d'un cotylédon | 46 |
| Figure 24 : Représentation schématisée d'une coupe placentaire transversale | 48 |
| Figure 25 : Diffusion d'un xénobiotique dans les compartiments maternel et fœtal, après administration maternelle du xénobiotique | 50 |
| Figure 26 : Principaux composants de la fumée de cigarette | 52 |
| Figure 27 : Schéma des échanges gazeux au sein de la chambre intervillieuse placentaire | 55 |
| Figure 28 : Principales fonctions placentaires | 58 |
| Figure 29 : Poids de naissance et périmètre crânien du nouveau-né à la naissance, selon le niveau de monoxyde de carbone expiré par la mère, mesuré à l'accouchement (N = 13 330) | 62 |
| Figure 30 : Population de la Nouvelle-Calédonie, par province, depuis 1969 | 65 |
| Figure 31 : Usages de cannabis à 17-18 ans en Nouvelle-Calédonie et en métropole (enquête Escapad) | 66 |
| Figure 32 : Schéma d'un spectromètre de masse | 71 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Mesures des concentrations de THC et de ses deux principaux métabolites, dans des sérums de femmes enceintes (1 ^{er} ou 2 ^{ème} trimestre), avec leurs issues de grossesse | 72 |
| Tableau 2 : Dosage du THC chez des nouveau-nés exposés <i>in utero</i> , en utilisant trois matrices (méconium, cheveux et urine) quand cela était possible, et conséquences observées à la naissance et pendant les premières années de vie de l'enfant | 74 |

Introduction

Le cannabis a été l'une des premières plantes cultivées par l'homme. Retrouvé aujourd'hui sur presque tous les continents, le cannabis suscite une demande croissante. Il est le produit illicite le plus consommé en France. Parmi la population générale, les femmes enceintes représentent un pourcentage non négligeable de consommatrices. En France, on estime que 3 à 10 % des femmes enceintes consomment du cannabis.

La grossesse chez une femme consommant une ou plusieurs substances psychoactives comme le cannabis, constitue une grossesse à risque. Les conséquences de la consommation de cannabis peuvent être obstétricales et/ou néonatales.

Le cannabis est sujet à controverses et il est difficile de trancher quant à sa dangerosité. Ceci a conduit à une multiplication de travaux, extrêmement disparates, visant à définir le réel impact de sa consommation sur la santé de l'homme et de sa descendance. L'évidence que les composés actifs du cannabis (en particulier le THC) passent la barrière placentaire est bien acquise. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles observées chez la mère. Pourtant, la question des effets potentiels du cannabis sur la descendance des femmes consommatrices pendant la grossesse est loin d'être résolue.

Dans cette thèse, nous présenterons pour commencer, le cannabis. De façon générale, nous décrirons ses caractéristiques botaniques et nous étudierons le système endocannabinoïde. Puis nous détaillerons les signes cliniques aigus, ainsi que les effets liés à une consommation régulière et répétée de cannabis.

Par la suite, nous parlerons de la grossesse dans ses grandes étapes et nous étudierons les échanges fœto-maternels afin de comprendre comment des substances telles que les cannabinoïdes parviennent jusque dans le compartiment fœtal et retiennent sur la croissance embryonnaire et fœtale.

Puis nous aborderons la consommation de cannabis chez la femme enceinte. Les études menées sur le développement ultérieur des enfants exposés durant la grossesse ont montré des conséquences néfastes que nous essaierons de passer en revue. Enfin, dans une dernière partie, et faisant suite à mon stage de 5^{ème} Année Hospitalo-Universitaire réalisé en Nouvelle-Calédonie, nous essaierons de répondre à certaines questions qui restent encore sans réponse : Quelle est la prévalence de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes en Nouvelle-Calédonie ? Quels sont les effets d'une telle consommation sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement ? Quels sont les effets sur l'état de santé des enfants à la naissance et comment impactent-ils leur croissance ? Pour cela nous vous présenterons une étude menée au sein du Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie, sous la direction du docteur Yann Barguil.

Chapitre I. Généralités et rappels sur le cannabis

1. Botanique

1.1 La plante

Le chanvre est une grande plante herbacée annuelle qui mesure de un à trois mètres de haut. Elle est dioïque, c'est-à-dire que les fleurs mâles et femelles se trouvent sur des plants différents. Le chanvre appartient à la famille des Cannabacées (Cannabinacées) qui outre le genre Cannabis ne comporte que le houblon (genre *Humulus*). La plante présente des tiges dressées et des feuilles alternes, palmées, comportant de 3 à 9 folioles dentées. Les fleurs sont petites, de couleur verte. Les fleurs mâles forment des bouquets ramifiés alors que les fleurs femelles forment des épis. Les fruits secs, des akènes comportant une seule graine, sont enrobés dans une bractée florale persistante. C'est une plante résineuse, la résine étant sécrétée par des poils glandulaires particulièrement nombreux au niveau des sommités fleuries.

Bien que les avis divergent chez certains spécialistes sur l'existence d'une ou plusieurs espèces de Cannabis, la majorité des botanistes considèrent qu'il n'existe qu'une seule espèce de Cannabis, le *C. sativa*, dont les différentes formes (*C. sativa sativa*, *C. sativa indica*, *C. sativa ruderalis*) constituent des écotypes ou variétés¹, une centaine au total. Il s'agirait en effet d'une espèce peu stable sur le plan génétique et fortement influencée par les conditions écologiques.

Le nom de genre du chanvre, *Cannabis*, est employé aussi couramment pour caractériser les différentes formes sous lesquelles est consommée la plante ou ses dérivés.

1.2 Culture du cannabis

La quantité de résine sécrétée par les poils spécialisés situés au niveau des sommités florales est très variable selon l'origine géographique de la plante et les pratiques culturelles. Aussi, le taux de Δ^9 -tétrahydrocannabinol ou THC (principal responsable des effets psychoactifs du cannabis) de la plante varie de 0.1 à bien au-delà de 10 %. Chaque poil sécréteur se termine par une tête globuleuse où s'accumule la résine et qui se détache aisément de son support.

C'est également une plante fibreuse. Ce sont ces deux dernières propriétés qui sont à l'origine de sa culture : la résine possède des propriétés psychotropes connues depuis la nuit des temps (les premières théories mentionnant l'utilisation du cannabis dans la médecine traditionnelle chinoise, datent de l'an 2800 avant J-C) et le chanvre a été longtemps cultivé en Europe et en Asie pour ses longues fibres utilisées dans la fabrication de cordages notamment.

C'est une plante cosmopolite, mais les conditions de milieu ont une grande influence sur son développement et sa croissance : dans les régions chaudes, elle produit beaucoup de résine et peu de fibres alors que dans les régions tempérées, elle produit beaucoup de fibres et peu de résine.

En effet, le chanvre fait preuve d'une étonnante souplesse écologique s'adaptant aux terrains et aux climats les plus divers. Il peut modifier simultanément sa biologie et ses propriétés. Ceci conduit à distinguer la variété textile de la variété « indienne ».

¹ Un écotype est une variété d'une espèce génétiquement adaptée à un milieu particulier qu'elle occupe naturellement, mais conservant ses adaptations héréditaires lorsqu'elle se développe dans un milieu différent.

Généralités et rappels sur le cannabis

La culture du chanvre est encadrée par des textes européens qui obligent notamment le producteur de chanvre à s'approvisionner en semence auprès d'un organisme agréé (en France la Coopérative Centrale des Producteurs de Semences de Chanvre : CCPSC). Une liste des variétés autorisées est diffusée annuellement par les administrations communautaires et nationales. De plus, le chanvre dit « industriel » ne doit pas dépasser 0.2 % de THC (Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité : Arrêté du 22 août 1990, portant application de l'article R.5181 pour le Cannabis page 12041, modifié par l'arrêté du 27 mai 1997, modifié par l'arrêté du 2 juillet 1999). En France, un grand travail de sélection variétale a permis de réduire cette concentration en THC pour respecter la législation européenne. Aujourd'hui, la France est le principal producteur de semence de chanvre en Europe. Les semences, qui ne contiennent quasiment pas de principe actif, sont ainsi utilisées dans l'alimentation, la cosmétique, les textiles et cordages, ou encore dans l'isolation et le chauffage.

Le cannabis est une plante annuelle susceptible d'être cultivée en extérieur comme en intérieur pourvu que les apports en eau et en chaleur soient suffisants. Extrêmement résistant, il est rarement sujet aux maladies cryptogamiques² et est uniquement sensible à un excès d'humidité. La plus grande partie du cannabis cultivé aujourd'hui dans les pays occidentaux provient de croisements effectués à partir de variétés dont le cycle végétatif est court : ces cultivars³ peuvent être produits en intérieur comme en extérieur, même dans des régions tempérées ou fraîches (1).

La culture en extérieur est la plus largement utilisée dans les zones de production massive que ce soit pour les fibres ou la résine. Le chanvre est produit sous forme de monoculture, certains pays favorisant les variétés monoïques car tous les pieds parviennent alors à maturité au même moment. Les producteurs clandestins peuvent planter le cannabis au milieu d'autres types de cultures destinées à le masquer.

La culture personnelle du cannabis en intérieur ou culture *indoor* est aisée. Nombreuses sont les personnes en France comme dans d'autres pays du monde à la pratiquer. Beaucoup d'informations sont disponibles sur Internet et permettent d'acheter le matériel nécessaire et de s'initier aux techniques de la culture en cycle court. De plus, les *grow shops*⁴ connaissent en France une forte expansion.

² Est une maladie causée à une plante par un champignon ou un autre organisme filamenteux (cas des Oomycètes) parasite.

³ Un cultivar est une variété de plante obtenue en culture et présentant, souvent grâce à une sélection, une caractéristique propre.

⁴ Magasin qui vend au détail, des articles pour cultiver le cannabis en intérieur.



Figure 1 : Kit pour les débutants comprenant tous les éléments nécessaires pour mener à bien la culture du cannabis en intérieur

De ce fait, les consommateurs de résine cultivent de plus en plus fréquemment en intérieur des variétés de cannabis riche en résine. Il existe des marchands de graines et de pieds spécialisés proposant de nombreux cultivars, dont certains sont primés lors de concours organisés dans des pays comme les Pays Bas (*Cannabis Cup*), la Suisse (*Cannatrade* depuis 2000, l'ancienne *Cannaswiss Cup*), l'Espagne (*Expocannabis*, *Spannabis*), ou les Etats Unis. Il est possible de s'y procurer de la documentation sur le cannabis ainsi que le matériel requis (éclairage, humidificateur, engrais, etc.) pour la culture. La culture du cannabis en intérieur est très souvent, pour des raisons pratiques, de type « hydroponique ». Elle se fait plus rarement en serres.

En 2005, plus de 11 % de la consommation française de cannabis était produite dans l'hexagone.

La quantité de THC finalement contenu dans l'échantillon consommé par l'utilisateur est le résultat du processus de production, d'acheminement et de conservation. Il se caractérise par son extrême variabilité. Un travail de sélection génétique des plants peut permettre d'accroître la quantité de THC contenue dans la plante. A partir d'un même plant, la concentration en THC diffère ensuite selon son mode de production. La forme de cannabis appelée « sinsemilla » (sans graine en espagnol) est particulièrement riche en THC. Elle est obtenue à partir de plants femelles non pollinisés (et donc dépourvus de graines), qui produisent ainsi davantage de résine et donc de THC. Des conditions de cultures sophistiquées, en intérieur, augmentent aussi la concentration en THC, grâce à un contrôle strict de la température, de la luminosité et des nutriments fournis à la plante (culture hydroponique⁵). La sélection des parties de la plante les plus concentrées, à savoir les sommités florales (extrémités d'une tige garnie de petites fleurs groupées) débarrassées des bractées, aboutit à du cannabis plus fort en THC.

⁵ La culture hydroponique consiste en la culture hors-sol de plantes, réalisée sur un substrat neutre et inerte. Ce substrat est régulièrement irrigué d'un courant de solution qui apporte des sels minéraux et des nutriments essentiels à la plante.

1.3 Formes consommées

Le cannabis peut être consommé sous plusieurs formes.

L'herbe (marijuana) est un mélange séché de sommités fleuries pouvant contenir aussi en proportions variables, des feuilles, des tiges, et des graines.

La résine de cannabis (ou haschich) est obtenue en tamisant ou en séparant les sommités florales séchées (plus ou moins mélangées aux feuilles) de façon artisanale ou industrielle, comprimées ensuite sous forme de barrettes, pains, savon etc.

L'huile de cannabis est un liquide brun vert à noirâtre obtenu à partir de l'herbe ou du haschich par extraction par de l'alcool à 90°. Réputée particulièrement riche en THC, son usage est peu répandu en Europe. L'huile peut être mélangée à des aliments (« *space cake* »), ou peut servir à humecter la feuille d'un joint.

1.4 Composition chimique et concentration en THC (2)

Le cannabis contient plusieurs centaines de composés différents. Parmi eux, des stéroïdes, terpènes, alcaloïdes, benzopyrène, etc. Sa spécificité tient à la présence des cannabinoïdes, substances spécifiques du cannabis responsables de ses effets psychotropes. Ils sont essentiellement présents dans la résine, mais également dans les feuilles (3,4). Parmi la soixantaine de cannabinoïdes recensés à ce jour, le Δ_9 -tétrahydrocannabinol ou THC, est le principal responsable des effets psychoactifs du cannabis chez l'homme. Il est classé comme stupéfiant. Le taux de THC est donc la mesure communément utilisée pour apprécier le potentiel psychotrope d'un produit cannabinique. Parmi les cannabinoïdes présents dans la plante, on trouve principalement : le cannabidiol (CBD), le THC, le Δ_8 -transtétrahydrocannabinol et les acides Δ_8 et Δ_9 -tétrahydrocannabinoliques. Ce dernier ne possède pas d'effets psycholeptiques mais il est transformé en THC lors de sa combustion, lorsque la plante est fumée. Le CBD ne présente aucun effet psychoactif. Par contre, et à condition d'un dosage suffisamment élevé, il agit contre les propriétés psychoactives du THC (le CBD antagonise les effets du THC pour un ratio THC/CBD optimal, proche de 1) (5). Certains consommateurs considèrent qu'un haut niveau de CBD produit un « high » très confortable et léger, qui aide à combattre l'anxiété et la paranoïa. D'autres actions bénéfiques lui sont également attribuées comme l'effet sédatif, anti-inflammatoire (le CBD agit au cœur du système immunitaire car il a une plus grande affinité pour le récepteur CB₂ en temps qu'agoniste inverse ; cf paragraphe : « Structure et distribution des récepteurs cannabinoïdes »), antiépileptique (6), neuro-protecteur (7), anxiolytique, antipsychotique (6) et réducteur de la pression oculaire. Les utilisations du CBD en médecine peuvent être nombreuses et le Sativex® a ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché en Janvier 2014. Le Sativex® associe deux molécules : le THC et le CBD. L'indication thérapeutique demandée par le laboratoire Almirall est très limitée : il s'agit uniquement du traitement symptomatique de la spasticité liée à la sclérose en plaque des patients adultes, résistants aux autres traitements. Ce nouveau traitement concernerait selon les estimations de l'ANSM, 2 000 patients potentiels.

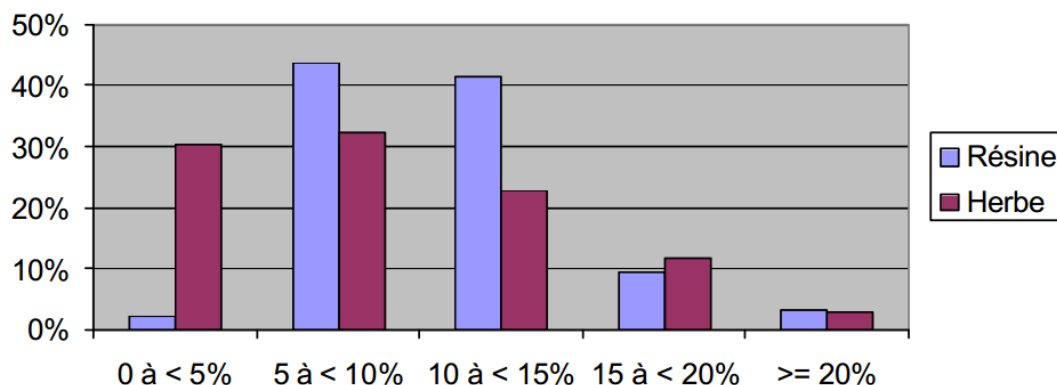
Le cannabinol, aussi connu sous le nom de CBN est un cannabinoïde qui n'est pas présent dans la plante fraîche ni produite directement par celle-ci, mais sa concentration augmente avec l'exposition à la lumière et à l'air car il s'agit d'un produit issu de l'oxydation du THC. C'est un sédatif qui serait responsable de dépression, de syndrome amotivationnel et de perte de mémoire à long terme. C'est également un cannabinoïde très légèrement psychoactif mais dix fois moins puissant que le THC. Beaucoup de cultivateurs essaieront d'éviter sa présence pour un produit plus « sain ».

Des études menées au cours de ces dernières décennies en Europe ont montré une hausse du taux de THC dans l'herbe de cannabis, hausse qui s'accompagne d'une baisse des taux des autres phytocannabinoïdes, comme de CBD. Une méta-analyse réalisée en 2012 a montré une tendance à la hausse des taux de THC d'environ 5 % au cours des trente dernières années, avec une hausse plus

Généralités et rappels sur le cannabis

élevée au cours de la dernière décennie (8). Aux Etats-Unis, les données indiquent que l'herbe de cannabis contenait en 1993 une moyenne de 3.4 % de THC et 0.3 % de CBD contre 8.8 % de THC et 0.4 % de CBD en 2008 (9).

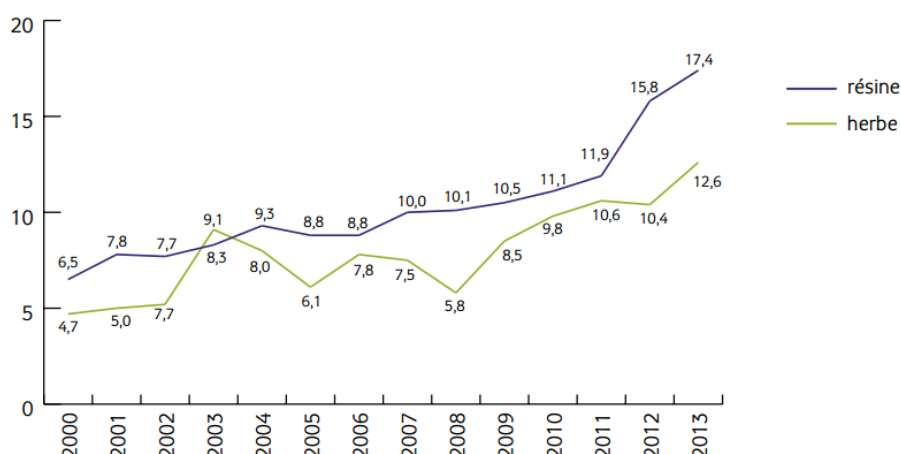
Un document publié en 2004 par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies montre une hausse des taux moyens de THC sur la période 1997-2003. Cette hausse étant largement expliquée par l'apparition récente de produits fortement dosés obtenus à partir de méthodes de production intensive (10).



Données : douanes et OFDT ; exploitation : TREND/OFDT

Figure 2 : Répartition d'échantillons de résine (N=96) et d'herbe (N=145) de cannabis, collectés dans 4 sites en France (Bordeaux, Martinique, Dijon, Lille) en 2004, selon leur taux de THC

L'augmentation des taux moyens de THC observée depuis les années 2000 se confirme en 2013. Le taux de THC dans les résines augmente encore en passant de 16 % en 2012 à 17 % en 2013 ; il a doublé en dix ans.



Source : INPS, Fichier STUP (2000-2013)

Figure 3 : Evolution des taux de THC des saisies analysées en France dans la résine et l'herbe de cannabis de 2000 à 2013

Le taux maximum de THC relevé dans la résine est de 40 % en 2013 (INPS : Institut National de Police Scientifique, 2013). Le taux de THC dans l'herbe de cannabis est lui aussi en augmentation et passe de 10 % en moyenne en 2012 à 13 % en 2013 (11).

Selon l'étude menée de 2004 à 2007 par le pharmacien-biologiste Yann Barguil, le taux moyen de THC de « l'herbe » calédonienne est d'environ 3.5 % (avec des écarts variant de 0 à 13.8 %). Les échantillons à plus de 5 % de THC représentent 25 % des saisies (contre 29 % en Métropole). On trouve en Nouvelle-Calédonie des cultivars ayant un potentiel psychoactif important. Cela peut s'expliquer d'une part grâce aux conditions climatiques se prêtant bien à la culture du cannabis et d'autre part, par le fait que les producteurs savent aujourd'hui sélectionner des plants qui vont posséder des taux de THC élevés. Il faut enfin souligner que le CBD est quasiment inexistant dans la plante en Nouvelle-Calédonie, ce qui rend son potentiel néfaste encore plus important.

Sur 110 échantillons calédoniens, 27 avaient un taux de THC supérieur à 5% (soit 26% des échantillons saisis), et 8 présentaient des niveaux de THC dépassant les 10% (12).

Il me semble cependant important de noter que le dosage du THC pose des problèmes méthodologiques : hétérogénéité des concentrations dans le même échantillon, techniques d'échantillonnage et d'analyse mal standardisées. De plus on sait que le taux de THC peut varier en fonction de facteurs environnementaux tels que la lumière, la température et l'humidité pendant la pousse et le mode de stockage, tout comme elle peut être influencée par des facteurs génétiques.

2. Système endocannabinoïde (13–17)

Le début de la pharmacologie moderne des cannabinoïdes date de 1990, année où le premier type de récepteur spécifique aux cannabinoïdes (CB₁) a été isolé à partir du cerveau de rat (18), alors que le deuxième type, un récepteur périphérique des cannabinoïdes (CB₂), a été isolé trois ans plus tard à partir de cellules myélocytaires (19). Ce dernier présente une faible homologie de séquence d'acides aminés avec le CB₁ (44% d'homologie), sauf au niveau des séquences transmembranaires (68% d'homologie) (20). Des études pharmacologiques réalisées sur des souris laissent présager l'existence d'un troisième type de récepteur cannabinoïde, qui serait sensible aux endocannabinoïdes (ligands endogènes) et à certains ligands synthétiques, mais pas au THC (21).

Les cannabinoïdes sont des molécules liposolubles organisées en différentes classes selon leurs structures chimiques. Les cannabinoïdes exogènes, tout comme les endocannabinoïdes, se lient à des sites spécifiques (récepteurs cannabinoïdes) présents à la surface de nombreuses cellules pour déclencher les effets connus. Ensemble, les endocannabinoïdes et les récepteurs cannabinoïdes forment le système endocannabinoïde qui joue un rôle important notamment dans la régulation de l'appétit, dans la perception des informations sensorielles dont celles relatives à la douleur, ainsi que dans la coordination des mouvements (22).

2.1 Structure et distribution des récepteurs cannabinoïdes

La distinction entre les deux récepteurs connus à ce jour est basée sur la différence des mécanismes de transduction, de leur distribution et de leur sensibilité aux différents agonistes et antagonistes naturels ou synthétiques. Ces récepteurs traversent la membrane cellulaire et sont couplés à une protéine G (protéine qui permet le transfert d'information à l'intérieur de la cellule) ainsi qu'à l'enzyme adénylate cyclase. De structures légèrement différentes, les CB₁ et CB₂ diffèrent aussi dans leur couplage aux protéines G (type G_i/G_o).

2.1.1 Le récepteur CB₁ (17)

Le récepteur CB₁ fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à sept hélices transmembranaires (cf. figure 4). Il est encodé par le gène CNR1 et se compose de 472 acides aminés (18). La séquence du récepteur CB₁ est assez bien conservée entre les espèces. Par exemple, le récepteur CB₁ humain présente 97 % d'homologie avec le récepteur de souris (100 % lorsque l'on compare les régions transmembranaires).

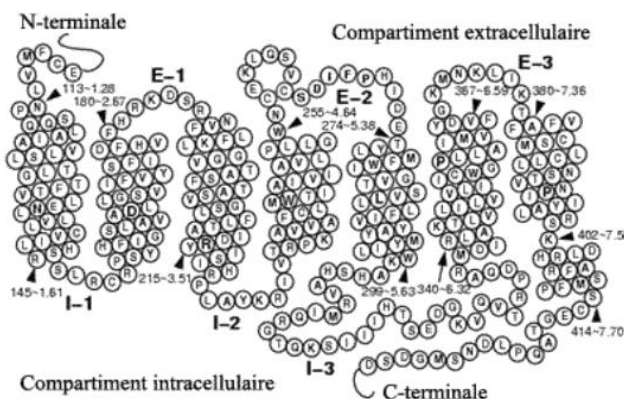


Figure 4 : Structure en deux dimensions du récepteur CB₁ (17)

Deux sous-types du récepteur humain CB₁ ont été identifiés : CB_{1A} dont la séquence N-terminale semble avoir été altérée par épissage, et CB_{1B} dont la partie N-terminale a subi la délétion de trente-trois acides aminés. Mais ces deux sous-types de récepteurs ne sont que faiblement exprimés par rapport au récepteur CB₁.

En ce qui concerne la structure tridimensionnelle du récepteur CB₁, celle-ci n'est pas encore clairement élucidée. En effet, le récepteur humain CB₁ n'ayant pu être cristallisé, les modèles de ce récepteur disponibles sont des modèles moléculaires basés sur des comparaisons avec la structure de la rhodopsine bovine (autre protéine membranaire possédant sept hélices transmembranaires) (23,24).

Le récepteur CB₁ se situe principalement au niveau du système nerveux central où il est l'un des récepteurs les plus abondants (25,26). La localisation centrale du récepteur CB₁ correspond aux structures anatomiques impliquées dans les effets principaux du cannabis sur la mémoire, les perceptions sensorielles et les contrôles moteurs, soit l'hippocampe, le cortex associatif, le cervelet et les ganglions de la base et notamment le striatum (27). L'absence de CB₁ dans le thalamus et le tronc cérébral (centre de contrôle cardiovasculaire et respiratoire), par exemple, expliquerait le fait que l'abus de cannabis ne s'accompagne pas de risques vis-à-vis des fonctions vitales ou végétatives. D'une manière générale, les récepteurs CB₁ sont présents sur tous les types de neurones. Bien qu'il semble exister une forte colocalisation entre les neurones GABAergiques (impliqués dans la transmission synaptique dite « inhibitrice ») et les récepteurs CB₁. Ces derniers sont également exprimés par des neurones glutamatergiques (transmission synaptique « excitatrice »), peptidergiques (système des peptides opioïdes endogènes, cholécystokinine), cholinergiques et catécholaminergiques. Le récepteur CB₁ a également été mis en évidence dans les tissus périphériques, notamment au niveau de l'appareil génito-urinaire (reins, placenta, prostate, testicules, utérus, ovaires), du tractus gastro-intestinal (iléum, foie, pancréas, estomac), du tissu adipeux et dans les muscles squelettiques (28–30). Enfin, ce récepteur est aussi présent à de très faibles concentrations dans le système immunitaire (31).

2.1.2 Le récepteur CB₂ (14,17)

Comme le récepteur CB₁, le récepteur CB₂ appartient à la famille des RCPG à sept domaines transmembranaires (cf. figure 5).

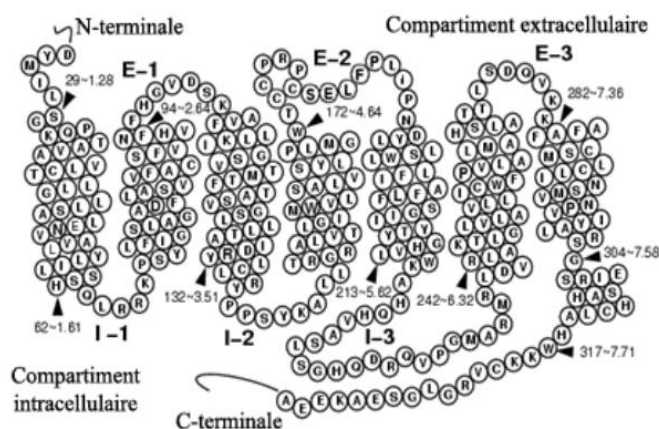


Figure 5 : Structure en deux dimensions du récepteur CB₂ (17)

Il possède 360 acides aminés chez l'homme, et est encodé par le gène CNR2 (32). Contrairement au récepteur CB₁, le récepteur CB₂ de souris est constitué de 347 acides aminés et présente 82 % d'homologie avec le récepteur humain. Comme pour le récepteur CB₁, la représentation tridimensionnelle du récepteur CB₂ humain est principalement basée sur des comparaisons avec la structure de la rhodopsine bovine.

Des études comparant les récepteurs aux cannabinoïdes à d'autres RCPG ont montré que CB₁ et CB₂ présentaient des différences vis-à-vis des autres RCPG au niveau de l'hélice 5 (absence d'une proline conservée par la totalité des RCPG, présence de ponts disulfures) (33). Ces mêmes études ont également montré que le récepteur CB₂ différait de son homologue CB₁ par une partie N-terminale plus courte (cf. figure 6), sa deuxième boucle extracellulaire et sa partie C-terminale.

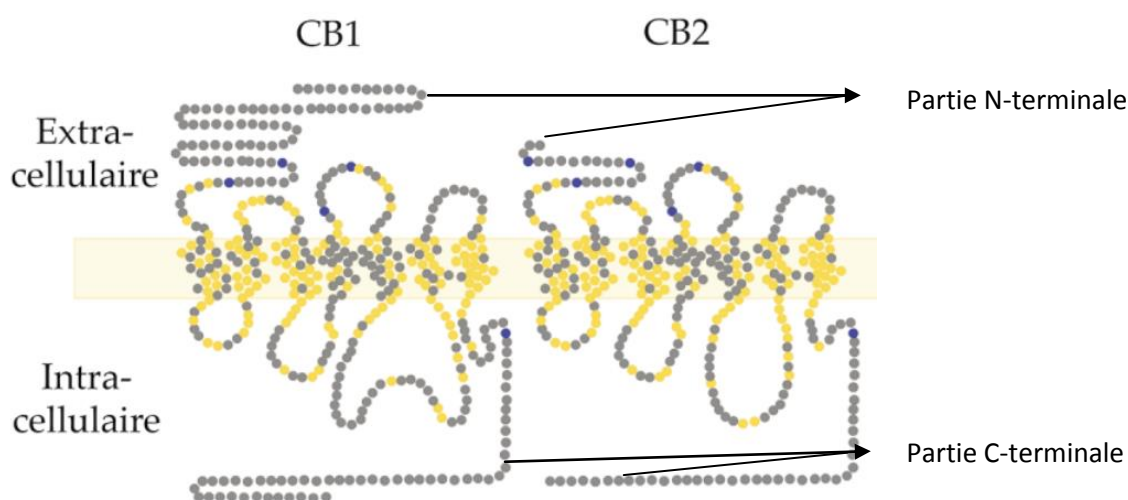


Figure 6 : Structure moléculaire des récepteurs CB₁ et CB₂ (13)

Les récepteurs CB₂ se situent principalement à la surface des cellules associées au système immunitaire, comme les leucocytes, les lymphocytes B et T ou les macrophages, à bien plus grande concentration que les récepteurs CB₁ (34), mais ils sont faiblement exprimés par les cellules immunitaires non-activées. Leur localisation suggère leur implication dans les effets

immunomodulateurs induits par les cannabinoïdes, comme la migration des cellules immunitaires et la modulation de la libération de cytokines.

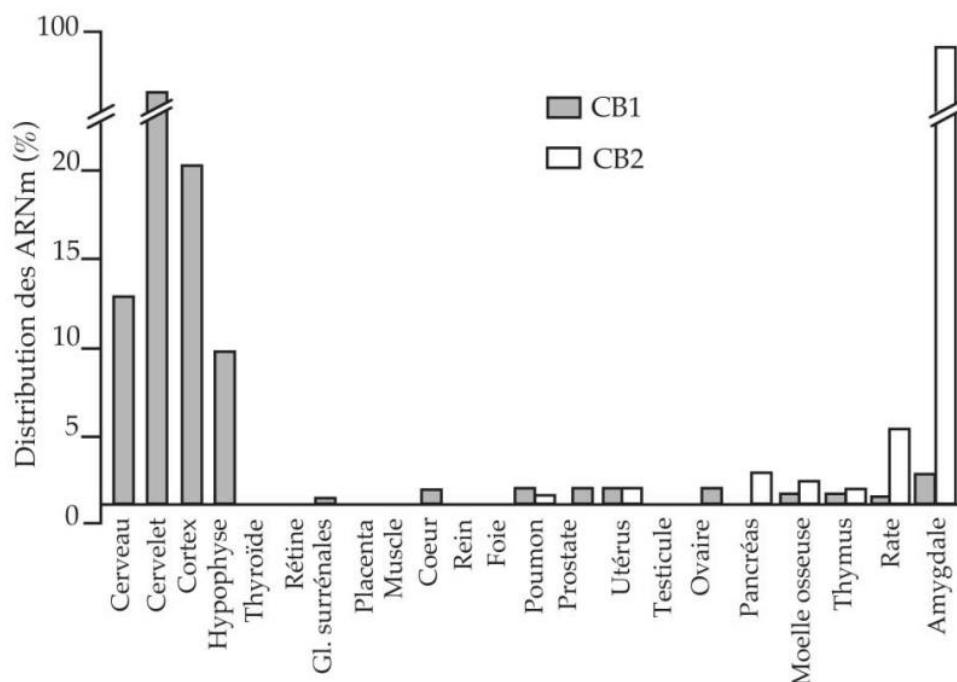


Figure 7 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes (13)

2.2 Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes (15)

Les récepteurs CB₁ et CB₂ font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La majorité des effets biologiques décrits pour les cannabinoïdes sont médiés par un couplage à la protéine G de type G_i/G_o. Il semble que CB₁ puisse se coupler aux deux types de protéine G_i et G_o, alors que CB₂ se couplerait préférentiellement à G_o (35). Cette différence de couplage pourrait expliquer la variation d'efficacité du THC à activer ces récepteurs CB₁ et CB₂ : en effet, bien que le THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs, il active les CB₁ mais pas, ou seulement de façon partielle, les CB₂ (36).

Les récepteurs CB₁ et CB₂ peuvent avoir une activité basale constitutive en l'absence de ligand agoniste. Dans ce cas, les antagonistes SR141716 et SR144528, qui bloquent cette activité constitutive, se comportent comme des agonistes inverses (35,37).

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaire : l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes MAP (*mitogen-activated-protein*) kinases et certains canaux ioniques (action spécifique via les récepteurs CB₁). A travers ce couplage G_i/G_o, l'activation des récepteurs CB₁ ou CB₂ induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire. Bien que les récepteurs CB₁ soient majoritairement exprimés sur les neurones GABAergiques, les cannabinoïdes peuvent *in fine*, provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou noyaux cérébraux en bloquant cette transmission inhibitrice. Il y a donc levée d'une inhibition conduisant à une excitation du système.

2.2.1 Inhibition de l'adénylate cyclase

Les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂ sont couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine G de type G_i/G_o. L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), l'un des principaux messagers secondaires intracellulaires. La baisse d'AMPC dans la cellule provoque une inhibition de la protéine kinase A (PKA). Cette inhibition de la messagerie AMP cyclique, en cascade, rend compte de la diminution de la synthèse d'oxyde nitrique (NO, neuromédiateur présent en concentration élevée dans le cerveau où il joue un rôle dans la transmission d'influx nerveux entre les synapses) par les substances cannabinoïdes (répression du gène NO synthase), ainsi que l'atténuation des fonctions immunitaires (CB₂).

2.2.2 Action sur la perméabilité des canaux ioniques

Les protéines G de type G_i/G_o peuvent également coupler les récepteurs aux canaux ioniques. Les effets sur ces derniers sont propres à l'activation du récepteur CB₁. Ainsi il a été montré que le récepteur CB₁ module l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et celle des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A et rectifiés entrants⁶.

C'est le blocage des canaux calciques de type N qui rend compte de l'effet inhibiteur du cannabis sur des systèmes identifiés de neurotransmetteurs : inhibition du relargage de l'acétylcholine dans l'hippocampe, de la noradrénaline dans l'hippocampe, le cortex, le cervelet et au niveau des terminaisons nerveuses périphériques, et inhibition de la transmission glutaminergique dans l'hippocampe.

2.2.3 Activation de la voie des MAPKinases

Les MAP kinases sont des protéines, qui jouent un rôle clé dans le processus de croissance, prolifération et différenciation cellulaire. Plusieurs membres de la famille des MAP kinases sont abondamment présents dans le cerveau et sont activés lors d'évènements physiologiques ou pathologiques (ischémie, épilepsie). Le signal de transduction engendré par diverses molécules, active en bout de ligne des enzymes telles que les ERK1/2 (enzymes faisant parties de la famille des MAP kinases), qui phosphorylent plusieurs substrats cytoplasmiques et nucléaires nécessaires à la transcription de nombreux gènes. Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique.

Cette activation des MAP kinases conduit en cascade à l'activation de facteurs de transcription (facteur *Krox 24*), à l'activation des facteurs Fos (*C-fos*, *Δ-Fos-B*) et au *binding* de l'AP1 à l'ADN. Cette cascade de réactions est un exemple de l'impact d'une substance exogène sur l'expression génique et donc une explication des modifications retardées à long terme survenant dans le cerveau après administration de cette substance (plasticité cérébrale, dépendance, addiction, transformation d'une réponse aiguë en une adaptation structurale à long terme, mémoire, etc.). La dépendance induite par le cannabis peut s'expliquer tant par l'inhibition de l'adénylate cyclase que par l'induction des *Δ-Fos-B*.

⁶ Le mouvement des ions, dans ce type de canal ne peut se faire que depuis l'extérieur vers l'intérieur, il y a blocage de tout flux sortant d'ions potassium par du magnésium intracellulaire et des polyamines

2.3 Les cannabinoïdes endogènes (15)

2.3.1 Ligands endogènes

La mise en évidence des récepteurs CB₁ a conduit durant l'année 1992, à l'identification d'un composé lipidique endogène : l'arachidonoyléthanolamide, encore appelé anandamide (du sanskrit *ananda* signifiant « bonheur suprême » et d'*amide* du fait de sa structure chimique), un amide d'acide gras correspondant à l'acide arachidonique lié à l'éthanolamine par une liaison amide (38). Le deuxième endocannabinoïde à être isolé est le 2-arachidonoylglycerol (2-AG, un ester d'acide gras) (39). Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB₁ et CB₂) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du THC. L'anandamide (AEA) et le 2-AG possèdent les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs classiques. Ces derniers, une fois synthétisés dans le cytoplasme des neurones, sont ensuite stockés dans des vésicules synaptiques, à partir desquelles ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action. L'anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De part leur nature lipidique, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques. L'anandamide et le 2-AG peuvent être libérés par la cellule immédiatement après leur production. Ces ligands sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central, où ils vont moduler la libération de neurotransmetteurs.

Les endocannabinoïdes font partie des substances qui jouent un rôle de messagers naturels ; ils transmettent des informations concernant l'état de l'organisme aussi bien dans le cerveau que dans d'autres organes, provoquant ainsi des réactions au niveau des cellules. Ils appartiennent au groupe des principaux neurotransmetteurs d'inhibition et jouent un rôle important, par exemple comme frein à la libération excessive de glutamate dans le cerveau lors d'un manque d'approvisionnement en oxygène de ce dernier. C'est la raison pour laquelle, au stade actuel des recherches, l'une des principales fonctions attribuées aux endocannabinoïdes est la fonction protectrice des cellules nerveuses. D'autres neurotransmetteurs agissent sous l'influence des endocannabinoïdes comme le GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine ainsi que les neuropeptides (enképhaline et endorphine). Souvent, les propriétés médicinales du cannabis s'expliquent par l'effet interactif de ces messagers. Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements et l'influence exercée par les endocannabinoïdes sur le GABA et sur l'acétylcholine est bénéfique dans le traitement de troubles neuromusculaires comme les spasmes ou les crampes (22).

2.3.2 La désactivation des endocannabinoïdes (15)

Le catabolisme enzymatique (aminohydrolase) et une recapture contribuent à la dégradation rapide des ligands endogènes des récepteurs au cannabis. L'enzyme de dégradation est appelée la *fatty acid amide hydrolase* ou FAAH. Cette enzyme a été purifiée et clonée à partir de microsomes de foie de rat (40). Des études réalisées chez la souris déficiente pour la FAAH montrent que cette dernière, si elle est essentielle dans la dégradation de l'anandamide, elle ne l'est pas au catabolisme du 2-AG *in vivo* (41), suggérant l'implication d'une autre hydrolase, nommée monoacylglycérol lipase (MGL) (42).

La voie principale de dégradation de l'AEA est l'hydrolyse de l'acide arachidonique (AA) et de l'éthanolamine. Cette réaction est catalysée par l'enzyme FAAH.

L'excès de 2-AG pouvant entraîner des effets délétères, sa clairance doit donc être rapide. Une voie de dégradation du 2-AG est son hydrolyse par une monoacylglycérol lipase (MAG-L).

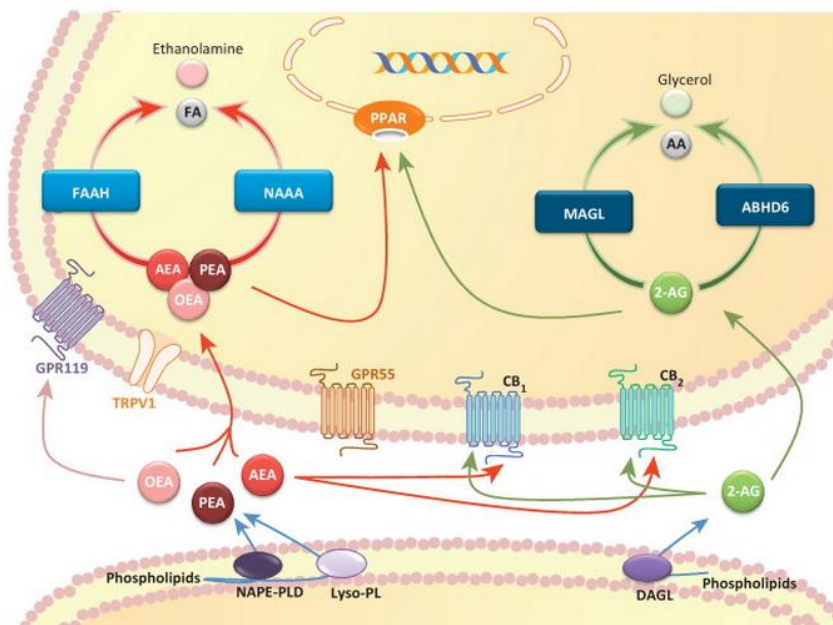


Figure 8 : Désactivation des endocannabinoïdes (43)

3. Pharmacologie et toxicologie du cannabis

On dénombre près de 500 composés naturels dans le *Cannabis sativa* dont environ 70 appartiennent à la famille des cannabinoïdes (les autres composés sont aussi différents que des acides aminés, des aldéhydes, des hydrocarbures aromatiques, des sucres, etc.). De tous ces cannabinoïdes, c'est le Δ_9 -tétrahydrocannabinol (THC), également connu sous le nom de dronabinol (sa dénomination commune internationale), qui concourt majoritairement à l'effet psychoactif du cannabis. Parmi les autres substances étroitement apparentées présentes dans le cannabis figurent le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN), l'un et l'autre ayant des effets pharmacologiques très différents de ceux du THC. Parmi les autres composés figurent les cannabivarines et les cannabichromènes.

Le THC, dont la structure a été résolue en 1964 (44), est thermolabile et peut s'oxyder à l'air libre en cannabinol.

3.1 Formation des cannabinoïdes exogènes

Au départ, on trouve une substance banale dans le règne végétal : le limonène qui est un carbure qui doit son nom à l'essence de Citron (*lemon* en anglais) d'où il fut isolé la première fois. Le chanvre a une manière bien spécifique d'utiliser ce limonène ; il le combine à un acide organique, l'acide olivétolique, pour former un corps original : l'acide cannabidiolique. A partir de celui-ci, s'enclenche une série de réactions chimiques qui conduisent à des phénols cycliques comprenant 21 atomes de carbone, successivement le cannabidiol, puis le tétrahydrocannabinol. Mais en réalité, il existe plusieurs THC qualifiés d'isomères, et dont les effets physiologiques ne sont pas identiques (1,45).

3.2 Cinétique après absorption (2)

Le cannabis étant essentiellement fumé, son inhalation à chaud a été étudiée en détail. Selon la manière de fumer, 15 à 50 % (chez certains gros fumeurs (46)) du THC présent dans la fumée atteignent le sang, avec un pic de concentration survenant 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation.

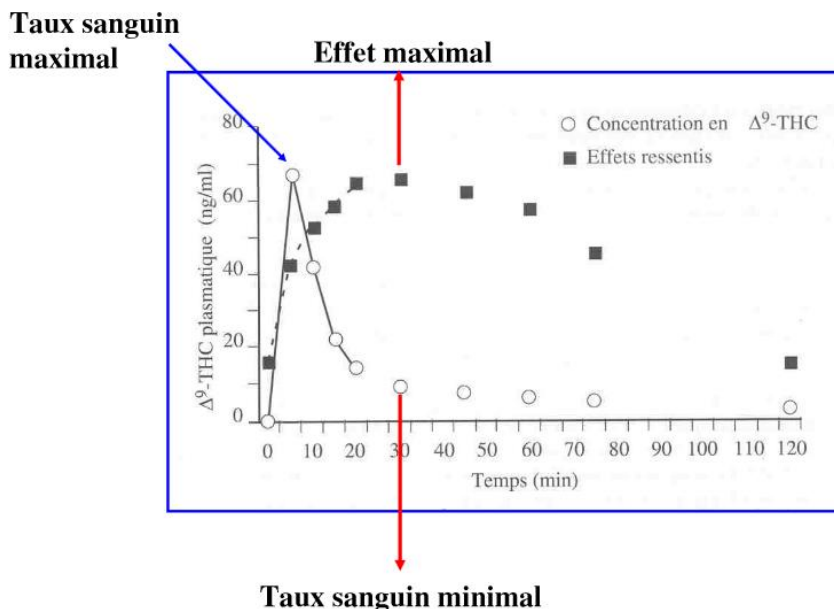


Figure 9 : Cinétique du THC dans l'organisme après inhalation (47)

En revanche, lors d'une administration orale, l'absorption est lente et variable avec des pics plasmatiques atteints après 1 à 2h, voire 6h (48).

Immédiatement il se fixe sur les tissus riches en lipides, notamment dans le cerveau, où il est stocké : sa concentration dans le sang décroît alors très rapidement. De ce fait, la durée de son action psychotrope peut persister 45 min à 2h30 après une prise unique alors même que sa concentration sanguine est devenue très faible. Il est possible de détecter une consommation après 4 semaines dans les tissus adipeux suite à la dernière consommation (49). Un relargage secondaire (difficilement modélisable) s'effectue ensuite dans le sang, parfois plusieurs jours après la dernière consommation. L'amplitude du pic sanguin, de même que celle des effets, est dépendante de la dose de THC inhalée (relation dose-effet) (13). Le THC est rapidement métabolisé en deux composés : le 11-hydroxy- Δ -9-THC et le 8- β -hydroxy-THC, potentiellement très actifs mais à durée de vie très brève. Le 11-hydroxy- Δ -9-THC subit à son tour une oxydation en 11-nor- Δ -9-transtétrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH), dépourvu d'effets psychotropes.

Généralités et rappels sur le cannabis

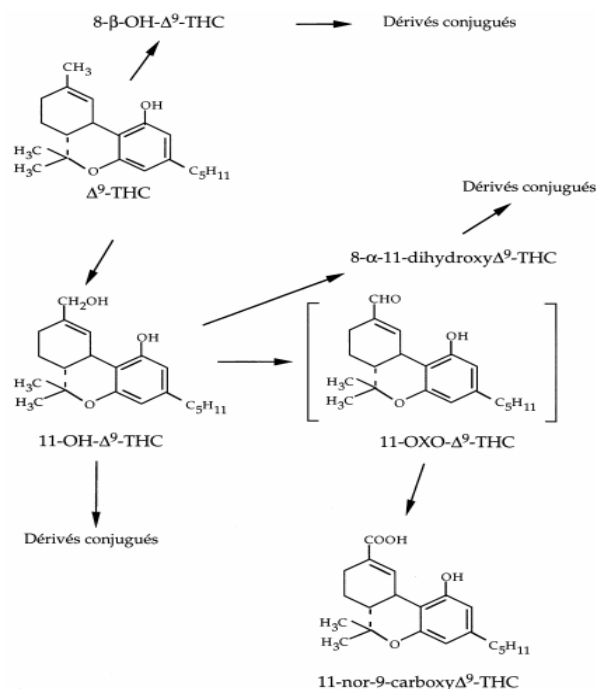


Figure 10 : Principales voies métaboliques du THC (50)

Les métabolites sont éliminés pour une part de 15 à 30 % par les urines, le reste étant éliminé essentiellement par les selles (30 à 65 %) ou la sueur, ces deux derniers milieux étant peu adaptés à des dosages de routine. L'élimination est lente, la moitié de la dose est encore présente 8 à 10 jours après (s'il n'y a pas eu de consommation depuis). Le cycle entérohépatique et la réabsorption rénale participent à cette élimination lente. On retrouvera du THC et des métabolites (THC-COOH) dans le sang (précocement), les urines (plusieurs semaines, selon la fréquence de consommation), la sueur, la salive (2-10 heures après) et les cheveux (indéfiniment).

| | Cannabinoïdes majoritaires | Délai maximum de détection | Domaine d'intérêt | Méthodologies disponibles |
|---------------|------------------------------------|--|---|---|
| Urines | THC-COOH | Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière: 7 à 21 jours | Dépistage d'une consommation | Oui Nombreux tests rapides |
| Salive | THC (actif) | 2 à 10 heures | Dépistage d'une consommation récente | Non Pas de tests rapides |
| Sueur | THC | Très variable | Peu d'intérêt | Non Pas de tests rapides |
| Cheveux | THC | Infini | Révélation et suivi d'un usage régulier | Oui CPG-SM |
| Sang | THC 11OH-THC(actif) THC-COOH | 2 à 10 heures | Confirmation, identification, dosage | Oui CPG-SM |

CPG-MS : chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse

THC : Δ^9 – THC

(in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs

Figure 11 : Cannabinoïdes retrouvés dans différents milieux biologiques, permettant la mise en évidence d'une consommation de cannabis (13)

Généralités et rappels sur le cannabis

Le temps durant lequel les traces de cannabis peuvent être dépistées dans les urines varie selon le métabolisme et le niveau de consommation de chacun. En moyenne, ce temps correspond à :

- 2 à 3 jours pour les consommateurs occasionnels ;
- 5 à 10 jours pour les fumeurs réguliers ;
- 14 à 30 jours pour les consommations importantes ;
- 1 à 5 jours lorsque la drogue est ingérée.

Plusieurs tests urinaires existent, comme le NarcoCheck®, qui permet la détection de l'ensemble des dérivés du cannabis.

Test cannabis (THC 50) NarcoCheck®

| substances détectées | concentration (ng/ml) |
|--|-----------------------|
| 11-Nor- Δ^8 -THC-9-COOH | 50 |
| 11-Nor- Δ^9 -THC-9-COOH | 50 |
| 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol | >100 000 |
| Δ^8 -Tetrahydrocannabinol | 15 000 |
| Δ^9 -Tetrahydrocannabinol | 15 000 |
| Cannabinol | 20 000 |
| Cannabidiol | >100 000 |

Figure 12 : Test Cannabis NarcoCheck® : Seuils de détection (51)

Rien n'indique que le THC ait des effets nuisibles lorsqu'il est présent dans le tissu adipeux ou pendant qu'il en est lentement éliminé. Même si les principaux effets psychoactifs du cannabis sont attribués au THC, il n'y a pas de relation linéaire entre les concentrations sanguines et les effets pharmacologiques en fonction du temps, ce qui empêche de prévoir la déficience engendrée par le cannabis selon les concentrations sanguines de THC. Les effets physiologiques et psychiques du cannabis s'accroissent pendant la phase de distribution, mais ils peuvent parfois atteindre un sommet lorsque les concentrations sanguines de THC diminuent. Lorsque l'équilibre est atteint entre les concentrations cérébrale et sanguine (environ 45 minutes après la consommation), une relation linéaire apparaît entre les concentrations sanguines et les effets pharmacologiques.

3.3 Mécanisme d'action des cannabinoïdes exogènes

L'anandamide participe à la régulation de l'humeur, de la mémoire, de l'appétit, de la douleur, de la cognition et des émotions. Lorsque l'on introduit du cannabis dans l'organisme, son principe actif, le THC, peut donc perturber toutes ces fonctions. Le THC commence par se fixer sur les récepteurs CB₁ de l'anandamide. Ce récepteur modifie l'activité de plusieurs enzymes intracellulaires, dont l'AMPc dont il diminue l'activité. Moins d'AMPc signifie moins de protéine kinase A. La baisse d'activité de cette enzyme affecte les canaux potassiques et calciques de façon telle que la quantité de neurotransmetteurs libérée sera diminuée. L'excitabilité générale de neurones s'en trouve donc amoindrie.

Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe comme pour les autres drogues une augmentation de la libération de la dopamine. Comme pour les opiacés, cet accroissement paradoxal s'explique par le fait que les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs

CB₁ mais sont inhibés pas les neurones GABAergiques qui eux en possèdent. Le cannabis va donc provoquer une levée d'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine.

Enfin, la perte de récepteurs CB₁ au niveau des artérioles cérébrales des consommateurs chroniques provoque la réduction du flux sanguin et, par conséquent, de l'apport en glucose et en oxygène. Ceci se traduit principalement par des troubles de l'attention, des capacités mnésiques et de l'apprentissage.

3.4 Association tabac et cannabis (15)

En France et en Europe, le cannabis est toujours ou presque associé au tabac dans la confection des joints. Il est rare de consommer en France de la marijuana seule (feuille de chanvre). Selon différentes études réalisées en France, il faut savoir que le cannabis n'est pas expérimenté chez les jeunes sans avoir fumé auparavant des cigarettes dans la plupart des cas. La double dépendance est donc très fréquente. La consommation de tabac augmente en Europe chez les jeunes, ainsi que l'expérimentation et la consommation du cannabis. La France se situe parmi les premiers consommateurs.

3.4.1 Interactions biologiques entre la nicotine et le THC

On sait que le tabac augmente la vaporisation du THC, substance psychoactive du cannabis responsable de la dépendance, ce qui potentialise l'effet du cannabis (52). L'étude la plus précise a consisté en la co-administration de THC et de nicotine à des rats afin de préciser les interactions biologiques de ces deux molécules mais aussi les effets comportementaux sur la tolérance et la dépendance physique (53). Les résultats révèlent que l'association n'est pas antagoniste, et même, au contraire, que la nicotine majore les réponses induites par le THC en amplitude et en durée. Le seuil de résistance au froid et à la douleur augmente en cas de consommation conjointe. Il y aurait donc dans le cerveau une interaction très complexe entre les systèmes cannabinoïdes et cholinergiques (récepteurs nicotiniques et muscariniques) et les systèmes cannabinoïdes et opioïdes (augmentation de l'activité de ce système par cette association). En outre, les cannabinoïdes majorent la libération de dopamine dans le noyau *accumbens*. En ce qui concerne l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques, la co-administration de nicotine accroît le phénomène d'activation du système de récompense et augmente l'expression des gènes *C-FOS* dans la majorité des structures cérébrales. Dans cette étude, les rats cotraités expriment des signes de sevrage plus importants (de hautes doses de THC sont nécessaires pour obtenir une dépendance physique). Dans le même ordre d'idées, d'autres études (54–56) ont prouvé l'existence du pouvoir renforçant des cannabinoïdes sur les différentes substances psychoactives. De plus, l'utilisation d'antagonistes cannabinoïdes réduirait le phénomène d'autoadministration de nicotine et le craving⁷.

⁷ Le craving représente une impulsion, véhiculant une envie de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive.

3.4.2 Complications de la consommation conjointe de tabac et de cannabis

La prise concomitante de tabac et de cannabis induit d'une part des interactions entre la dépendance cannabique et la dépendance tabagique ; et d'autre part, aggrave les conséquences somatiques liées à la consommation de cannabis : pulmonaires, cardiovasculaires, immunitaires.

3.4.2.1 Dépendance

La dépendance entraîne la consommation de façon importante et prolongée et multiplie les risques de complications à long terme.

Le potentiel addictif du cannabis est relativement faible par rapport au tabac. Le risque de la complication associée de tabac et de cannabis est triple :

- potentialisation des complications somatiques liées à chacun de ces produits ;
- maintien de la consommation de l'un des produits du fait de la dépendance à l'autre ;
- voire potentialisation de la dépendance de l'un par l'autre.

3.4.2.2 Complications cardiovasculaires

En 1960, Ducastaing et Sterne (57) ont décrit une relation entre le cannabis et la thromboangéite oblitérante juvénile. Plus récemment, une étude de 2001 (58) a présenté dix cas de patients de sexe masculin, d'âge moyen, ayant développé une ischémie des membres inférieurs et supérieurs liée à des lésions distales et avec une nécrose des orteils et des doigts. La thromboangéite oblitérante de Léo Buerger est évoquée devant les tableaux cliniques et radiologiques. Tous les patients présentaient des pathologies associées telles qu'une thrombose veineuse, un syndrome de Raynaud ou encore des lésions d'athérosclérose.

Le cannabis est un cofacteur du tabac en tant que facteur de risque pour les complications cardiovasculaires classiques. Il est donc important aujourd'hui de rechercher une consommation de cannabis à l'anamnèse.

3.4.2.3 Complications bronchopulmonaires

Plusieurs études montrent que l'inhalation de la fumée de cannabis majore les symptômes respiratoires tels que : l'augmentation des rhumes et des bronchiopathies, l'essoufflement (réveils nocturnes avec sensation d'étouffement, crachats matinaux), l'inflammation des bronches (59–61).

De plus, l'expertise collective de l'INSERM (13) insiste sur l'existence d'une bronchopathie cannabique (toux et expectorations) mais aussi sur le fait que la fumée est mutagène et cancérigène et expose à l'élévation du risque de cancer des voies aérodigestives et des bronches. Il semblerait que le THC ne soit pas mutagène en lui-même, mais la quantité de goudron d'une cigarette de cannabis (72 mg pour un joint de résine mélangée à du tabac) est sept fois plus élevée que celle d'une cigarette de tabac (10 mg pour une Marlboro rouge) (62). Il en est de même pour d'autres composés cancérigènes (benzopyrène, aldéhyde, nitrosamine, etc.). Les modifications de l'épithélium bronchique surviennent pour un nombre de cigarettes de cannabis fumées de l'ordre de 3 à 4 par jour, alors qu'elles sont notées pour une consommation quotidienne supérieure ou égale à 20 cigarettes de tabac. Le remplacement des cellules ciliées par des cellules mucosécrétantes hyperplasiques, ou par un épithélium métaplasique squameux peut expliquer les symptômes de bronchite chronique. Ces cellules sont par ailleurs des précurseurs d'un cancer bronchogénique (60). Une enquête hospitalière (63) montre un risque significativement augmenté de cancers des voies aériennes et digestives supérieures, chez les consommateurs de cannabis, et notamment chez des sujets jeunes. Ces observations restent fortement discutées, certaines équipes ne retrouvent pas

d'association significative (64). Cependant, la majorité de ces travaux est en faveur d'un effet multiplicatif du cannabis et du tabac sur les pathologies bronchiques et cancéreuses.

3.5 Effets aigus du cannabis sur le système nerveux central : Ivresse cannabique (13)

A dose faible ou modérée, le cannabis produit principalement un effet plaisant d'ivresse légère euphorique et onirogène associé à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence, cet état d'ivresse est recherché par l'utilisateur.

L'effet du cannabis dépend non seulement de sa composition, de la dose, et du mode de consommation, mais également en grande partie de l'humeur du consommateur, de ses attentes, et du contexte. Ces facteurs expliquent pourquoi l'altération de l'état de conscience, qui peut en fait être une intoxication prononcée, est ressentie de façon très différente par chaque personne.

Les effets aigus de la consommation de cannabis sont un état de conscience altérée qui se caractérise par un état de relaxation léger, des modifications perceptuelles, notamment une distorsion temporelle, et l'intensification des expériences sensorielles ordinaires. La sensation du temps est modifiée de façon marquée, et les périodes de temps sont perçues comme beaucoup plus longues qu'elles ne le sont en réalité. Lorsque le cannabis est consommé dans un contexte social, ses effets peuvent comprendre une hilarité contagieuse et une plus grande loquacité. Il y a également des effets cognitifs prononcés, notamment une atteinte de la mémoire à court terme, même si la mémoire des connaissances déjà acquises n'est que très peu touchée ou reste intacte. La motricité et le temps de réaction sont également modifiés, ce qui perturbe souvent diverses formes d'activités exigeant de la dextérité.

3.6 Effets indésirables aigus et toxicité du cannabis

3.6.1 Le « *Bad trip* » (13)

Le « *bad trip* » est une expérience désagréable, une sensation de malaise voire de mort imminente due à une intoxication aiguë au cannabis. Elle se manifeste par un malaise physique (nausées, vomissements) et/ou psychologique. Tous les consommateurs, occasionnels ou réguliers, prennent ce risque quelle que soit la dose ou la fréquence de consommation. Plus le nombre de joints fumés est important, plus la concentration en THC augmente, plus le risque augmente. Si le consommateur est dans de mauvaises conditions psychologiques, fatigué ou qu'il l'associe à de l'alcool, ce risque augmente encore.

Un « *bad trip* » peut se caractériser par une angoisse intense, des tremblements, des sueurs froides, des difficultés à respirer, des palpitations, des hallucinations, de la confusion, et parfois une perte de connaissance. Il s'agit d'un état psychotique et anxieux. Cet état passager de déconnexion avec la réalité est accompagné de symptômes typiques comme le délire ou les hallucinations. Parfois cet état transitoire est purement anxiogène et ne comporte pas de symptôme psychotique. Cette anxiété peut, dans certains cas, aller jusqu'à l'attaque de panique (montée d'angoisse rapide et intense accompagnée de symptômes tels que les tremblements ou une accélération du rythme cardiaque).

Pour des doses plus élevées de cannabis ou chez des sujets plus sensibles aux effets des cannabinoïdes, les perturbations neuropsychiques peuvent donc être importantes. Il n'a pas été publié chez l'être humain de cas de décès après intoxication aiguë isolée par le THC inhalé. Chez l'enfant, la prise orale involontaire d'une grande quantité de cannabis peut entraîner des troubles de la conscience avec hypotonie généralisée et mydriase : dans quelques cas seulement, une ingestion massive de THC chez le jeune enfant a été suivie de troubles de la conscience avec dépression respiratoire et coma (65–68).

3.6.2 Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en THC : 10 minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque (69) et cérébral augmentent : la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez les sujets coronariens (70). La prise de cannabis a été analysée chez 3 882 patients ayant présenté un infarctus myocardique (71). Malgré le faible nombre de consommateurs de cannabis, il a pu être clairement établi que le risque d'infarctus myocardique était 4,8 fois plus élevé lors des 60 minutes suivant l'usage de cannabis. Cette survenue pourrait être liée à l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène sous les effets du cannabis qui a un effet tachycardisant : l'infarctus myocardique surviendrait chez des patients prédisposés ayant préalablement un angor stable chronique. La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées.

3.6.3 Manifestations bronchopulmonaires

Les effets bronchopulmonaires aigus du cannabis fumé, malgré une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (au moins 60 minutes) du THC, sont proches de ceux du tabac. Cette action bronchodilatatrice transitoire du THC chez le volontaire sain (72) comme chez l'asthmatique (73), est liée à une action parasympatholytique périphérique. Celle-ci n'évite pas les conséquences inflammatoires bronchiques du cannabis fumé ni l'hyperréactivité bronchique secondaire. Ces signes inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux. Cet effet est lié à l'action directe du THC, mais aussi au potentiel irritant pour la muqueuse des produits de combustion (goudrons associés) (74).

3.6.4 Autres manifestations somatiques

Les effets oculaires sont fréquents avec une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges) par vasodilatation et irritation conjonctivale. Une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus⁸ et une photophobie sont rarement signalés. On peut noter également une augmentation de l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement (75). Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, des troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Une rétention vésicale d'urine, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites (76). Ces différents effets sont surtout présents lors des premières prises. Des observations isolées ont signalé un trouble de la thermorégulation, avec une hypothermie chez l'enfant en cas d'ingestion massive (77) ou une hyperthermie chez l'adulte fumant du cannabis (78). Les cas d'hyperthermie doivent faire rechercher d'autres causes non toxiques ainsi qu'une éventuelle inhalation associée d'agents infectieux comme c'est parfois le cas avec du cannabis contaminé par *Aspergillus fumigatus* (79,80).

⁸ Le nystagmus est un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire. Le nystagmus est une perturbation de la coordination des muscles de l'œil.

3.7 Effets de la consommation chronique de cannabis

3.7.1 Troubles psychologiques et psychiatriques

Ils sont induits par le cannabis en cas de consommation importante et prolongée. On retrouve d'une part le syndrome amotivationnel, classiquement décrit chez les gros fumeurs, mais que l'on retrouve aussi chez un certain nombre de fumeurs réguliers.

Le syndrome amotivationnel associe apragmatisme, apathie, perte de la capacité de projection dans l'avenir, perte de l'élan vital, désintérêt, émoussement des affects, manque d'ambition, diminution de l'efficacité intellectuelle et intolérance aux frustrations, réduction du champ relationnel et des capacités de communication. Lors de ce syndrome, on ne retrouve pas de trouble du cours de la pensée (les pensées demeurent cohérentes), ni de discordance. Le sujet a parfaitement conscience de l'état de passivité et de refus d'investissement qu'il présente. Ce syndrome est réversible à l'arrêt de la consommation (81).

La consommation répétée permet à l'utilisateur de supporter sans trop de souffrance psychique les symptômes que cette consommation aura contribué à créer.

D'autre part, des études suggèrent que le cannabis pourrait agir comme puissant déclencheur de psychoses latentes chez des personnes présentant une vulnérabilité psychotique. Le cannabis semble être un facteur de risque de précipitation et non de cause de survenue de psychose chez des personnes prédisposées. Les psychoses sont caractérisées par une perte de contact avec la réalité. On retrouve fréquemment des troubles anxieux paradoxaux, majeurs, avec parfois même des idées interprétatives de référence et de menace, qualifiées de « parano ».

Les troubles anxieux sont probablement la complication la plus fréquemment rapportée par les usagers de cannabis.

Les liens entre cannabis et schizophrénie ont été largement étudiés. Plusieurs études récentes ont exploré la nature de l'association cannabis/troubles dépressifs. Il semblerait que le rôle dépressogène du cannabis soit modeste, mais les conséquences pourraient être importantes, car la diffusion est large (15).

Les effets antipsychotiques du CBD auraient deux origines : un effet dopaminergique et un effet agoniste NMDA (glutaminergique). Les modèles animaux qui utilisent des techniques comportementales ou neurochimiques suggèrent que le CBD possède un profil pharmacologique similaire à celui d'un médicament antipsychotique atypique (12,82).

3.7.2 Tolérance pharmacodynamique au cannabis (83,84)

La tolérance que l'on peut définir simplement comme la diminution des effets d'une substance chimique ou d'un xénobiotique⁹ lors d'administrations répétées est néanmoins un phénomène complexe, aussi bien au niveau de ses composantes que dans les mécanismes qui en sont à l'origine. Lors d'une administration prolongée, la tolérance peut être due à une évolution de l'état physique du consommateur, à une modification du métabolisme (tolérance pharmacocinétique), ou encore à une modification du signal transmis par, en l'occurrence, le système endocannabinoïde (tolérance pharmacodynamique). La tolérance aux effets du cannabis semble provenir en grande partie des mécanismes pharmacodynamiques plutôt que pharmacocinétiques (85). Les études semblent indiquer que la tolérance pharmacodynamique est principalement liée aux changements de disponibilité des récepteurs cannabinoïdes (surtout le récepteur CB₁) pour émettre des signaux. Deux mécanismes moléculaires étroitement liés (figure 10) sont à l'origine de ces changements : la

⁹ Un xénobiotique est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère. Il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle.

désensibilisation des récepteurs (ou le découplage du récepteur des événements d'émission de signaux intracellulaires en aval) et la régulation à la baisse résultant de l'internalisation et/ou de la dégradation du récepteur (83). En effet, lorsque des rats sont traités par du THC pendant 21 jours, on constate une diminution de la capacité de couplage récepteur/protéine G dans diverses structures cérébrales (86).

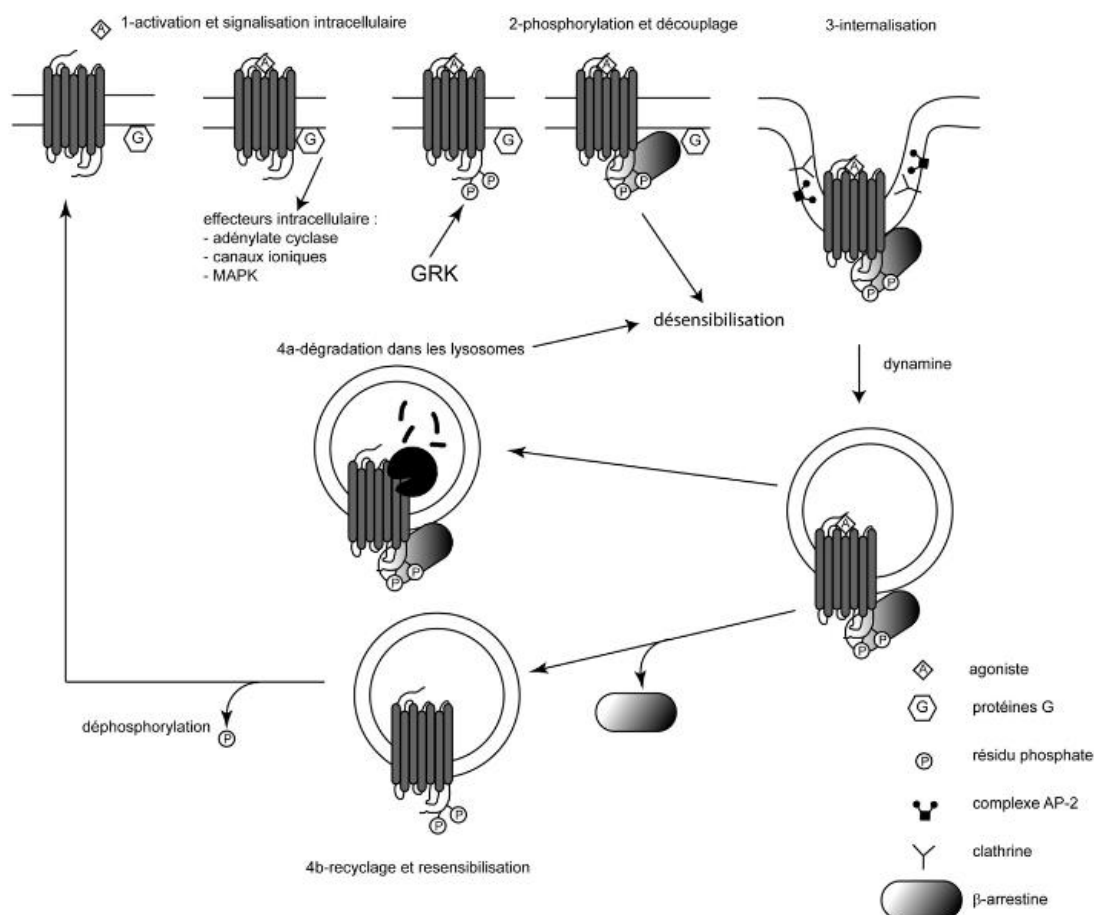


Figure 13 : Mécanismes moléculaires de la tolérance aux cannabinoïdes : Régulation des récepteurs couplés aux protéines G (83)

La tolérance à la plupart des effets du cannabis peut se développer après quelques doses seulement et elle se dissipe aussi rapidement suivant l'interruption de son administration. Chez les sujets normaux, la tolérance se développe aux effets du cannabis sur l'humeur, la pression intraoculaire, la performance psychomotrice, les nausées, ainsi que sur le système cardiovasculaire (87). Il semblerait qu'une tolérance puisse se développer aux effets du cannabis sur le sommeil.

3.7.3 Conséquences somatiques

3.7.3.1 Manifestations cardiovasculaires

Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque. L'hypotension et la bradycardie enregistrées pourraient être expliquées par la réduction du tonus sympathique central. Comme le suggèrent certaines études expérimentales, elles pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB₁ par le THC (69) et la diminution secondaire d'un facteur endothélial, l'EDHF (*Endothelium derived hyperpolarizing factor*). La diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être liée au THC mais également à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO) enregistrée chez les consommateurs de marijuana (88).

L'analyse des effets du cannabis sur les vaisseaux cérébraux (89) montrent que l'index de pulsatilité et la vitesse du flux systolique sont augmentés chez les consommateurs chroniques. Si l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral n'est pas prouvée, les perturbations vasculaires induites par le cannabis peuvent constituer un facteur prédisposant.

3.7.3.2 Manifestations bronchopulmonaires

L'exposition bronchique chez les grands fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques indiscutables : cette exposition est associée à une bronchite chronique avec toux chronique, expectorations et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. Une étude néo-zélandaise récente (59) a montré des signes fonctionnels bronchiques et thoraciques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier de cannabis que chez le non-fumeur. L'atteinte inflammatoire bronchique induite pourrait être due, au moins partiellement à une stimulation de la production de radicaux libres par la fumée de cannabis. Une altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé, les études étant contradictoires et la responsabilité du tabagisme associé insuffisamment précisée. Outre ces effets bronchopulmonaires, des cas isolés de pneumothorax, de pneumomédiastin ou de bulle pulmonaire ont été associés avec un usage de cannabis (90–92). Ces cas rares pourraient être liés à un barotraumatisme secondaire à l'inhalation profonde de fumée, à glotte fermée.

3.7.3.3 Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde

La première description a été faite en 2004 en Australie (93).

Le syndrome se définit chez les consommateurs chroniques de cannabis par des épisodes récurrents de douleurs abdominales, de nausées et vomissements, qui amènent à des consultations médicales répétées. Les examens ne montrent rien de très spécifique. On retrouve parfois le syndrome de Mallory-Weiss¹⁰ associé (94). La plupart des patients rapportent que les douches ou les bains chauds améliorent les symptômes pendant les épisodes (95). Cela conduit le plus souvent à des comportements inhabituels compulsifs qui amènent le patient à passer plusieurs heures dans le bain et ce, plusieurs fois par jour (parfois jusqu'à 20 bains par jour).

Les caractéristiques particulières à ce syndrome incluent : un tableau ancien de consommation chronique et importante de cannabis ; des épisodes récurrents, cycliques de nausées et vomissements réfractaires aux antiémétiques ; des douleurs abdominales ; et des comportements compulsifs consistant à s'immerger dans de l'eau chaude plusieurs fois par jour. Ce dernier critère est l'unique caractéristique qui ne se retrouve dans aucun autre syndrome vomitif, d'où l'importance de l'attention portée à ce critère dans le diagnostic du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde.

La guérison est obtenue en général en quelques jours par l'abstinence du cannabis.

3.7.4 Effets sur le système immunitaire

L'identification de récepteurs cannabinoïdes CB₂, essentiellement sur les lymphocytes B et les cellules NK (« *natural killer* »), suggère que le THC pourrait moduler la réponse immunitaire.

Les cannabinoïdes, y compris le THC, modifient l'immunité cellulaire et humorale, et diminuent la résistance à certaines infections chez le rongeur : la mortalité chez la souris, induite par *Legionella pneumophila* est majorée par l'administration de cannabinoïdes (96). En raison de données expérimentales animales montrant une plus grande mortalité des animaux en cas d'exposition à une bactérie, diverses études ont recherché une sensibilité aux infections chez les fumeurs de cannabis.

¹⁰ Le syndrome de Mallory-Weiss est une dilacération longitudinale de la muqueuse du cardia, c'est-à-dire une déchirure superficielle de la muqueuse à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. Elle est provoquée par des vomissements répétés et prolongés, ce qui aboutit à une hémorragie digestive haute parfois massive (hématémèse).

Une étude récente (97) n'a pas montré d'effets biologiques ni cliniques en faveur d'une majoration du risque infectieux chez des patients sidéens usagers de cannabis. Il y a peu de travaux effectués chez l'homme à la recherche d'une association éventuelle entre une pathologie infectieuse et l'utilisation de cannabis. Une immunodépression éventuelle pourrait induire une vulnérabilité, en particulier pulmonaire, d'autant que les cigarettes de cannabis peuvent être contaminées par des levures. D'autres études sont nécessaires pour affirmer ou infirmer l'association du cannabis à la survenue de complications infectieuses.

3.7.5 Effet carcinogène

Les goudrons issus de la combustion du cannabis entraînent, après application expérimentale sur la peau de souris (98), une métaplasie des glandes sébacées et des modifications cellulaires évocatrices d'un potentiel cancérigène. Ces goudrons seraient plus cancérigènes que ceux induits par la combustion du tabac, en raison de leur plus grande quantité et de leur mode d'inhalation plus important quand le cannabis est fumé. Le pourcentage moyen de goudron inhalé et déposé dans les poumons est plus élevé après consommation de cannabis fumé qu'après inhalation de tabac (99). Lorsque les cigarettes de cannabis sont moins concentrées en THC, le dépôt de goudron augmente encore plus par rapport à la cigarette : une des explications pourrait être une plus grande inhalation de fumée en cas de moins grande concentration en THC dans la fumée des cigarettes (99).

Les effets mutagènes ont aussi été recherchés sur le principe actif isolé : le THC. Le THC n'est pas considéré comme mutagène selon la majorité des auteurs.

Le cannabis fumé a été depuis longtemps suspecté d'être cancérigène. Le risque de survenue de cancer de la langue, des voies aériennes supérieures et des bronches a été souligné plus récemment (100). Il est néanmoins difficile d'évaluer précisément le potentiel cancérigène de chaque substance psychoactive contenue dans le cannabis, celui des nombreux produits de combustion présents dans la fumée et de toutes les substances associées (produits de coupe, etc.) (13).

Chapitre II. La grossesse

1. Les étapes du développement embryofœtal

Dans l'espèce humaine, l'état de grossesse commence au moment de la fécondation et se termine environ neuf mois plus tard. Le développement intra-utérin dure en moyenne 38 semaines. Les embryologistes le datent à partir de la date présumée de la fécondation, et le divisent en deux étapes morphologiques distinctes, nommées périodes embryonnaire et fœtale.

1.1 Période embryonnaire

La période embryonnaire correspond aux huit premières semaines, nécessaires à la mise en place des organes (organogenèse) et au modelage de l'aspect extérieur de l'embryon (morphogenèse). Les quatre premières semaines du développement correspondent à la période « préembryonnaire ». La 1^{ère} semaine, ou période de « vie libre », va de la fécondation au début de l'implantation dans la muqueuse utérine (nidation). Au cours de cette période, le zygote se divise (segmentation) par mitoses successives en cellules de plus en plus petites (blastomères) qui forment la morula. La 2^{ème} semaine du développement se caractérise par la formation du blastocyste et la mise en place du disque embryonnaire didermique (épiblaste, hypoblaste). Ce stade coïncide avec l'achèvement de la nidation, le début des échanges utéroplacentaires et des échanges fœtomaternels. La 3^{ème} semaine du développement est marquée par la gastrulation et la mise en place du disque embryonnaire tridermique. Dès lors, les feuilletts embryonnaires primitifs (ectoderme, endoderme et chordomésoderme) s'engagent dans des voies de différenciation spécifiques assurant la mise en place des systèmes fonctionnels (organogenèse). La 4^{ème} semaine est marquée par la délimitation de l'embryon par rapport aux annexes. Au cours de la délimitation, le disque embryonnaire tridermique, structure plane, se transforme en une structure tridimensionnelle, et le modelage de l'aspect extérieur de l'embryon (morphogenèse) débute. A ce stade, les embryons des mammifères se ressemblent et la distinction du phénotype humain est encore impossible. La morphogenèse permet l'acquisition, au cours des quatre semaines suivantes, des caractéristiques du phénotype humain. A la fin de la période embryonnaire, en dehors des organes génitaux externes, tous les organes sont en place.

1.1.1 Segmentation : Naissance de la morula (j4)

L'ovule commence ses premières divisions de segmentation environ 24h après la fécondation. La morula se forme au bout de 96 heures. Il s'agit d'un amas d'une trentaine de cellules (les blastomères). Leur taille n'augmente pas puisque ces cellules se sont formées uniquement par segmentation du zygote et puisqu'elles se trouvent toutes à l'intérieur de la zone pellucide qui est inextensible. Chaque cellule est ainsi deux fois plus petite que la cellule dont elle est issue. La morula doit son nom à sa ressemblance avec la mûre qui apparaît comme un amas de cellules sphériques.

La zone pellucide est une coque glycoprotéique sulfatée qui entoure l'ovocyte. Elle est sécrétée par l'ovocyte I au stade follicule pré-antral et les cellules péri-ovocytaires de la *corona radiata*. La zone pellucide est essentielle à la survie de l'ovocyte et à la fécondation, elle permet de sélectionner les spermatozoïdes dont la membrane plasmique est intacte et empêche la fécondation croisée.

La persistance de la zone pellucide est indispensable à ce stade pour la cohésion des premiers blastomères et empêche l'implantation ectopique dans les trompes (grossesse tubaire). Le développement de l'embryon hors de la cavité utérine, au niveau tubaire notamment, est aussi appelé grossesse extra-utérine.

Au cours de cette période de « vie libre » ou période préimplantatoire, les échanges avec le milieu environnant se font par transport actif.

1.1.2 Cavitation : Formation du blastocyste (j5)

Jusqu'au stade 8 blastomères, les blastomères occupent des positions équivalentes dans la morula. A partir du stade 16 blastomères (j4), la morula se compacte. Les cellules les plus externes de la morula (qui est toujours enfermée dans la zone pellucide) commencent à se rassembler entre elles. La compaction provoque une modification de la perméabilité de la morula et la constitution à sa surface d'une coque cellulaire étanche qui l'isole du milieu extérieur. La compaction signe l'apparition de deux populations cellulaires de même origine et de destinées différentes (lignage). Les cellules apolaires se placent au centre de la morula, et donnent la masse cellulaire interne ou bouton embryonnaire. Les cellules polaires forment autour du bouton embryonnaire la coque de trophoblastes (trophectoderme). Cette différenciation signe la perte de totipotence des blastomères qui abordent une période dite de « pluripotence » (en effet, les embryoblastes ne peuvent plus se transformer en cellules trophoblastiques). L'embryon à proprement parler se développera uniquement à partir du bouton embryonnaire.

Lors du parcours tubaire, se forment des microcavités qui confluent et créent, vers j5 (entre 32 et 64 blastomères), la première cavité embryonnaire, le blastocèle. Dès lors, la morula prend le nom de blastocyste. Le blastocèle refoule les cellules du bouton embryonnaire (embryoblastes) au pôle dit embryonnaire.

Le trophoblaste entrera dans la constitution des enveloppes et des parties du placenta qui proviennent de l'enfant.

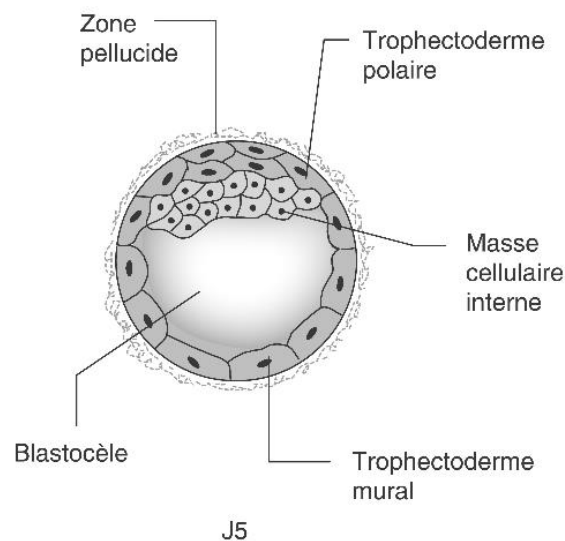


Figure 14 : Blastocyste (101)

A partir de j7, les cellules du trophoblaste prolifèrent, perdent leur membrane et fusionnent pour former un syncytium (tissu multinucléé sans limite cellulaire distincte), appelé syncytiotrophoblaste. Ce dernier se met d'abord en place au pôle embryonnaire du blastocyste, puis s'étend à toute la surface du blastocyste. Le syncytiotrophoblaste, à caractère invasif, va pouvoir s'insinuer entre les cellules endométriales. Les autres cellules trophoblastiques qui forment la paroi du blastocyste conservent leur membrane et constituent le cytotrophoblaste.

La grossesse

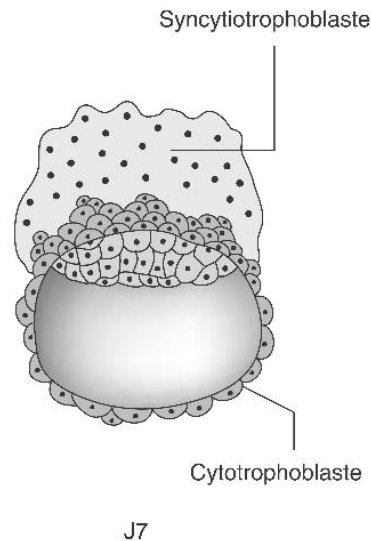


Figure 15 : Différenciation du trophoblaste (101)

A partir de j10, le syncytiotrophoblaste se creuse de lacunes.

1.1.3 Implantation (j6-j12 ; S2)

Avant l'implantation, les cellules du bouton embryonnaire commencent à se différencier en deux feuillets. A j8, le bouton embryonnaire comprend deux couches : une couche externe : l'épiblaste ; et une couche interne : l'hypoblaste. L'embryon à deux couches est un disque didermique. Les cellules de ce disque sont à l'origine de l'embryon proprement dit et d'une partie des membranes extraembryonnaires.

La cavité amniotique apparaît au 8^{ème} jour. Les aminoblastes, cellules d'origine épiblastiques, tapissent le plafond de la cavité amniotique et forment l'amnios. Le plancher de la cavité est constitué par l'épiblaste.

Les cellules de l'hypoblaste migrent au 10^{ème} jour, le long du blastocèle qu'elles tapissent, et forment la membrane de Heuser. Le blastocèle prend alors le nom de vésicule vitelline primaire.

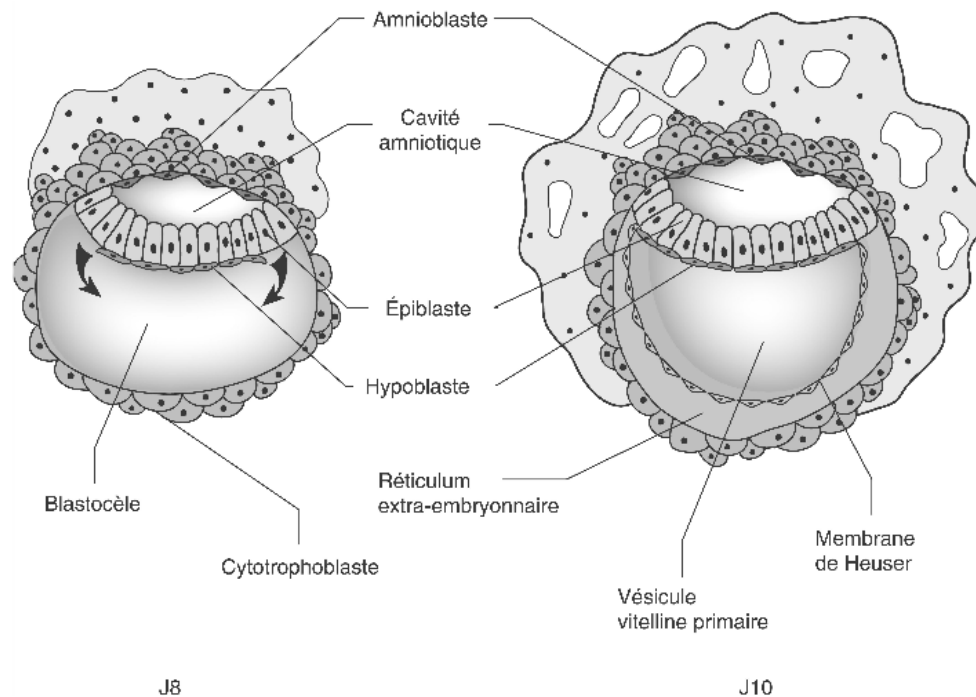


Figure 16 : Mise en place du disque embryonnaire didermique et des cavités (101)

L'implantation correspond à l'enfouissement de l'œuf dans la paroi utérine, le plus souvent dans la région postérosupérieure du corps de l'utérus. Elle débute environ 2 jours après l'arrivée du blastocyste dans la cavité utérine.

La fixation ne peut avoir lieu que si l'utérus est entré dans sa phase sécrétoire (lutéinique). Cette phase de réceptivité de l'endomètre, qui se situe entre le j20 et le j30 du cycle, est communément appelée « fenêtre d'implantation ».

Au terme du 5^{ème} jour environ, l'embryon se libère de la zone pellucide qui l'enveloppe. On appelle également « hatching » (ou éclosion), cette « première naissance ». Le blastocyste entre ensuite en contact avec la muqueuse utérine maternelle, en s'orientant face à l'endomètre du côté de son pôle embryonnaire.

Suite à l'apposition du blastocyste sur l'épithélium utérin, les microvillosités à la surface des cellules trophoblastiques les plus externes établissent avec celles des cellules épithéliales utérines un système d'interpénétration. Il se forme des complexes jonctionnels responsables d'une adhésion plus solide. A ce stade, le blastocyste ne peut plus être éliminé par simple lavage.

La croissance rapide et les capacités enzymatiques du syncytiotrophoblaste assurent l'invasion de l'endomètre et l'enfouissement du blastocyste. Il traverse l'épithélium et s'infiltre en profondeur dans le chorion jusqu'à la paroi des vaisseaux. Après l'enfouissement complet du blastocyste, l'épithélium de surface se reconstitue au dessus de la brèche créée par l'implantation.

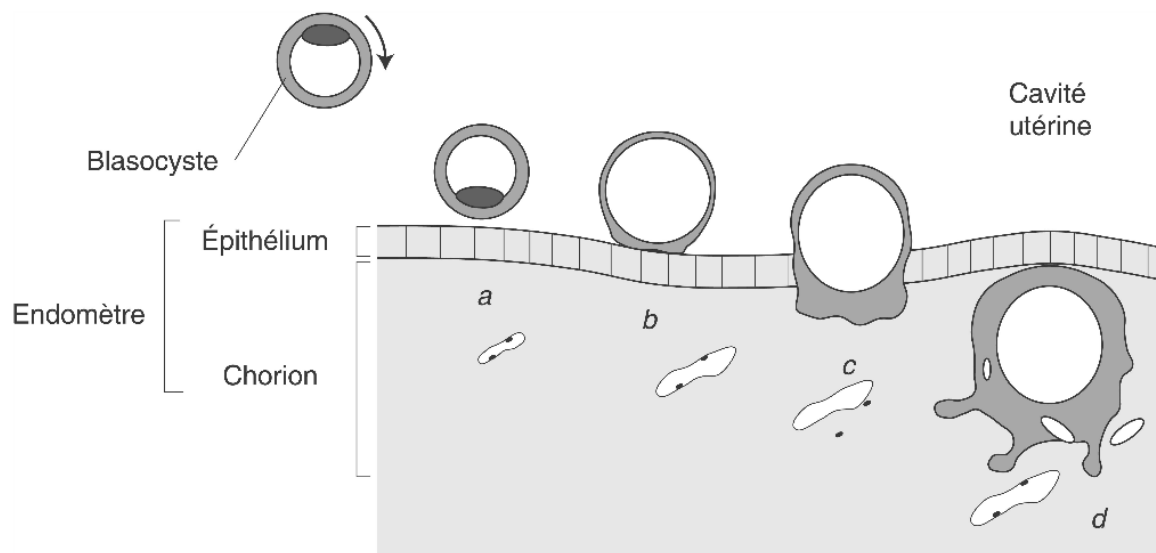


Figure 17 : Différentes étapes de l'implantation : a : Orientation ; b : Apposition et adhésion ; c : Invasion ; d : Enfouissement complet avec modification de l'épithélium de surface (101)

1.1.4 Gastrulation (S3) : des feuillets primitifs à l'embryon

De la fin de S2 à S4, l'amas de cellules à l'origine de l'embryon (les embryoblastes) va subir une série de profondes modifications qui aboutissent à la formation d'un disque embryonnaire tridermique (endoderme, mésoderme, et ectoderme), avec une structure qui préfigure déjà les origines des principaux tissus et organes. Ces processus de prolifération et de migration cellulaire constituent les étapes de la gastrulation. A la fin de cette période, il y a déjà eu différenciation de plusieurs systèmes. Une grande partie du système nerveux central (tube neural) et du système nerveux périphérique (crête neurale) est déjà ébauchée.

1.1.5 Délimitation (S4)

Dès S4, les feuillets embryonnaires commencent leur évolution propre, transformant le disque embryonnaire tridermique encore plan en une structure tridimensionnelle, un cylindre fermé (neurulation) avec une polarité céphalocaudale et dorsoventrale, ainsi qu'une latéralité droite-gauche. Elle permet l'internalisation des feuillets embryonnaires ventraux (endoderme et mésoderme), la mise en place des téguments à partir du feuillet dorsal (ectoderme), et l'individualisation de l'embryon par rapport aux annexes.

Les annexes fœtales désignent l'ensemble composé du placenta, du cordon ombilical et des membranes fœtales. Ils sont expulsés environ 15 minutes après la naissance (101).

A la fin de la délimitation, l'embryon peut être comparé à un cylindre clos centré par l'endoderme et le mésoderme et entouré par l'ectoderme. Il fait saillie dans la cavité amniotique et est relié au placenta par le cordon ombilical.

La grossesse

| Semaines d'aménorrhées (SA) | Age du fœtus (en semaines) | Topographie | Oeuf | E M B R Y O G E N E S E |
|-----------------------------|----------------------------|---|--|--|
| 3 ^{ème} | 1 ^{ère} | Transit tubaire Entrée utérine J3 Implantation J5 | 2 blastomères Morula J4 Blastocyste J5 Bouton embryonnaire | |
| 4 ^{ème} | 2 ^{ème} | Nidation | Entoblaste (feuillet ventral) Ectoblaste (feuillet dorsal) Embryon didermique Cavité amniotique | |
| 5 ^{ème} | 3 ^{ème} | | Gastrulation: embryon tridermique Neurulation (formation du tube neural) Circulation placentaire | |

(4 premières semaines)

Figure 18 : Embryogenèse (102)

1.1.6 Organogenèse, morphogenèse

| SA | Semaines de grossesse | Morphogénèse | Organogénèse | M O R P H O G E N E S E & E M B R Y O G E N E S E |
|------------------|------------------------------|---|---|---|
| 6 ^{ème} | 4 ^{ème} | Bourgeons des membres, supérieurs puis inférieurs Bourgeons faciaux | Métamérisation (bourgeonnement du mésoblaste, va engendrer les somites et les vertèbres) Tube cardiaque (bat à 23 jours) Séparation trachée/intestin Foie 3 vésicules cérébrales (à l'origine du SNC) | |
| 7 ^{ème} | 5 ^{ème} | 4 arcs brachiaux (structures embryonnaires transitoires fondamentales pour la morphogenèse de la région cervicofaciale) | Pancréas Mésonephros (rein transitoire) 5 vésicules cérébrales | |
| 8 ^{ème} | 6 ^{ème} | Développement des membres Coalescence des bourgeons faciaux | Hernie ombilicale physiologique (6 à 10 semaines) Diverticule urétral (à l'origine des voies excrétrices intra et extra-rénales) Ebauche gonadique indifférenciée | |
| 9 ^{ème} | 7 ^{ème} | Segment distal des membres Palais antérieur | Métanéphros (rein définitif) Cœur à 4 cavités Testicules ou ovaires | |
| | Fin du 2 ^{ème} mois | Rotation des membres Palais postérieur | Diaphragme membraneux | |

Figure 19 : Organogenèse, morphogenèse (102)

La grossesse

Les deux premières semaines correspondent à une période de prolifération cellulaire qui conduit du stade de zygote à celui de morula puis blastocyste et enfin à la formation d'un disque embryonnaire à deux feuillets. Les anomalies de développement ne remontent pas à cette période car les systèmes et les structures du corps ne sont pas encore développés. Les tératogènes entraînent généralement une perte embryonnaire totale. En effet, durant cette période, du fait de l'absence de placenta, les échanges sont minimes et c'est théoriquement la loi du tout ou rien qui s'applique.

La période de l'organogenèse, est la plus active du développement et de la différenciation. L'embryon est alors très vulnérable, c'est la période de tératogenèse vraie. Des anomalies majeures du développement peuvent être générées durant cette période.

1.2 Période fœtale

Elle débute au 3^{ème} mois et se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse (sept derniers mois).

La morphogenèse étant quasiment terminée, il s'agit surtout d'une phase marquée par des phénomènes de croissance et de maturation histologiques et enzymatiques des organes déjà en place. Toutefois, quelques organes poursuivent leur différenciation (le cervelet, le système nerveux central, et l'appareil urogénital) et sont ainsi susceptibles d'être affectés par un agent tératogène.

L'aspect extérieur du fœtus évolue rapidement. La face devient conforme à l'aspect humain, les organes génitaux externes se différencient et le sexe du fœtus devient identifiable après S10. Parallèlement, la croissance fœtale modifie les proportions des segments du corps (tête, tronc, membres). A terme, le périmètre crânien est la plus grande circonférence du corps. (103)

| SA | Semaines de grossesse | Développement | Poids en grammes | D E V E L O P P E M E N T F O E T A L |
|-------------------|-----------------------|---|------------------|---|
| 14 ^{ème} | 12 ^{ème} | Cerveau et moelle épinière, structure définitive Organes génitaux externes identifiables | 19 | |
| 18 ^{ème} | 16 ^{ème} | Face complète, poumons et reins définitifs, début de différenciation des organes des sens, délimitation du disque placentaire | 100 | |
| 19 ^{ème} | 17 ^{ème} | Lumière du vagin, vernix caseosa (protection de la peau du fœtus), myélinisation de la moelle | 150 | |
| 24 ^{ème} | 22 ^{ème} | Développement du cortex | 400 | |
| 28 ^{ème} | 26 ^{ème} | Perception de la lumière | 1000 | |
| 32 ^{ème} | 30 ^{ème} | Testicules dans le scrotum Sens du goût | 1600 | |
| 34 ^{ème} | 32 ^{ème} | Maturité pulmonaire | 2200 | |

Figure 20 : Développement fœtal (102)

1.3 Tératogenèse (103)

Les malformations secondaires résultent de l'interférence d'un facteur exogène (tératogène) avec le développement d'un individu de constitution *a priori* normale, à la différence des malformations primaires, qui résultent de mutations chromosomiques ou génétiques. Les agents tératogènes altèrent les cellules, les tissus ou interfèrent dans les interactions tissulaires. La constitution génétique de la mère (polymorphisme individuel), ses maladies (diabète, épilepsie, hypertension artérielle) ainsi que ses habitudes de vie (consommation de substances illicites) et sa condition physique peuvent aussi intervenir.

Face aux agents tératogènes, les risques encourus par l'embryon et le fœtus sont nombreux et complexes et dépendent essentiellement de trois facteurs : la période critique du développement embryonnaire, une prédisposition héréditaire à la malformation, une prédisposition héréditaire à l'effet tératogène. L'action tératogène d'un facteur exogène dépend avant tout du moment de son intervention. Avant la fécondation, les radiations ionisantes et les antitumoraux ont une action mutagène sur les chromosomes de la lignée germinale. Le THC altère la spermatogenèse et entraîne une baisse réversible des taux de FSH et LH (étude de l'OMS 1997), ainsi que du taux de testostérone (104,105). En effet, des éléments du système endocannabinoïde ont été identifiés dans le plasma séminal, les cellules de Leydig et de Sertoli, les cellules de la lignée germinale des spermatogonies aux spermatozoïdes (106). De plus, ont été identifiées, une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et une réduction de la fusion de la membrane spermatique avec celle de l'ovocyte (107,108).

Chez la femme, le THC a un effet inhibiteur sur la folliculogenèse, la fécondation, le transport dans les trompes, l'implantation et le maintien de la grossesse (108–111).

Au stade totipotence des blastomères, la réponse de l'œuf aux agressions se fait selon le mode « tout ou rien ». Durant la période embryonnaire (organogenèse), chaque organe passe par une période critique de vulnérabilité maximale, définie par rapport au calendrier du développement (le cœur entre le 20^{ème} et 40^{ème} jour ; le système nerveux central entre le 13^{ème} et 25^{ème} jour ; les membres entre le 24^{ème} et 36^{ème} jour). L'atteinte d'une ébauche d'organe engendre des malformations en cascade (impossibilité de franchir les étapes suivantes du développement). Au cours de la période fœtale, ou période d'histogenèse et de maturation, les facteurs tératogènes peuvent surtout entraîner des lésions non pas anatomiques mais physiologiques. Elles toucheront le fonctionnement de divers organes.

L'examen prénatal permet le dépistage et la surveillance des fœtus à risque. L'échographie permet la visualisation du fœtus, l'appréciation de sa morphogénie.

2. Le placenta

Le placenta est un organe spécifique aux mammifères dits « placentaires ». Son organisation et sa structure varient selon les espèces : dans l'espèce humaine, il est dit :

- « hémochorial » : le placenta humain est l'un des plus invasifs parmi les mammifères, aboutissant à une pénétration profonde de l'œuf au sein de l'endomètre, le sang maternel circule au sein du trophoblaste ;
- « décidual » : la partie superficielle de l'endomètre est désignée par le terme de « caduque » ou « décidue » et est expulsée avec le placenta au moment de la délivrance ;
- « cotylédoné » : désigne les villosités choriales avec leurs ramifications ;
- « discoïde » : on va passer progressivement d'une forme en couronne (placenta diffus qui se constitue à la 3^{ème} semaine du développement) à une forme discoïde, au cours du 3^{ème} mois.

Le placenta est constitué de tissus maternels (les caduques) et de tissus fœtaux (le chorion placentaire constitué : du mésenchyme extraembryonnaire ou mésoblaste, du cytotrophoblaste, et du syncytiotrophoblaste).

2.1 Développement du placenta (112)

2.1.1 Mise en place des villosités

Elles se mettent en place dès l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine, par différenciation du trophoblaste en deux couches : le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste.

Le syncytiotrophoblaste va se creuser pour former des lacunes qui sont des cavités extra-cytoplasmiques et qui vont communiquer entre elles pour former une structure spongieuse. Les travées radiaires et syncytiales apparaissent vers j13-j15 : elles sont constituées par le syncytiotrophoblaste qui se situe entre les lacunes.

Le cytotrophoblaste va pénétrer dans les travées radiaires pour former les villosités trophoblastiques primaires vers j15. Cette pénétration va entraîner l'ouverture des vaisseaux maternels dans les lacunes grâce à l'activité lytique du syncytiotrophoblaste. C'est l'amorce de la circulation maternelle placentaire. Il y a ensuite pénétration du mésoblaste extraembryonnaire dans l'axe des villosités qui va former les villosités choriales secondaires vers j15-j18. En même temps que cette progression, il apparaît dans le mésenchyme des îlots vasculaires qui sont l'amorce de la circulation fœtale. Les lacunes du syncytiotrophoblaste forment alors des chambres intervillieuses baignées de sang maternel.

Vers j18-j21, les vaisseaux se trouvant dans les villosités choriales vont se raccorder aux vaisseaux ombilicaux-allantoïdiens, et la circulation fœtale commence à s'établir vers j21 et donc aussi la circulation fœto-maternelle. Avec cette transformation vasculaire, la villosité secondaire prend le nom de villosité choriale tertiaire. L'extrémité de la villosité va percer le syncytiotrophoblaste permettant au cytotrophoblaste de s'étendre au contact de la muqueuse utérine pour former une coque cytotrophoblastique entourant totalement l'embryon. Si cette coque est incomplète, par exemple par anomalie de formation des villosités, il y a un risque d'avortement.

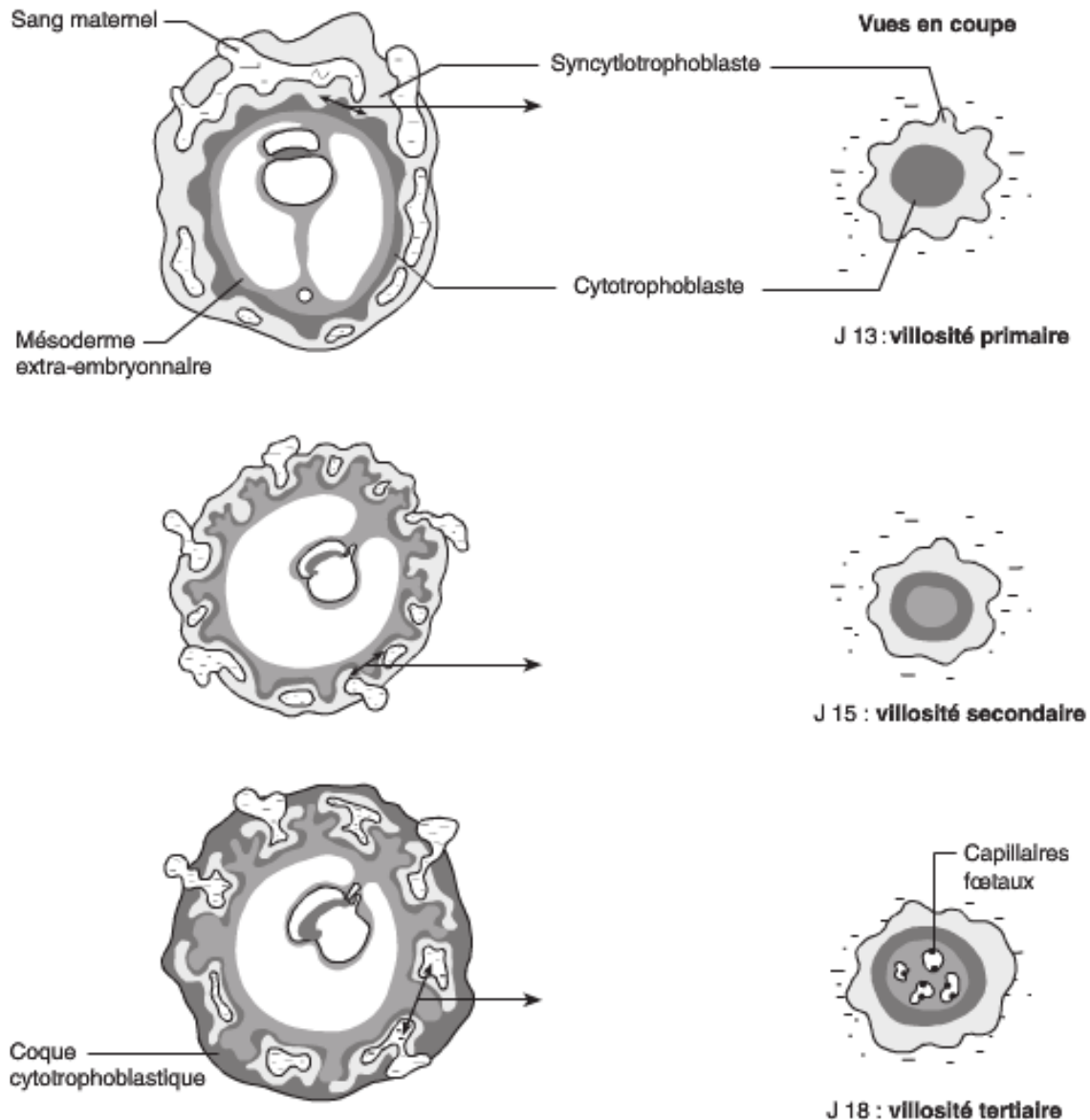


Figure 21 : Mise en place des villosités placentaires (101)

2.1.2 Mise en place des caduques

A l'implantation, la muqueuse utérine (endomètre) va se transformer. Cette transformation prend le nom de décidualisation. Il s'agit d'une transformation des cellules conjonctives (cellules du stroma), en cellules déciduales. Cet endomètre modifié prend alors le nom de caduque.

On distingue trois caduques :

- Caduque basilaire : situé entre l'embryon et le myomètre (muscle utérin)
- Caduque réfléchie ou ovulaire ou capsulaire : entre l'embryon et la lumière de la cavité utérine
- Caduque pariétale : entre le myomètre et la lumière utérine

Le trophoblaste situé en regard de la caduque réfléchie va peu se développer car il reçoit peu de nutriments. Il va former le chorion lisse. Le trophoblaste situé en regard de la caduque basilaire va beaucoup se développer car il reçoit une importante vascularisation d'origine maternelle. Il va former le chorion diffus.

La grossesse

La caduque basilaire correspond à la partie maternelle du placenta, et le chorion diffus, à la partie fœtale du placenta.

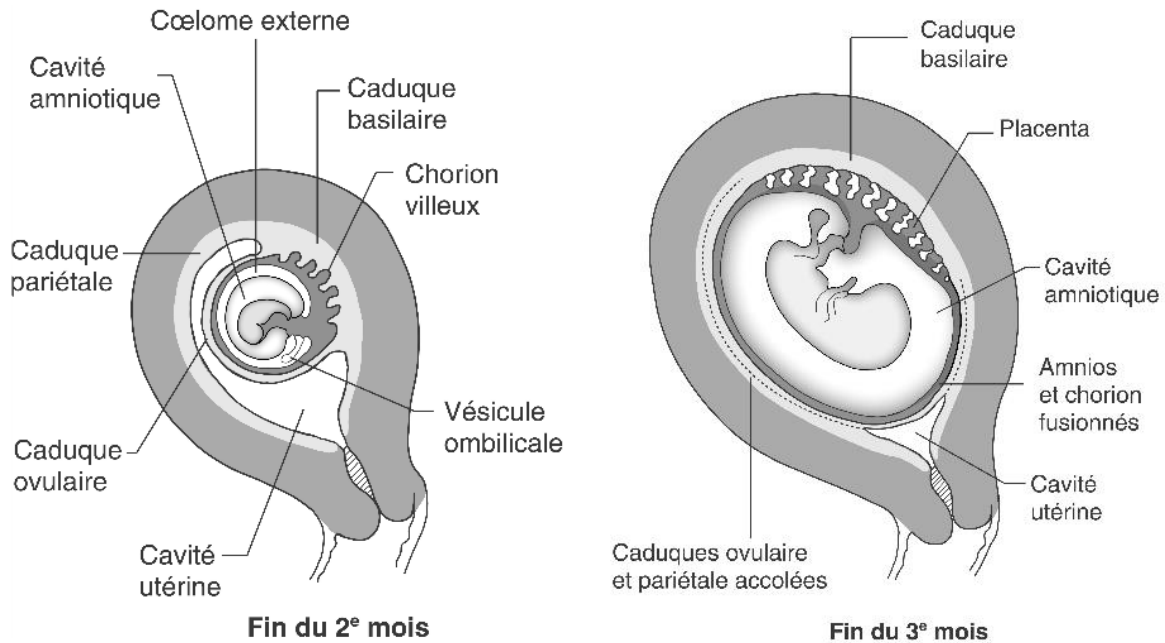


Figure 22 : Evolution des caduques (« oblitération » de la cavité utérine) (101)

2.1.3 Prolifération des villosités choriales

Elle va se faire de deux manières :

- par ramification – arborisation des villosités
- par bourgeonnement direct de la paroi villositaire

Ainsi un tronc villositaire (grosse villosité) va donner par ramification des troncs de 2^{ème} ordre qui vont se ramifier en troncs de 3^{ème} ordre qui eux vont bourgeonner en villosités libres qui sont flottantes dans la chambre intervillueuse. Les troncs de 3^{ème} ordre vont jusqu'à la plaque basale et forment alors les villosités crampons.

La plaque basale est constituée du :

- Syncytiotrophoblaste
- Cytotrophoblaste
- Caduque basilaire

On distingue deux types de villosités :

- Les villosités flottantes ou libres
- Les villosités crampons

Ces deux types de villosités sont tertiaires car il reste très peu de cytotrophoblaste.

Vers le 4^{ème} mois, des cloisons incomplètes apparaissent formées par le plissement de la plaque basale qui remonte mais n'atteint pas la plaque chorale.

La grossesse

C'est la formation des septums inter-cotylédonaires qui délimitent les chambres intervillieuses. Chaque chambre intervillieuse contient 1 à 3 troncs villositaires et l'ensemble de ces deux structures (septum + chambre) forme le cotylédon.

Le cotylédon est à la fois unité fonctionnelle (par ses échanges sanguins) et unité anatomique. Il y a environ 15 à 25 cotylédons dans le placenta humain.

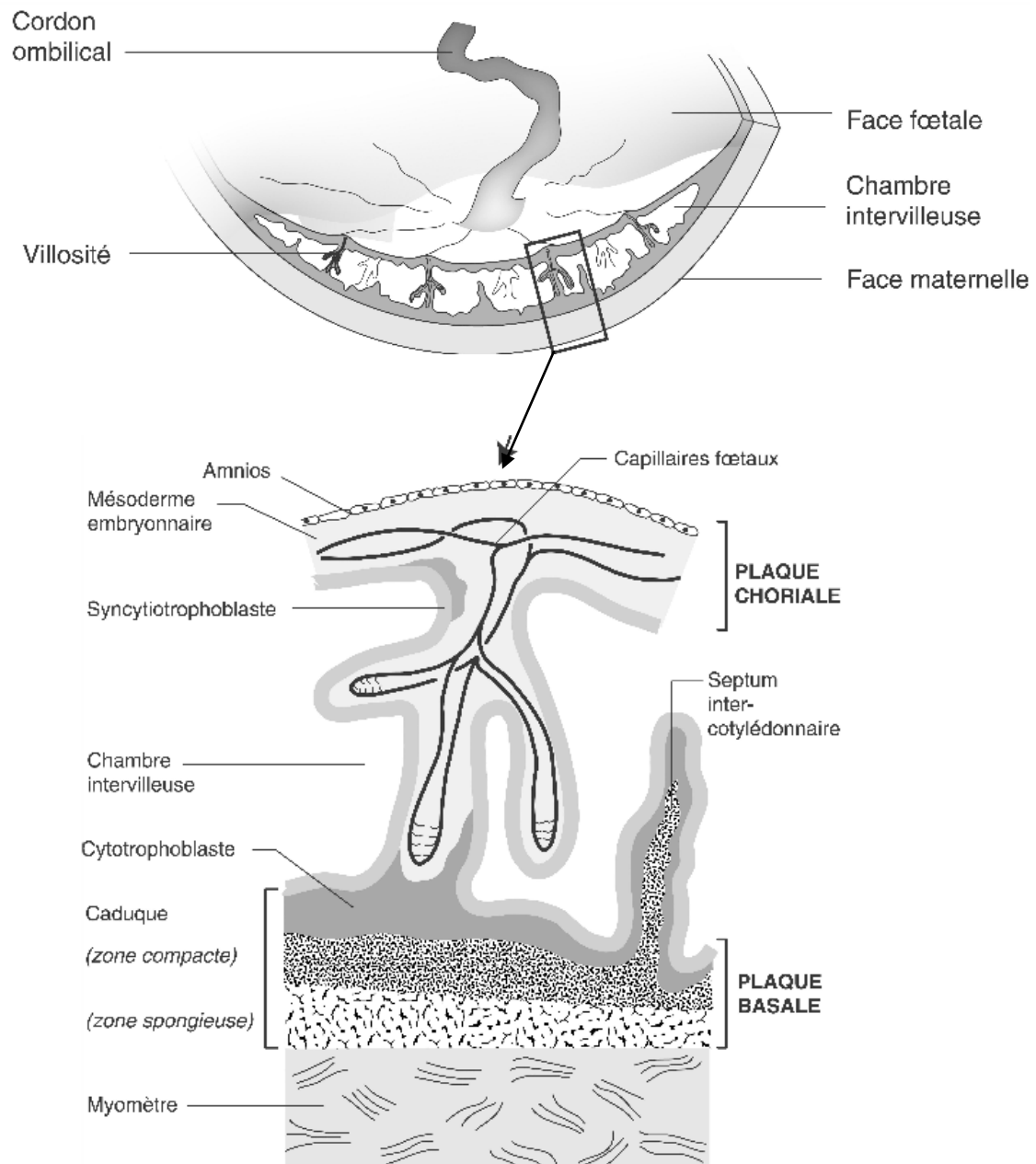


Figure 23 : Placenta après le 4^{ème} mois : structure d'un cotylédon (101)

2.1.4 Placenta au terme

Le terme est défini à 40 semaines d'aménorrhée. 15 à 30 minutes après l'accouchement a lieu la délivrance du placenta qui correspond au décollement du placenta. Ce décollement est provoqué par le détachement du système circulatoire de l'enfant (provoqué par le clampage du cordon ombilical) qui entraîne un afflux de sang maternel qui s'accumule sous la plaque basale.

Il pèse 500g soit environ $1/6^{\text{ème}}$ du poids du bébé.

Le rapport poids placentaire/poids fœtal varie tout au long de la grossesse. C'est un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et de son placenta.

2.2 Pathologies de la grossesse d'origine placentaire (113,114)

2.2.1 Retard de croissance intra-utérin

Le retard de croissance intra-utérin est une anomalie dynamique de la croissance de fœtus. Il se traduit par un fœtus de taille insuffisante pour l'âge gestationnel. A la naissance, ce fœtus aura un poids insuffisant selon les courbes de référence pour l'âge gestationnel. Il faut deux points pour juger une dynamique de croissance. Le premier est en général donné par la biométrie de l'échographie du 1^{er} trimestre qui confirme ou corrige l'âge gestationnel obtenu à partir de la date des dernières règles. Le deuxième point révélera l'anomalie de croissance par le report sur des courbes de référence en fonction de l'âge gestationnel de divers paramètres biométriques. Le retard de croissance intra-utérin est défini par une croissance inférieure au 10^{ème} percentile, c'est-à-dire, un fœtus appartenant aux 10 % des fœtus les plus petits à âge gestationnel égal. Il existe deux grands types de retard de croissance intra-utérin :

- harmonieux, lorsqu'il touche de façon homogène le fœtus, à savoir un retard de croissance touchant aussi bien le pôle céphalique, l'abdomen, et les membres,
- asymétrique, où le retard prédomine sur un pôle (enfant longiligne avec une masse adipeuse et musculaire faible qui contraste avec une tête volumineuse).

Le retard harmonieux est lié à une atteinte précoce de la croissance fœtale, au cours du premier ou deuxième trimestre de grossesse, son pronostic est moins bon car ses causes sont plus sévères : anomalie chromosomique, infection précoce, anomalie de l'utérus.

Le retard de croissance intra-utérin est avant tout la conséquence d'un défaut de fonctionnement placentaire lié le plus souvent à une pathologie vasculaire d'origine maternelle. En effet, la croissance fœtale est régulée essentiellement par l'apport nutritionnel au fœtus et donc tributaire de la qualité du développement placentaire au centre des interactions entre la mère et le fœtus. La qualité de ces échanges entre la mère et le fœtus dépend surtout de la circulation du sang maternel dans la chambre intervillieuse et de l'intégrité de la surface du syncytiotrophoblaste. En contact direct avec le sang maternel, le syncytiotrophoblaste assure, outre ses fonctions endocrines et métaboliques, des fonctions immunosuppressives et d'hémostase comparables avec celles d'un endothélium. Ainsi, il est facile d'imaginer que les altérations d'origine infectieuse ou environnementale (tabac, alcool, drogue etc.) du développement et/ou des fonctions du syncytiotrophoblaste vont interférer sur ses fonctions indispensables à la croissance fœtale.

2.2.2 *Placenta prævia*

Le placenta peut s'implanter de façon aléatoire dans la cavité utérine. Le *placenta prævia* résulte d'une implantation dans la partie basse de l'utérus, à proximité de l'orifice cervical interne qu'il peut exceptionnellement recouvrir. C'est une anomalie fréquente (0.3 à 3 % des placentas) favorisée par la multiparité, les antécédents d'avortements ou les grossesses rapprochées. Le diagnostic est avant tout clinique et échographique. Les complications maternelles sont des hémorragies au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse et la rupture prématurée des membranes, auxquelles peuvent s'ajouter des complications fœtales : anémie chronique par hémorragie villositaire, procidence du cordon (le cordon mal positionné se présente avant le bébé) ou prématurité.

3. Particularité de l'unité foeto-placentaire (115)

3.1 Circulation foeto-placentaire

L'une des fonctions majeures du placenta est une fonction d'échange entre l'organisme maternel et le fœtus, et inversement. En effet, il est le lieu où se déroule la circulation placentaire, qui a comme particularité de mettre en relation deux circulations qui fonctionnent en parallèle : la circulation maternelle d'une part, et la circulation fœtale d'autre part, séparées toutes deux par une interface : la « barrière » placentaire. Le but de cette circulation complexe est d'assurer au fœtus un apport équilibré en nutriments, gaz, hormones, neurotransmetteurs, acides aminés, tout en lui permettant d'éliminer ses déchets métaboliques vers l'organisme maternel.

3.1.1 Circulation maternelle

Le sang maternel arrive dans le placenta, au niveau de la chambre intervillieuse, par les artères spiralées, qui traversent le myomètre pour atteindre l'endomètre, puis repart *via* les veines utérines.

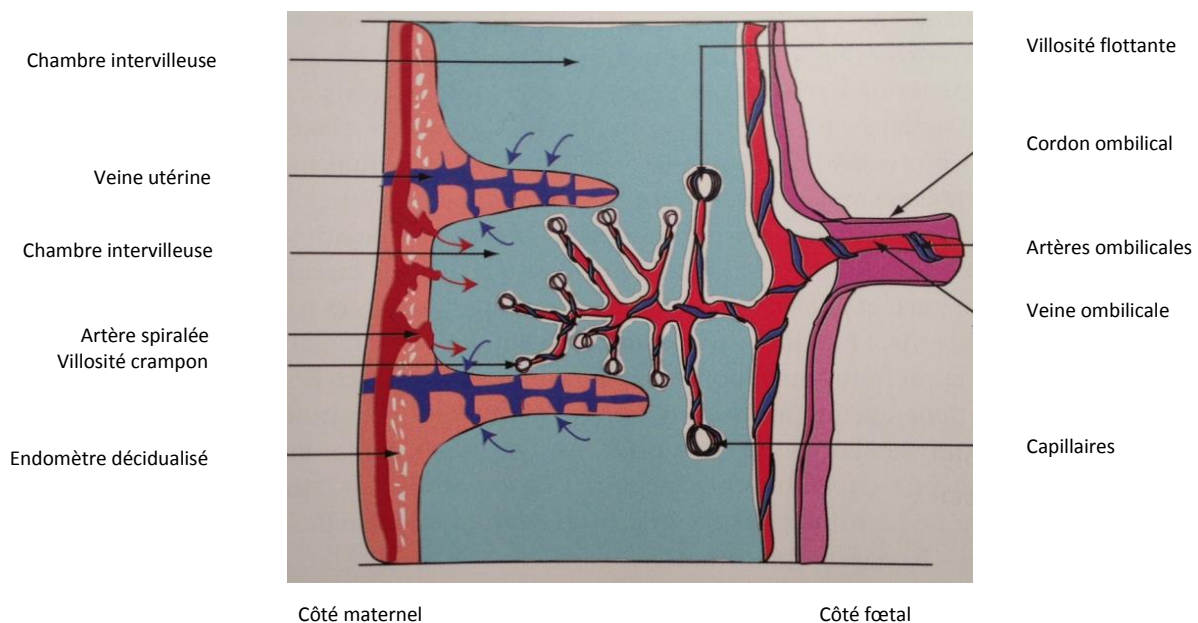


Figure 24 : Représentation schématique d'une coupe placentaire transversale (115)

Le débit utéro-placentaire approvisionnant cette circulation placentaire est élevé, environ 600mL/min au troisième trimestre de grossesse (116), ce qui représente 80% du débit sanguin arrivant à l'utérus. Le sang maternel de la chambre intervillieuse se renouvelle deux à trois fois par minute, ce qui fait que les villosités choriales « baignent » en totalité et en permanence dans le sang maternel renouvelé, favorisant ainsi les échanges entre la mère et son fœtus. On peut dès lors comprendre qu'une altération du débit de perfusion de ces chambres intervillieuses (effet

médicamenteux, hypovolémie, tabac, cannabis (114), prééclampsie) puisse avoir des répercussions fœtales graves pouvant aller du retard de croissance *in utero*, jusqu'à la mort fœtale *in utero* à l'extrême (117–119).

Il existe un gradient de pression très important au niveau même de la circulation maternelle puisque la pression au niveau des artères spiralées peut atteindre 70-80 mmHg alors que la pression de la chambre intervillieuse est d'environ 10 mmHg. Une fois dans la chambre intervillieuse, le sang maternel repart via les veines utérines où la pression est inférieure à 10 mmHg, ce qui rend possible le retour veineux.

3.1.2 Circulation fœtale

La circulation fœtale a pour but d'amener le sang fœtal pauvre en oxygène par l'intermédiaire de deux artères ombilicales vers un réseau vasculaire complexe baignant dans la chambre intervillieuse contenant le sang maternel. La pression qui règne dans les vaisseaux villositaires est d'environ 30 mmHg, ce qui a pour effet d'éviter un collapsus de ces derniers puisque la pression de la chambre villositaire est de 10 mmHg. Une fois le sang fœtal oxygéné dans les capillaires fœtaux au niveau de la chambre intervillieuse, il repart vers le secteur fœtal par l'intermédiaire de la veine ombilicale.

3.2 La « barrière » placentaire

Le placenta s'oppose au passage de certaines molécules et certains micro-organismes vers la circulation fœtale. Cette barrière n'est cependant pas totalement étanche car beaucoup de molécules toxiques et d'agents infectieux sont capables de la franchir. Les catastrophes du thalidomide et du distylbène ont montré que certains xénobiotiques pouvaient traverser le placenta et avoir des effets néfastes sur le fœtus.

3.2.1 Passage et métabolisme transplacentaire (120)

Des nutriments comme le glucose, les acides aminés, ou les vitamines sont transférés à travers le placenta via des mécanismes de transport spécifiques qui ont lieu aussi bien au niveau du compartiment maternel (membrane apicale), qu'au niveau du compartiment fœtal (syncytiotrophoblaste). Parallèlement, les métabolites produits sont excrétés du sang fœtal vers la circulation maternelle, à travers le placenta, grâce encore à des mécanismes de transport spécifiques. D'autre part, le placenta offre une barrière protectrice au fœtus en développement en réduisant le passage de certains xénobiotiques, de la mère vers le fœtus, tandis que pour d'autres, il facilite leurs passages aussi bien pour quitter que pour entrer dans le compartiment fœtal. De ce fait, le placenta peut agir de même que le rein ou le foie, dans l'élimination des xénobiotiques.

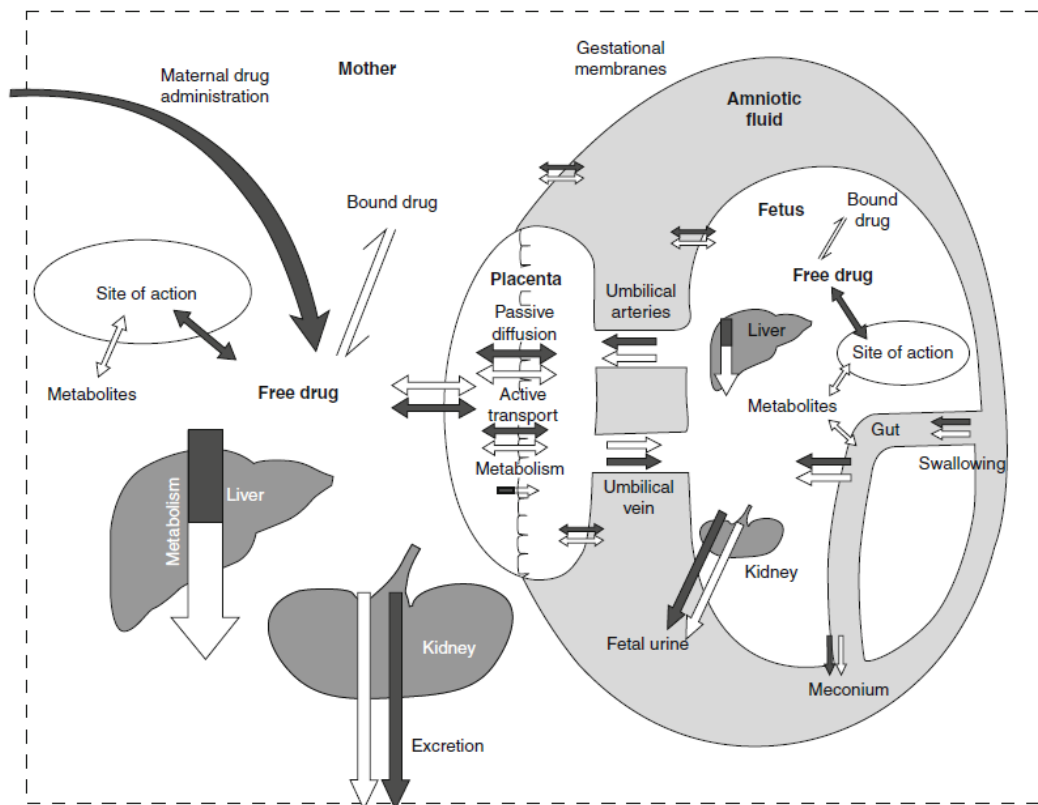


Figure 25 : Diffusion d'un xénobiotique dans les compartiments maternel et fœtal, après administration maternelle du xénobiotique

3.2.1.1 Différents mécanismes de passage transplacentaire

La « barrière » placentaire est le lieu d'échanges entre les deux circulations faisant intervenir plusieurs modes de transport cellulaire (121) :

- la diffusion passive : elle peut se faire à travers des pores aqueux présents dans certains épithéliums ; cela concerne l'eau, l'alcool, certains sucres et les petites molécules hydrosolubles mais très peu de médicaments (sels de lithium, furosémide par exemple). Elle peut également se faire au travers des bi-couches lipidiques, constituant les membranes biologiques, et cela concerne la majorité des médicaments. La diffusion passive va dans le sens d'un gradient de concentration : du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré, elle ne consomme pas d'énergie, n'est pas spécifique d'une substance, n'est pas saturable, et enfin n'est pas compétitive. Les caractéristiques qui influencent la diffusion passive d'une molécule à travers une membrane donnée sont : le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, son poids moléculaire et sa taille (les grosses molécules sont moins bien absorbées), sa liposolubilité intrinsèque ainsi que son degré d'ionisation. Pour diffuser facilement à travers une membrane de nature lipidique, les principes actifs doivent être liposolubles et non ionisés. On distingue les principes actifs :

- toujours ionisés quel que soit le pH : ils ne peuvent pas diffuser de manière passive,
- non ionisés (neutres) quel que soit le pH : ils diffusent facilement à travers la bi-couche lipidique,
- les principes actifs dont l'ionisation dépend du pH (comme la nicotine) : seule la forme non ionisée pourra diffuser.

Les autres modes de transfert des substances à travers des membranes font intervenir des transporteurs membranaires. Ces transporteurs sont des structures protéiques insérées dans la

La grossesse

membrane et que l'on trouve dans de nombreux tissus. Ces types de diffusion sont : spécifiques, saturables, compétitifs et ils peuvent consommer de l'énergie.

- la diffusion facilitée concerne des médicaments ayant une structure proche de celles des substances endogènes (analogues d'acides aminés par exemple). Elle se fait dans le sens du gradient de concentration et ne nécessite donc pas de consommation d'énergie.

- le transport actif concerne les ions et certains médicaments et se fait contre le gradient de concentration. Il nécessite de l'énergie fournie par l'hydrolyse d'ATP.

- la pinocytose/phagocytose : permettent le transfert de certaines grosses molécules comme les anticorps (immunoglobulines G).

Les mécanismes de transfert varient en fonction de l'âge de la grossesse. Pendant la période embryonnaire le chorion n'est pas perfusé par du sang maternel mais par un fluide extracellulaire issu du plasma. Des produits présents dans la circulation maternelle (médicament, THC...) peuvent atteindre l'embryon par diffusion pendant cette période critique de son développement (organogenèse). A partir de la 10^{ème} semaine, les sangs maternel et fœtal sont séparés par la « barrière » placentaire constituée par l'endothélium des capillaires fœtaux, le mésenchyme qui les entoure et le trophoblaste (cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste). Ces circulations se juxtaposent sans jamais se mélanger. A partir de ce terme de la grossesse, les médicaments contenus dans la circulation maternelle doivent traverser cette « barrière » avant d'atteindre la circulation fœtale.

3.2.1.2 Propriétés du xénobiotique affectant le transfert transplacentaire

Même si le mécanisme de transfert placentaire d'un xénobiotique qui se produit principalement est la diffusion passive, les propriétés physicochimiques de celui-ci, ainsi que sa liposolubilité, sa polarité et son poids moléculaire, déterminent de manière essentielle, son taux de transfert à travers le placenta. En effet, les molécules de petits poids moléculaires, liposolubles, et non ionisées peuvent facilement traverser des membranes comme le placenta. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques peut aussi influencer le transfert (122).

3.2.1.3 Métabolisme affectant le transfert transplacentaire

Le transfert de certaines molécules à travers le placenta peut aussi être modifié par le métabolisme ayant lieu au niveau du placenta lui-même. En effet, le placenta humain contient de nombreux systèmes enzymatiques, parmi lesquels ceux responsables des oxydations, réductions, hydrolyse et conjugaison des xénobiotiques (123–126).

De nombreux autres facteurs influent le transfert : la surface d'échange (surface villositaire), l'épaisseur de la membrane, le débit sanguin maternel dans la chambre intervillieuse, la pression dans les capillaires fœtaux, la différence de pression entre les plasmas maternel et fœtal.

3.2.1.4 Caractéristiques maternelles, placentaires et fœtales, affectant le transfert transplacentaire

La distribution d'un xénobiotique dans le placenta depuis la circulation maternelle est la première étape du transfert, et est principalement fonction du flux sanguin utérin et de la perméabilité de la membrane placentaire. Le taux de passage d'un xénobiotique à travers une membrane par diffusion passive est directement lié à la surface d'échange ($3.4\text{-}12.6\text{ m}^2$), à l'épaisseur de la membrane ($4\text{-}100\text{ }\mu\text{m}$), et au flux de perfusion de la membrane ($50\text{-}600\text{ ml/min}$) (127). Ces paramètres sont larges, du fait des changements structurels du placenta tout au long de la grossesse. L'augmentation de la surface placentaire conjointement à son amincissement permettent d'adapter l'apport en nutriments et en énergie au fœtus en développement. La plupart des médicaments sont des petites

molécules, relativement liposolubles. Le facteur limitant leur niveau de passage transplacentaire est donc le flux sanguin placentaire (128). La perfusion placentaire augmente pendant la grossesse de 50 mL/min à dix semaines, à 600 mL/min à terme.

3.2.2 Placenta et environnement maternel (114)

S'il protège le fœtus de certains agents pathogènes et du rejet immunitaire maternel, le placenta est fort sensible aux conditions d'environnement (oxygène, molécules toxiques). Ces conditions peuvent entraîner des effets délétères sur la grossesse (avortement) et sur le fœtus (retard de croissance intra-utérin, effets tératogènes).

3.2.2.1 Placenta et oxygène

L'oxygène a un rôle dans la prolifération du trophoblaste extravillousitaire, l'invasion de la décidue et le remodelage des artères spiralées. L'oxygène apparaît comme un facteur clé dans le mécanisme de la placentation en raison du contrôle qu'il exerce sur la transcription de certains gènes. Ce contrôle s'effectue grâce à une molécule sensible à la pression partielle d'oxygène. On attribue à l'oxygène un rôle dans la genèse de plusieurs pathologies de la grossesse. Il est notamment mis en cause dans la séquence d'événements conduisant à la pré-éclampsie, et des corrélations ont été mises en évidence entre l'environnement en oxygène et l'arborisation anormale des villosités, dans le retard de croissance intra-utérin, ou lors de situations comme la gestation en altitude. Des études récentes montrent une diminution du poids des nouveau-nés et des placentas en fonction de l'altitude à laquelle se déroule la grossesse (les populations vivant en haute altitude, disposent d'une moindre quantité d'oxygène). Au niveau de la mer, le poids du placenta ($706 \text{ g} \pm 90 \text{ g}$) est supérieur à celui des grossesses à 1 600 m ($589 \pm 82 \text{ g}$) et à celui des grossesses à 3 100 m ($499 \pm 82 \text{ g}$) (129).

3.2.2.2 Placenta et agents toxiques : Tabac et Cannabis

(130,131)

L'exposition chronique aux effets de la fumée de tabac est reconnue comme le facteur de risque le plus important des complications de la grossesse. La fumée de cigarette contient de nombreuses substances toxiques : cyanures, sulfures, cadmium, hydrocarbures carcinogènes, nicotine, toutes connues comme hautement nocives pour la cellule.

| Group | Component | Amount ^a | Ref. |
|---------------|----------------------------------|---------------------|-------|
| Alkaloids | Nicotine | 0.1–2.5 mg | 8 |
| | Cotinine | 9–57 µg | 8 |
| | Nornicotine | 30–80 µg | 8 |
| | Myosamine | 9 µg | 8 |
| | 2:3'-Bipyridyl | 7–27 µg | 8 |
| | Anabasine | 3–12 µg | 8 |
| | Anatabine | 3–14 µg | 8 |
| Tobacco gases | CO | 16.2 mg | 17,18 |
| | CO ₂ | 68.1 mg | 17,18 |
| | Nitrogen oxides | 350 µg | 19 |
| | Hydrogen cyanide | 100 µg | 19 |
| Hydrocarbons | C ₂ –C ₆ | 2.5 mg | 18 |
| | Polynuclear aromatic hydrocarbon | 317–442 ng | 20 |
| Metals | Cu | 190 ng | 21 |
| | Cd | 120 ng | 21 |
| | Hg | 4 ng | 21 |
| | Ni | 80 ng | 21 |

^a Mainstream smoke or particulates/cigarette.

Figure 26 : Principaux composants de la fumée de cigarette (131)

La nicotine, premier alcaloïde contenu dans le tabac, a été largement étudiée, tant au niveau de sa distribution, que de son métabolisme et de son élimination, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Après son absorption dans le sang (pH 7,4), environ 69 % de la nicotine est ionisée, et 31 % se trouve sous forme non ionisée. La nicotine est une base faible hydrosoluble et lipophile. En milieu alcalin elle est présente sous forme non ionisée donc lipophile. A pH physiologiques, entre 7,35 et 7,45 la proportion de nicotine non ionisée et donc lipophile est d'environ 30 % (131). La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa lipophilie car elle est constituée d'une bi-couche lipidique. Cette propriété favorise le passage de la nicotine non ionisée et autres molécules liposolubles. Le passage transplacentaire se fait donc par diffusion passive du compartiment maternel au compartiment fœtal. Moins de 5 % de la nicotine absorbée est liée aux protéines plasmatiques (132). La distribution de la nicotine dans le corps se fait d'une manière très rapide, notamment vers le système nerveux central qu'elle atteint en à peine dix secondes, soit deux fois plus rapidement que suite à une injection intraveineuse (133). Dans un deuxième temps, les taux cérébraux de nicotine diminuent rapidement et la molécule est redistribuée aux autres organes en 20 à 30 minutes (132). La nicotine est principalement métabolisée dans le foie, mais aussi, pour une petite partie, par les poumons (134). Le principal métabolite de la nicotine est la cotinine, qui se retrouve dans le sang fœtal à des concentrations plus élevées que dans celui de la mère. Les composés contenus dans la fumée de cigarette causent une hypoxie tissulaire selon plusieurs mécanismes. L'affinité du monoxyde de carbone (contenu dans la fumée de cigarette) pour l'hémoglobine est 300 fois plus grande que celle de l'oxygène. En conséquence, le monoxyde de carbone déplace l'oxygène et se lie avec l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (COHb), qui n'a pas de fonction respiratoire. Ceci entraîne une diminution durable de l'oxygénation du sang de l'embryon et du fœtus. Le monoxyde de carbone pourrait aussi inhiber le « système de transfert facilité de l'oxygène » au niveau du placenta (135), ainsi que la carbonique anhydrase placentaire, ce qui aboutit à une augmentation de la pression partielle en CO₂. La nicotine augmente les résistances vasculaires utérines et réduit le flux sanguin utérin. Ces effets semblent être médiés par une libération de catécholamines. Les effets toxiques du tabac se manifestent directement au niveau des cellules fœtales mais également au niveau des cellules placentaires, influençant l'anatomie et la physiologie du placenta et donc la croissance fœtale. Dès le début de la grossesse le tabagisme est associé à un épaississement de la lame basale du trophoblaste, à une augmentation du contenu en collagène du mésenchyme de la villosité, et à une diminution de la vascularisation (diminution du volume, de la surface, et de la longueur des capillaires). On observe également des microvillosités malformées, des zones de nécrose ainsi qu'une diminution de l'activité pinocytaire. Des altérations des synthèses et des activités enzymatiques se manifestent également. La nicotine est connue pour diminuer le transport actif des acides aminés par la villosité chorale. Elle se lie en effet aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. L'acétylcholine, par son action sur les récepteurs nicotiniques, joue un rôle important dans le contrôle de la prise de nutriments, du flux sanguin des vaisseaux placentaires et dans la vascularisation lors du développement placentaire. On considère que la stimulation chronique par la nicotine des récepteurs à l'acétylcholine entraîne leur désensibilisation fonctionnelle conduisant aux effets pathologiques du tabac (136). De nombreuses données suggèrent que le cadmium altère la croissance fœtale de manière indirecte par son action sur le placenta.

Le THC, principale molécule psychoactive du cannabis passe la barrière placentaire (137) pour atteindre le fœtus et le fait d'autant plus facilement en début de grossesse, pendant la phase proliférative de cet organe (138). Les concentrations sanguines fœtales sont au moins égales à celles de la mère (139). Le THC est très fortement lipophile et cela va favoriser son passage transmembranaire par diffusion passive. Le THC a également une longue demi-vie dans la circulation sanguine maternelle, ce qui induit une exposition fœtale prolongée aux effets de cette molécule (140). De plus, la consommation de marijuana entraîne une augmentation du rythme cardiaque et de la pression sanguine chez la mère, ce qui entraîne une vasoconstriction au niveau de l'utérus et réduit les échanges fœto-placentaux (141). Les métabolites 11-OH-THC et THC-COOH traversent le

placenta beaucoup moins efficacement. Les concentrations en monoxyde de carbone retrouvées lors de l'inhalation de cannabis sont aussi à prendre en compte, sachant que la marijuana produit des niveaux de monoxyde de carbone cinq fois supérieurs à ceux produits par la cigarette (62). Ceci a pour conséquence une augmentation de la carboxyhémoglobine pouvant affecter l'oxygénation fœtale ainsi que son développement. Les récepteurs CB1 et CB2 ont été localisés dans les différentes zones du placenta ainsi que dans l'épithélium amniotique(142–144). Le placenta est donc une cible d'action possible du cannabis et l'hypothèse d'une diminution de la perfusion placentaire a été envisagée pour expliquer la diminution de poids des nouveau-nés à la naissance.

3.3 Les échanges fœto-placentaires (115)

3.3.1 Les échanges gazeux

Le fœtus a besoin d'oxygène pour le fonctionnement de ses cellules. De même, le gaz carbonique produit par le fonctionnement cellulaire doit être éliminé de la circulation fœtale. Ainsi la respiration du fœtus est assurée, non pas par ses poumons mais à travers les échanges gazeux placentaires. L'oxygène existe sous deux formes :

- une forme dissoute (ou libre) qui sert à l'oxygénation des tissus et qui est la forme de passage à travers la barrière placentaire. Elle se mesure par la pression partielle en oxygène du sang (pO_2) exprimée en millimètres de mercure (mmHg),

- une forme liée à l'hémoglobine des globules rouges. Cette forme sert de réserve d'oxygène, libérée dans le sang en cas de diminution de la pO_2 . Elle est quantifiée par la saturation en oxygène du sang (SaO_2) exprimée en pourcentage.

Le sang maternel riche en oxygène arrive dans la chambre intervillieuse. Le sang provenant du fœtus, pauvre en oxygène, arrive dans les vaisseaux capillaires villositaires où se font les échanges gazeux entre le sang maternel et fœtal. L'oxygène passe du sang maternel au sang fœtal grâce à plusieurs mécanismes combinés :

- diffusion passive, suivant le gradient de concentration en O_2 entre le sang maternel riche en O_2 (100 mmHg) et le sang fœtal pauvre en O_2 (10-20 mmHg),

- la différence de concentration en hémoglobine du sang fœtal et du sang maternel qui permet une plus grande capacité de stockage de l'oxygène dans le compartiment fœtal par rapport au compartiment maternel,

- l'affinité plus forte de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène comparativement à celle de l'hémoglobine adulte de la mère,

- un mécanisme de transfert facilité de l'oxygène à travers la barrière placentaire, accélérant le transfert de l'oxygène suivant le gradient de concentration en O_2 .

La grossesse

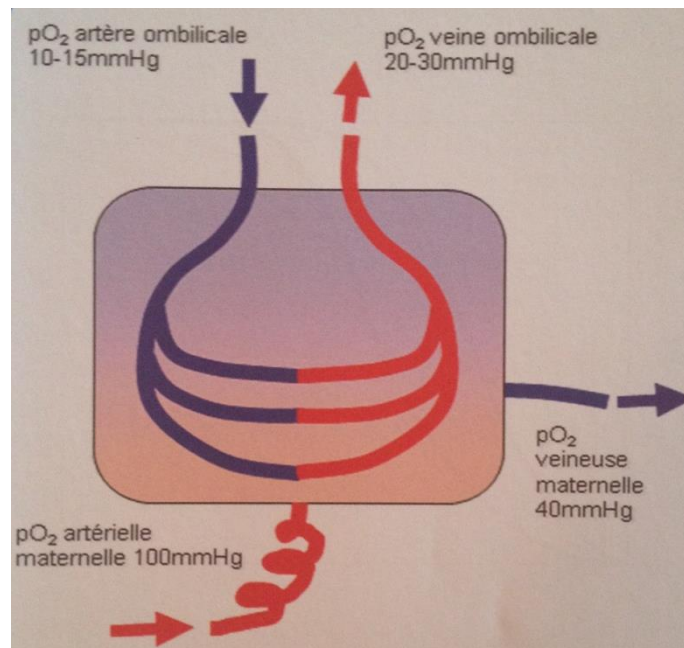


Figure 27 : Schéma des échanges gazeux au sein de la chambre intervillieuse placentaire (115)

Le fonctionnement cellulaire consomme de l'oxygène et rejette du gaz carbonique (CO_2). Chez le fœtus, le sang chargé en CO_2 rejoint les artères ombilicales et le placenta. Au niveau des capillaires villositaires, le CO_2 va passer de la circulation fœtale vers la circulation maternelle suivant le gradient de concentration. Le CO_2 est un gaz qui diffuse facilement à travers la barrière placentaire.

3.3.2 Les apports de nutriments au fœtus

Le glucose passe librement la barrière placentaire par simple diffusion et par diffusion facilitée. On peut considérer que la glycémie fœtale est identique à la glycémie maternelle.

Les protéines de haut poids moléculaire ne passent pas librement la barrière placentaire. Les petits peptides et les acides aminés sont transférés à travers le placenta sous l'influence d'hormones telles que l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes. La synthèse protéique nécessaire au développement et à la croissance du fœtus se fait à partir des acides aminés provenant de la circulation maternelle. Ce transfert se fait contre le gradient de concentration puisque la concentration en acides aminés de la circulation fœtale peut atteindre deux à trois fois celle de la circulation maternelle.

Les acides gras et le cholestérol traversent le placenta selon le gradient de diffusion et sont utilisés par le fœtus pour sa synthèse lipidique. Les lipides complexes ne traversent pas la barrière placentaire. Ils sont dégradés par le placenta qui synthétise de nouvelles molécules lipidiques libérées dans la circulation fœtale.

L'eau et les électrolytes franchissent librement la barrière placentaire selon le gradient osmolaire. Le fer et le calcium passent la barrière placentaire dans le sens mère-fœtus uniquement. Les vitamines passent également la barrière placentaire à l'exception de la vitamine K.

Les transferts placentaires concernent aussi l'élimination des déchets du métabolisme fœtal qui sont rejetés dans le sang maternel puis éliminés (urée, acide urique, créatinine, etc.).

3.4 Autres fonctions placentaires (101,114,115,145)

3.4.1 Fonction endocrine

Au premier trimestre de la grossesse, les hormones placentaires jouent essentiellement un rôle local pour assurer la qualité de la placentation en simulant l'invasion du trophoblaste et le remaniement vasculaire utérin. A partir de la fin du premier trimestre avec l'arrivée du sang maternel dans la chambre intervillieuse, le syncytiotrophoblaste assure une fonction endocrine qui adapte l'organisme maternel au maintien de la grossesse et aux demandes énergétiques du fœtus.

3.4.1.1 *Les hormones polypeptidiques placentaires*

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle. Ce sont essentiellement l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine), l'hCS (hormone chorionique somatomammotrophique) et, en quantité moindre, l'hormone de croissance placentaire (GH placentaire).

La sécrétion d'hCG est très précoce, elle débute dès le 7^{ème} jour après la fécondation, au moment de l'implantation. Elle est le premier message soluble émis par le trophoblaste pour prévenir l'organisme maternel de la grossesse, et permet le maintien de la sécrétion de progestérone par l'ovaire durant les six premières semaines de la grossesse. Elle joue un rôle essentiel dans la différenciation du trophoblaste. Elle favorise la différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste.

Le placenta sécrète également des quantités très élevées d'hPL dans le compartiment maternel. L'augmentation de sa sécrétion au cours de la grossesse suit l'évolution de la masse placentaire et plus particulièrement celle du syncytiotrophoblaste, lieu de sa synthèse. Elle prépare la glande mammaire à la lactation et agit sur la croissance fœtale (adaptation du métabolisme maternel pour favoriser la nutrition du fœtus : stimulation de la sécrétion d'insuline, action lipolytique). Elle n'est pas indispensable à la grossesse comme en témoigne l'évolution normale de la grossesse en cas de délétion génique (146).

L'hormone de croissance placentaire vient remplacer progressivement l'hormone de croissance hypophysaire maternelle qui devient indétectable dans la circulation maternelle au cours du deuxième trimestre de la grossesse (147). Au premier trimestre, elle est sécrétée par le trophoblaste invasif dont elle stimule l'invasion (148). En cas de chute de la glycémie maternelle, la GH placentaire, sécrétée alors abondamment par le placenta, maintiendra un apport énergétique au fœtus. Cette hormone est donc considérée comme la modulatrice de l'apport énergétique au fœtus. Elle est un acteur majeur de l'état de résistance à l'insuline qui caractérise la grossesse en inhibant notamment la captation du glucose au niveau musculaire (149).

3.4.1.2 *Les hormones stéroïdes*

Au début de la grossesse, la synthèse des hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérone) est assurée par le corps jaune gravidique, maintenu en activité par les gonadotrophines chorioniques. A partir de la 16^{ème} semaine, le relais de la synthèse ovarienne des hormones stéroïdes est pris par le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste, à partir du cholestérol maternel.

La progestérone joue un rôle essentiel dans le maintien au repos du muscle utérin (myomètre) pendant la grossesse. La part de progestérone transférée au fœtus est métabolisée en 20 α -OH-progestérone, précurseur de corticostéroïdes et d'androgènes.

Les œstrogènes ont un rôle déterminant dans l'implantation et le développement de la glande mammaire, mais leur impact sur le cours de la grossesse est mal connu.

3.4.2 Fonction immunitaire

La grossesse est associée à des modifications immunitaires qui sont nécessaires au développement fœtal, sans affaiblir les défenses de l'hôte contre les agents pathogènes. Au niveau de la couche déciduale existe un équilibre entre la suppression immunitaire, qui maintient la tolérance périphérique (le fœtus est étranger à sa mère car il exprime des antigènes d'origine paternelle), et la stimulation immunitaire optimale nécessaire pour défendre l'hôte contre l'infection.

Parmi les protéines maternelles, seules les IgG traversent (par endocytose) le placenta et parviennent au fœtus. Ainsi la mère transmet au fœtus ses IgG, acquises tout au long de sa vie. Ce passage a lieu surtout en fin de grossesse (après le 7^{ème} mois) et assure au nouveau-né une immunité passive qui le protège transitoirement contre les maladies infectieuses courantes ; c'est pourquoi l'immunité passive est déficiente chez les grands prématurés. Le nourrisson conserve ces anticorps environ 6 mois, un délai précieux pour l'organisation de sa vaccination. Les autres Ig (comme les IgM) ne traversent pas le placenta.

3.4.3 Fonction de barrière protectrice

Le placenta s'oppose au passage de certaines molécules et certains micro-organismes vers la circulation fœtale. Cette barrière n'est pas totalement étanche car beaucoup de molécules toxiques et d'agents infectieux sont capables de la franchir.

De nombreux médicaments et substances toxiques ne passent pas ou peu la barrière placentaire. Cette barrière n'est cependant pas complète et de très nombreuses substances potentiellement tératogènes ou dangereuses pour le fœtus passent facilement le placenta : alcool, anti-inflammatoires, rétinoïdes, sédatifs, etc.

Le placenta laisse passer très peu de bactéries. Celles qui passent la barrière placentaire peuvent être particulièrement dangereuses, c'est notamment le cas de la listériose que la mère peut contracter par voie alimentaire et qui est responsable de placentite et de septicémie chez le fœtus et le nouveau-né.

Certains virus peuvent également franchir la barrière placentaire. C'est le cas notamment de la rubéole et de l'infection par le cytomégalovirus (CMV), qui peuvent provoquer une atteinte fœtale plus ou moins sévère selon l'âge gestationnel de survenue du passage placentaire. A l'inverse, d'autres virus ne passent qu'exceptionnellement la barrière placentaire comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou l'herpes virus. Ces maladies peuvent se transmettre de la mère au fœtus lors de l'accouchement, par contact avec la filière génitale de la mère infectée, mais pratiquement jamais par voie hématogène.

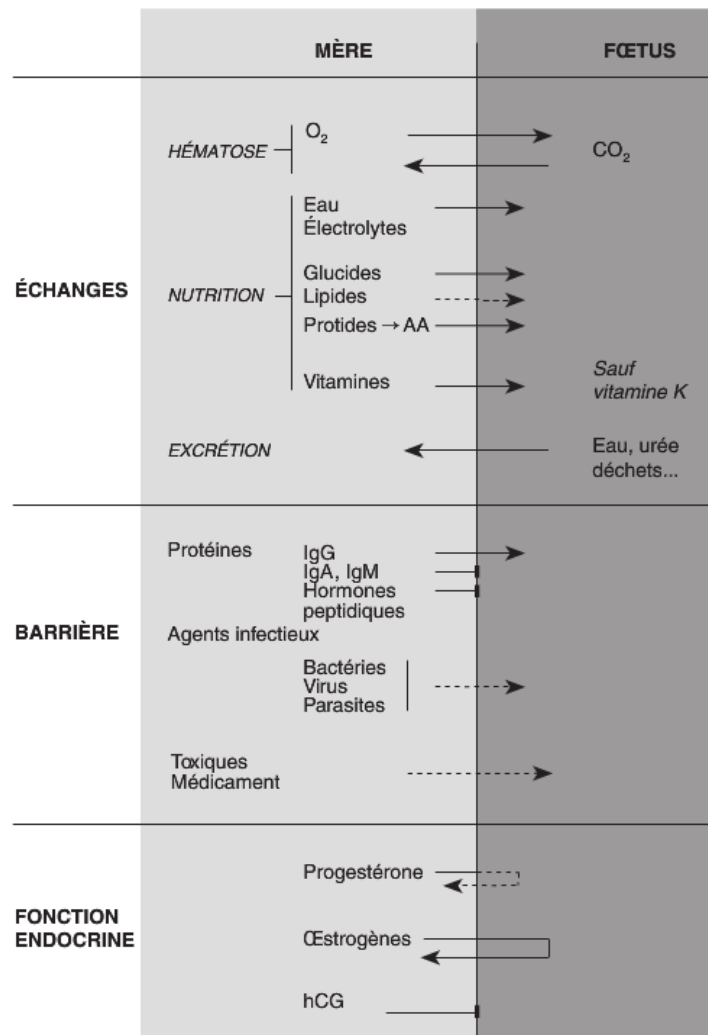


Figure 28 : Principales fonctions placentaires (101)

4. Le liquide amniotique (113,115,150,151)

Le liquide amniotique constitue un compartiment physiologique dynamique en relation étroite d'une part avec le fœtus, d'autre part avec la mère. Il est le liquide contenu dans la cavité amniotique (*amnios*) et dans lequel baigne l'embryon puis le fœtus. Il joue un rôle essentiel dans le développement du fœtus et son volume est un indicateur essentiel du bien-être fœtal. La dynamique du liquide amniotique est constante et repose sur deux mécanismes : la sécrétion et la résorption.

4.1 Physiologie

4.1.1 Sécrétion

La production de liquide amniotique est essentiellement fœtale et il est renouvelé toutes les trois heures. Le liquide amniotique est produit à la fois par le fœtus et par les annexes. La peau fœtale, non kératinisée jusqu'à la 20^{ème} SA, est perméable aux transferts entre liquide amniotique et compartiment extracellulaire fœtal, et la composition du liquide amniotique est alors identique à celle du sérum fœtal. Après la 20^{ème} SA, la kératinisation cutanée progressive empêche tout échange entre le milieu intérieur fœtal et le liquide amniotique, et entraîne donc une modification de la composition de ce dernier. Le rein est le principal lieu de production du liquide amniotique, dès la 10^{ème} SA. Le rein fœtal est capable de réabsorber le sodium et de sécréter de petites quantités d'urine qui participe à la composition du liquide amniotique. Vers la 11^{ème} SA, le fœtus est capable de

La grossesse

déglutir du liquide amniotique qui circule le long du tube digestif, se charge de cellules desquamées et d'enzymes digestives, traverse le canal anal et se répand dans la cavité amniotique. On peut observer alors des enzymes digestives dans le liquide amniotique. La déglutition participe au mécanisme de production jusqu'à 20 SA car le sphincter anal est perméable. Après 20 SA, la sécrétion se fait par diurèse fœtale (qui augmente au cours de la grossesse, en suivant la maturation de la filtration glomérulaire), et elle représente la principale source de production du liquide amniotique (80 %). Dès 18 SA, les sécrétions pulmonaires participent à la sécrétion du liquide amniotique. L'épithélium pulmonaire sécrète un liquide pulmonaire acide et chargé en Chlore. La sécrétion est obtenue par transfert osmotique de l'eau et des électrolytes à travers l'endothélium des capillaires et l'épithélium des voies aériennes. Des mouvements respiratoires participent à l'élimination du liquide pulmonaire vers la cavité amniotique par le biais de la cavité buccale et de l'appareil digestif (déglutition).

4.1.2 Résorption

A partir de 20 SA, la déglutition devient le mécanisme prépondérant de la réabsorption du liquide amniotique. L'élimination du liquide amniotique dégluti se fait par absorption au niveau de l'intestin du fœtus puis passage dans la circulation sanguine fœtale pour rejoindre la circulation sanguine maternelle via les artères ombilicales et le placenta. L'élimination se fait ensuite par les reins maternels. Au 3^{ème} trimestre, il existe un déficit osmotique constant du liquide amniotique par rapport au plasma maternel (baisse du sodium et du potassium entraînant une baisse de l'osmolarité). Ceci génère une fuite du liquide amniotique de la cavité amniotique vers le compartiment maternel. De plus, des échanges passifs ont lieu entre le liquide amniotique et le sang fœtal au travers de différentes surfaces :

- la face fœtale du placenta,
- le cordon ombilical : à partir de la 20^{ème} SA, l'épithélium du cordon ombilical est perméable à des échanges de faible ampleur compte tenu du peu de surface concernée,
- la peau.

4.1.3 Régulation (151)

Le volume de liquide amniotique est relativement constant au cours de la grossesse, et cela grâce à différents moyens de régulation du volume :

- la diurèse fœtale : mécanisme qui fait intervenir la vasopressine pour répondre à une hypo ou hyper-volémie fœtale,
- la déglutition et les mécanismes intra et transmembranaires.

4.2 Composition

Les composants du liquide amniotique sont l'eau (98 à 99 %), des électrolytes, des substances organiques (acide urique, bilirubine, créatinine, etc.), protéiques (en particulier alpha-fœtoprotéine), lipidiques en quantité très faible et d'origine exclusivement fœtale (composant du surfactant), des acides aminés et des hormones. Des enzymes digestives y sont dosables uniquement avant la 19-20^{ème} SA, date de fermeture physiologique du sphincter anal. Le pH est de 7.2.

4.3 Rôle

Le liquide amniotique a un rôle mécanique fondamental en protégeant le fœtus des chocs (étant incompressible, il a un rôle tampon de protection du fœtus contre les traumatismes externes) et en fournissant un espace nécessaire à sa mobilité, indispensable à la maturation et à la trophicité musculaire générale et respiratoire (l'augmentation de la quantité du liquide amniotique permet

l'extension de la cavité utérine). Le liquide amniotique garantit la stabilité de l'environnement du fœtus au plan physique (température, volume, etc.) mais représente aussi son environnement sensoriel en terme de goût, d'odorat, d'ouïe, voire de perception tactile. Enfin, il a un pouvoir antibactérien à la fois bactériostatique et bactéricide, surtout en fin de grossesse.

4.4 Anomalies du liquide amniotique

Lors de l'accouchement, le liquide amniotique est normalement clair. En cas de souffrance fœtale, le contenu du tube digestif fœtal (méconium) peut passer dans le liquide amniotique, qui devient trouble et verdâtre, ce qui est anormal.

L'excès (1500-2000 mL) de liquide amniotique est appelé hydramnios alors que l'oligoamnios décrit une diminution (moins de 400 mL). Les deux situations sont associées à une incidence accrue de malformations.

Chapitre III. Consommation de cannabis pendant la grossesse

1. Conséquences obstétricales et pédiatriques : données de la littérature

1.1 Conséquences au cours de la grossesse, et jusqu'à l'accouchement

1.1.1 Tératogénicité

Un certain nombre d'études ne met pas en évidence un nombre plus important de malformations fœtales après une exposition au THC, par rapport aux enfants nés de mères non consommatrices (141,152–156).

Pourtant, certaines études montrent que chez les femmes caucasiennes ayant fumé du cannabis pendant le premier trimestre de leur grossesse, s'observaient fréquemment au moins 2 à 3 malformations mineures (157) comme :

- L'augmentation du risque de laparoschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale avec formation d'une fente abdominale laissant passer les anses intestinales, qui flottent alors dans le liquide amniotique) (158).

- La présence d'anomalie du septum ventriculaire. Le risque est multiplié par deux de façon statistiquement significative (158).

Malgré l'existence de rapports montrant l'apparition d'anomalies physiques chez les enfants nés de gros consommateurs, la non spécificité de ces anomalies ainsi que la présence de facteurs confondants, tels que l'alcool et le tabac, dont les risques tératogènes sont connus, ne permettent pas d'incriminer de façon certaine le cannabis. De plus, ces troubles n'ont pas un caractère systématique.

1.1.2 Conséquences obstétricales (159)

Certaines études rapportent que la consommation de cannabis peut être responsable d'une diminution de la perfusion utéro-placentaire, pouvant être à l'origine d'échecs ou de difficultés d'implantation embryonnaire, d'hydramnios, d'avortements spontanés, ainsi que d'un risque de *placenta prævia*, d'une augmentation des contractions, de complications durant le travail obstétrical et de perturbation de la prise en charge anesthésique (15,159).

Une consommation régulière et importante de cannabis (6 à 50 joints par semaine) est associée à un retard de croissance fœtale, avec une hypotrophie. Une diminution du poids, de la taille, du périmètre crânien et de la durée de la gestation est notée dans de nombreuses études. La diminution de ces trois paramètres semble être corrélée à la durée de consommation durant la grossesse (-14.44 g/semaine de consommation, et - 0.21 mm de PC/semaine d'exposition) (160).

Le tabac est un facteur de risque d'hypotrophie, le rôle spécifique du cannabis ne semble pas encore assez clairement établi. Pourtant, les risques du tabagisme sur l'embryon et le fœtus sont en relation

Consommation de cannabis pendant la grossesse

directe avec l'inhalation par la mère des deux principales substances toxiques contenues dans la fumée de la cigarette : le CO qui possède une toxicité directe sur la grossesse, comme je l'ai évoqué précédemment dans la partie « Placenta et agents toxiques » et la nicotine qui possède, entre autre, des effets vasoconstricteurs sur la circulation fœto-maternelle. Or, on sait que les niveaux de CO générés par le cannabis sont cinq fois supérieurs aux niveaux retrouvés lors d'une consommation de tabac (62), ce qui laisse imaginer les effets que peuvent engendrer une consommation de cannabis et *a fortiori*, une consommation de cannabis et de tabac pendant la grossesse.

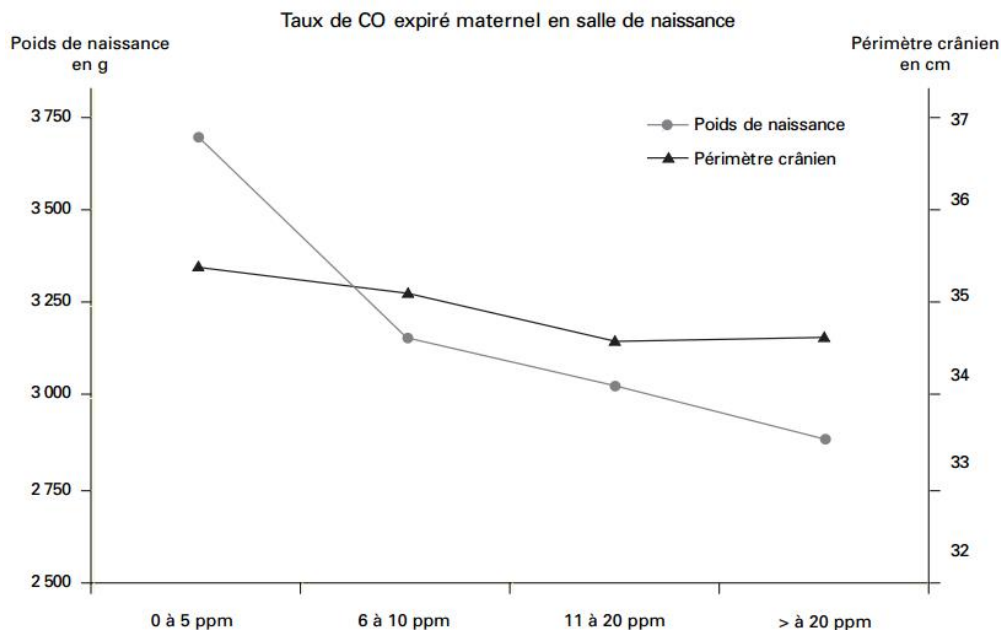


Figure 29 : Poids de naissance et périmètre crânien du nouveau-né à la naissance, selon le niveau de monoxyde de carbone expiré par la mère, mesuré à l'accouchement (N = 13 330) (161)

La diminution du poids à la naissance varie de 80 g à 105 g selon les études (141,162–166). La diminution de la taille est estimée à 0.5 cm (141), ou n'est pas chiffrée (164). L'âge gestationnel est diminué (162,163,166), en moyenne de 0.8 semaine. Les études chez les enfants nés de mères consommatrices occasionnelles ne montrent pas de différence significative sur le poids, la taille, le périmètre crânien ou l'âge gestationnel des nouveau-nés. Le risque de prématurité associé à la consommation occasionnelle de cannabis durant la grossesse a été étudié par quelques équipes : les résultats de ces différentes études restent contradictoires (152,165–167).

La plupart des études animales montrent qu'à fortes doses la croissance fœtale est retardée et la mortalité embryonnaire ou fœtale augmentée, quelle que soit l'espèce (168,169).

Au moment de l'accouchement, a été décrit un ensemble de complications, avec notamment une augmentation de 8 % des travaux dystociques (ou prolongés), une augmentation de 5 % des travaux précipités, une augmentation de 4 % de la quantité des liquides méconiaux (rencontrés en cas de déficit du fonctionnement placentaire, le fœtus rejette alors dans le liquide amniotique son méconium, si ce liquide est inhalé par le fœtus, il peut être à l'origine de pneumopathie à la naissance) (170).

Enfin, une étude cas témoins de 2001 a montré qu'il y avait une association entre l'usage maternel de cannabis et le risque de syndrome de mort subite du nourrisson après contrôle des variables ethniques et de la consommation de tabac (171). La consommation de cannabis par le père augmenterait également le risque de mort subite du nourrisson si le père consomme avant, pendant et après la grossesse (172).

1.2 Conséquences sur la croissance de l'enfant (173,174)

1.2.1 Chez le nouveau-né

Pour des doses relativement faibles (consommation d'un joint par semaine par la mère), on décrit chez le nouveau-né un syndrome de sevrage apparenté au syndrome de sevrage des opiacés (174). Jusqu'à trente jours de vie on peut retrouver des signes d'excitation, des troubles du sommeil avec une altération des pleurs (l'enfant passe moins de temps calme et endormi, avec un sommeil moins profond et des réveils plus fréquents, les pleurs sont parfois inconsolables), des tremblements, des sursauts exagérés ou en réponse à des stimuli minimes, une atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, la mise des mains à la bouche très fréquente, un refus de téter, et le fait que l'enfant pousse des cris stridents est typiquement retrouvé chez les nouveau-nés exposés *in utero* au cannabis (13,15,159,175).

1.2.2 De 3 à 5 ans

Les effets du cannabis sur le système limbique du fœtus durant la gestation pourraient entraîner plusieurs conséquences dont : des troubles du sommeil, une excitation nocturne, des réveils fréquents (176), des troubles de l'attention (177). Il a aussi été noté une persistance des troubles de la réponse visuelle aux stimuli lumineux.

Une autre étude (178) rapporte que les enfants exposés au cannabis *in utero* présentent, à partir de l'âge de 4 ans, des troubles du comportement avec une diminution de certaines performances et notamment des troubles de la compréhension du langage, du raisonnement verbal, des troubles de l'attention et de la mémoire, ce qui est démontré par une diminution du score de mémoire notamment à l'âge de 4 ans (173). Ces déficits sont associés à des perturbations des fonctions exécutives.

1.2.3 De 5 à 6 ans

Les troubles qui apparaissent durant ces deux années sont particulièrement marqués chez les garçons qui présentent une grande impulsivité (177), on retrouve aussi une instabilité émotionnelle, une baisse de l'attention, bien que le score de mémoire ne soit pas différent des autres enfants à ces âges. Il est difficile d'imputer à ces troubles la seule exposition au cannabis *in utero*. Il est important également de tenir compte du niveau socio-économique dans lequel évolue l'enfant, du niveau éducatif des parents et de l'entourage ainsi que de l'attention portée à l'enfant et à son apprentissage.

1.2.4 De 10 à 15 ans

Les principaux troubles vont apparaître vers l'âge de 10 ans, avec des troubles du comportement, des fonctions exécutives, et des troubles de l'apprentissage (178).

L'adolescence est une période de la vie souvent caractérisée par une certaine fragilité, et c'est souvent à cet âge que les premiers joints vont être consommés. A 14 ans, chez les enfants exposés *in utero*, on remarque un risque accru de consommation de cannabis, par rapport à un adolescent non exposé (179,180), mais ces données doivent être pondérées par le rôle de l'environnement. De plus, à l'adolescence, des troubles cognitifs peuvent persister. Ils peuvent être mis en évidence dans des actes faisant intervenir la mémoire visuelle, la capacité d'analyse, ou l'intégration de données (181). Il a également été mis en évidence des liens entre une exposition au cannabis *in utero* et une altération comportementale, avec notamment une incapacité à inhiber un comportement social inadapté, et l'existence de difficultés scolaires et sociales (182).

Une étude a démontré une augmentation des troubles anxieux et dépressifs à 10 ans (majorés si le fœtus est exposé au 1^{er} trimestre et/ou s'il est exposé à l'alcool) (181).

L'amygdale (appartenant au système limbique) est la région associée aux réponses émotionnelles. C'est une zone de contrôle des réponses émotives provoquées par différents stimuli. Des lésions au niveau de sa structure sont responsables d'une diminution ou d'une suppression de plusieurs comportements émotionnels et des réponses physiologiques, mais également d'une diminution de la peur. Ces lésions peuvent enfin avoir des conséquences sur l'agressivité et la mémoire. Une exposition prénatale au cannabis entraîne de discrètes altérations moléculaires de l'amygdale et de l'hippocampe (183). Les enfants exposés au cannabis pendant la grossesse ont des troubles attentionnels et des troubles anxio-dépressifs à 10 ans pouvant conduire à des troubles du comportement, voire à de la délinquance (184).

2. THC et lait maternel

On sait que le THC passe dans le lait maternel en quantité modérée. Cependant chez les consommatrices régulières, le cannabis se stocke et s'accumule dans le lait (le rapport lait/plasma est de 8/1) (62). Il a été rapporté une somnolence, des tétées moins fréquentes et plus courtes (62). Compte tenu de la concentration dans le lait et de la longue demi-vie du THC, l'allaitement lors d'une consommation régulière de cannabis est fortement déconseillé. Chez les mères consommatrices de cannabis, on peut trouver des concentrations de THC significativement plus élevées dans le lait que dans le sang maternel. Dans le cas d'une consommation épisodique, les bénéfices potentiels de l'allaitement sont plus importants et doivent être pesés face aux effets néfastes d'une telle consommation.

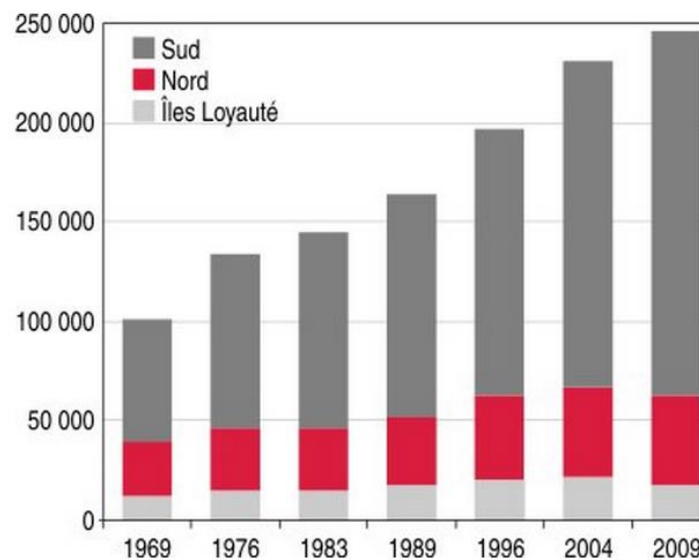
3. Etude menée au CHT de Nouvelle-Calédonie

3.1 Etat des lieux en Nouvelle-Calédonie

3.1.1 La Nouvelle-Calédonie : situation géo-socioéconomique (185)

Au dernier recensement de l'ISEE (Institut de la Statistique et des Etudes Economiques de la Nouvelle-Calédonie) de 2014, la Nouvelle-Calédonie comptait 268 767 habitants pour 18 575 km². C'est 23 200 habitants de plus qu'en 2009, ce qui correspond à un accroissement démographique de 1.8 %.

Les habitants résident pour 71 % d'entre eux dans la Province Sud, où le Grand Nouméa attire l'essentiel des migrations et regroupe près de 60 % de la population totale (146 000 personnes).



Source : Insee-Isee, recensements de la population.

Figure 30 : Population de la Nouvelle-Calédonie, par province, depuis 1969

Sur le plan communautaire, les dernières données en date (1996) montrent que les Kanaks (Mélanésiens autochtones) représentent 44 % de la population, les Européens 34 %, les Polynésiens 12 %, les Asiatiques 5 %, tandis que les individus d'autres origines constituent environ 5 % de l'ensemble. Les Kanaks vivent majoritairement dans la Province Nord et dans les Îles Loyauté (en zones rurales) alors que les autres communautés résident surtout dans le Grand Nouméa, seule zone véritablement urbanisée. La population est très jeune : la moitié de la population a moins de 30 ans. Le PIB par habitant s'élevait à plus de 16 500 euros en 2002, ce qui place le territoire dans la moyenne des pays occidentaux (il s'élève à près de 24 000 euros en métropole à la même date). L'économie est largement dominée par la production et l'exportation de nickel, dont la Nouvelle-Calédonie possède près du quart des réserves mondiales, devant les produits de la mer et la production agricole. La production manufacturière et le secteur tertiaire sont également en plein développement.

3.1.2 Données officielles

La consommation de substances psychoactives est en augmentation croissante en France et dans le monde. Contrairement à l'alcool et au tabac, les données concernant le cannabis et ses conséquences sur la grossesse sont insuffisantes. Les chiffres de prévalence de la consommation de cannabis chez la femme enceinte sont inconnus en France et sont extrapolés à partir des données recueillies chez la femme en âge de procréer et à partir des données de la littérature internationale.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes varie de 10 à 27 %, tandis qu'en Nouvelle-Zélande, 5 % des mères rapportent avoir fumé du cannabis durant leur grossesse (13,186). Les données françaises révélaient en 2000 une fréquence de la consommation répétée de cannabis (au moins dix consommations par mois) de 9.1 % chez les femmes de 18-25 ans, de 2.1 % chez celles de 26-34 ans et de 0.5 % entre 35-44 ans (62). Donc 1.5 à 5 % des femmes en âge de procréer fumaient au moins dix joints par mois. On estime en France que 20 à 30 % des femmes consomment du tabac, et 3 à 10 % du cannabis durant la grossesse (187).

Selon une étude déclarative française menée dans la maternité du CHU de Nantes en 2008, 8 % des femmes enceintes ont déclaré avoir consommé du cannabis en début de grossesse, et 3 % avouent avoir poursuivi cette consommation au-delà du 1^{er} trimestre (188).

En 2010, l'ASSNC (Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie) a fait un état des lieux alarmant de la situation calédonienne. Elle rapporte une forte banalisation et une fréquence importante des crises d'ivresse (ivresse alcoolique et/ou ivresse cannabique) considérées comme une norme sociale par la population, une augmentation de la fréquence et une banalisation des consommations de cannabis, une augmentation des consommations associées (alcool, cannabis, kava) et l'importance des conséquences sociales de ces consommations (violences routières, violences intrafamiliales, exclusions scolaires et sociales etc.). La Nouvelle-Calédonie se caractérise par une expérimentation plus précoce qu'en métropole, et les usagers de cannabis sont nettement plus unisexes sur le territoire que sur le continent (185).

| Cannabis | Nouvelle-Calédonie (2005) | | | | Nouvelle-Calédonie (2003) | | Métropole (2005) | | | |
|---------------------------|---------------------------|------------|--------------|-----------|---------------------------|------|------------------|------------|--------------|------|
| | Garçons (%) | Filles (%) | Ensemble (%) | Sex-ratio | Ensemble (%) | Test | Garçons (%) | Filles (%) | Ensemble (%) | Test |
| Expérimentation | 47 | 46 | 47 | ns | 51 | ns | 53,1 | 45,5 | 49,4 | ns |
| Usage au cours de l'année | 36 | 38 | 37 | ns | 40 | ns | 45,6 | 36,8 | 41,3 | * |
| Usage au cours du mois | 27 | 24 | 25 | ns | 31 | * | 33,3 | 22,3 | 27,9 | ns |
| Usage régulier | 10 | 6 | 8 | ns | 8 | ns | 15,0 | 4,1 | 10,8 | * |

Figure 29 : Usages de cannabis à 17-18 ans en Nouvelle-Calédonie et en métropole (enquête Escapad) (185)

La Nouvelle-Calédonie apparaît globalement assez proche de la France métropolitaine en ce qui concerne la consommation de cannabis. Ces résultats globaux masquent d'importantes disparités entre des populations d'appartenances ethniques et culturelles différentes, dont les modes de vie sont très divers. Des travaux complémentaires s'appuyant sur des comparaisons intercommunautaires ou interrégionales seraient en ce sens très utiles. La proximité des niveaux d'usage en Nouvelle-Calédonie et métropole peut s'expliquer en partie par la disponibilité de la plante : le climat néo-calédonien est dans son ensemble propice à la culture du cannabis, ce qui peut sans doute contribuer à banaliser le produit. La côte est et les Îles Loyauté ainsi que l'Île des Pins sont particulièrement propices à la production de cannabis à taux de THC élevé, approchant par endroits les 14 % suivant les données du Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie (12).

Le cannabis est un problème de santé publique. La consommation se banalise et est de plus en plus fréquente, car cette drogue est de plus en plus accessible tant au niveau financier qu'au niveau de sa facilité d'accès. Mais c'est une drogue qui reste illégale. L'aveu de sa consommation n'est donc pas

évident chez les jeunes femmes, surtout dans le cas d'une grossesse. L'importance de la prévalence des conduites addictives pendant la grossesse doit inciter les professionnels de la périnatalité à mettre en place des stratégies de repérage systématique de cette problématique. En France, les réseaux de périnatalité n'interrogent les femmes enceintes sur leur consommation de cannabis que depuis 2010.

3.2 Description de l'étude

Il n'existe pas à ce jour de données officielles sur la prévalence de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes en Nouvelle-Calédonie.

Dans cette étude menée au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie, il s'agit d'appréhender en Nouvelle-Calédonie, pays producteur et de forte consommation de cannabis, la prévalence des mères consommatrices ainsi que, dans un second temps, d'observer les conséquences éventuelles pour l'enfant, exposé *in utero* au cannabis.

Dans un premier temps, et concernant l'étude de la prévalence des mères consommatrices de cannabis pendant la grossesse, 1 137 sérums tirés au sort, anonymisés, et obtenus grâce à l'activité de dépistage sanguin du risque de trisomie 21 fœtale (dépistage du 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de grossesse), ont été testés en vue de détecter la présence de THC-COOH grâce aux kits ELISA One-Step™. Une partie des échantillons positifs a été envoyée en métropole pour confirmation et mesure quantitative du THC et de ses métabolites (11-OH-THC et THC-COOH) par CPG/SM. Une autre partie des échantillons positifs en ELISA a été confirmée directement au laboratoire, car celui-ci a pu faire ensuite l'acquisition du matériel nécessaire.

Parallèlement à cela, et en collaboration avec le service de Néonatalogie, des échantillons ont été collectés chez tout nouveau-né de mère ayant déclaré consommer du cannabis durant sa grossesse, ainsi que chez tout nouveau-né de 0 à 30 jours de vie, présentant des signes cliniques évocateurs d'une exposition *in utero* au cannabis (trémulations, refus de téter, pleurs inconsolables, troubles du sommeil, altération de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, etc.). Tous ces prélèvements ont été faits avec le consentement des parents, et avec, lorsque cela était possible, analyses toxicologiques du méconium, des urines, et des cheveux.

Dans un deuxième temps, le but de cette étude était aussi de mettre en exergue certaines conséquences néfastes pour l'enfant exposé, que nous avons pu observer et qui pourraient être imputées au cannabis. Pour cela, en collaboration avec le service de Pédiatrie et de Néonatalogie, nous avons analysé les dossiers de treize enfants, nés de parents consommateurs. Les dossiers recherchés en priorité étaient ceux des enfants nés des mères que nous avions dépistées positives dans la première partie de notre étude quand ceux-là ont pu être retrouvés, car certaines mères n'étaient pas suivies au CHT de Nouméa pour leur grossesse (notamment pour celles qui vivent en brousse) ; et ceux des nouveau-nés qui avaient été testés positifs à la naissance. Les altérations cognitives et comportementales des enfants exposés *in utero* au cannabis pouvant s'exprimer jusqu'à l'âge de 20 ans, dans un premier temps, nous nous sommes limités aux altérations présentes dans la petite enfance (jusqu'à 3 ans).

3.3 Matériel et méthodes

3.3.1 Echantillons (13)

➤ Cheveux :

Ils incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur. En ce qui concerne les cannabinoïdes, le THC est l'analyte majoritairement retrouvé dans les cheveux et seule une très faible quantité de THC-COOH (< 1 %) y est retrouvée. Une étude a montré que le cannabinoïde et le cannabidiol y étaient incorporés (189). Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois. En réalisant des analyses de segments, il est donc possible de caractériser le profil de consommation et d'établir un calendrier d'exposition (190). Les concentrations en THC sont de l'ordre de quelques pg/mg de cheveux, ce qui impose l'utilisation de techniques chromatographiques très performantes (CPG/SM). Le seuil de positivité est de 1 pg/mg pour le THC, et de 0.1 pg/mg pour le THC-COOH. L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux, réalisée par CPG/SM, permet d'établir la chronicité et le niveau de consommation.

➤ Méconium :

Le méconium correspond aux premières selles du nouveau-né. Il se forme dans l'intestin autour de la 13^{ème} semaine de gestation et s'accumule jusqu'à la naissance. Il est expulsé par le nouveau-né entre les 24 à 48 heures suivant sa naissance.

C'est une matrice complexe qui commence à être utilisée pour quantifier le degré d'exposition du fœtus aux xénobiotiques. Elle présente l'avantage d'intégrer les expositions sur plusieurs mois, comparativement aux urines et au sang qui ne donnent des indications que sur des expositions à court terme. Le méconium est, de plus, facile à récolter, sans traumatisme pour l'enfant.

➤ Urine :

Elles apparaissent à ce jour comme le prélèvement le plus approprié pour effectuer le dépistage rapide d'une consommation de cannabis. Les concentrations en THC-COOH y sont généralement très élevées. De 50 à 500 ng/mL chez les sujets consommant un joint par jour. Ces concentrations urinaires en THC-COOH peuvent atteindre plusieurs milliers de ng/mL chez les gros consommateurs réguliers (191). La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un tel résultat positif dans les urines doit toujours être suivie d'une technique de confirmation. En effet, avec toute technique immunologique, les anticorps peuvent présenter des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structures très différentes, ce qui se traduit par des résultats faussement positifs (192).

Compte tenu des concentrations élevées, plusieurs méthodologies peuvent être utilisées pour confirmer la présence de cannabinoïdes dans l'urine : chromatographie sur couche mince (193), chromatographie en phase liquide (194). Comme pour le sang, c'est la CPG/SM qui possède les meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité (195), permettant en outre de différencier les THC-COOH du 11-OH-THC.

L'urine présente l'avantage d'offrir une fenêtre de détection plus large que le sang, puisque la durée de détectabilité peut varier de quelques jours pour un petit consommateur, jusqu'à deux ou trois mois pour un gros fumeur.

Le dépistage urinaire ne renseigne pas de façon fiable sur le moment de la dernière exposition au cannabis. En effet, si le dépistage urinaire peut mettre en évidence une consommation de cannabis, il ne permet en aucun cas de préjuger du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation

et celui du recueil d'urine, le THC-COOH pouvant y être présent plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation.

Le seuil de positivité pour le dépistage urinaire varie de 20 à 50 ng/mL de THC-COOH en fonction des laboratoires. Au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie, c'est le dosage MULTIGENT Cannabinoïdes® Abbott® qui est utilisé pour détecter de façon qualitative et semi-quantitative les cannabinoïdes dans l'urine. La valeur seuil pour l'application qualitative est de 25 ng/mL de THC-COOH.

➤ Sang :

Le sang est le liquide biologique le plus approprié dans tout contexte médico-légal, incluant les accidents de la voie publique, visant à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis. Les données de la littérature (196,197) indiquent que des concentrations sanguines de THC significatives (plusieurs ng/mL) sont généralement accompagnées d'effets pharmacologiques, sans pour autant qu'une relation étroite puisse être établie compte tenu des variations interindividuelles et de la tolérance qui s'installe chez les consommateurs réguliers. En revanche, peu de données existent en ce qui concerne la corrélation effets/concentrations sanguines dans le cas de faibles concentrations en principes actifs. L'interprétation des résultats devient très difficile lorsque cette concentration est voisine ou inférieure à 1 ng/mL. L'analyse du sang par CPG/SM est actuellement le seul protocole permettant une identification formelle du THC et de ses métabolites, une quantification de ces données et une estimation du temps écoulé entre la dernière consommation et le moment du prélèvement. Cette méthode permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,2 ng/mL pour le THC et de 0,5 ng/mL pour le THC-COOH.

3.3.2 Dépistage immunoenzymatique

Les kits ELISA One-Step™ utilisés pour le dépistage du cannabis dans les sérums étudiés ont été obtenus auprès d'International Diagnostic Systems Corp.

Le test ELISA One-Step (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), est un test immunologique en phase solide conçu pour détecter la présence de stupéfiants dans les matrices biologiques humaines. Le test est réalisé dans des puits recouverts d'un anticorps ayant une forte affinité pour la substance recherchée : le THC-COOH. L'échantillon est déposé dans les puits suivi du conjugué enzymatique. Lors de la période d'incubation, le conjugué enzymatique entre en compétition avec la substance de l'échantillon vis-à-vis des anticorps recouvrant les puits. Après une étape de lavage visant à éliminer les produits non liés, l'ajout du substrat permet la révélation de la coloration. Une solution d'arrêt est ensuite ajoutée pour mettre fin à la réaction entre l'enzyme et le substrat. L'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la quantité de substance présente dans l'échantillon. En effet, les échantillons contenant du THC-COOH inhibent la fixation du conjugué enzymatique sur les anticorps, ce qui entraîne une coloration plus faible que celle du contrôle négatif.

Deux niveaux appropriés de standard sont dosés en même temps que les échantillons, afin d'effectuer un contrôle positif et un contrôle négatif. En effet, le test n'est valable que si les puits comprenant le contrôle négatif se sont colorés en jaune vif.

Ce test ne sert qu'au dépistage et présente un seuil de positivité de 0,5 ng/mL. Un test de confirmation par méthode chromatographique, telle que la CPG/SM (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse), est nécessaire pour la confirmation des présumés positifs. Jusqu'à ce que le laboratoire se dote de cette technique, les sérums dépistés positifs par le test ELISA ont été envoyés en métropole au laboratoire CERBA pour être confirmés et quantifiés par CPG/SM.

Consommation de cannabis pendant la grossesse

Cette technique immunoenzymatique est simple, rapide, et utilise peu d'échantillons (20 µL). De plus elle permet le dépistage d'un grand nombre d'échantillons en peu de temps (<2h). Enfin l'interprétation des résultats est aisée. Le dépistage ELISA permet de réduire le nombre d'échantillons qui seront analysés par CPG/SM (confirmation uniquement pour les échantillons positifs en ELISA). Par conséquent, les temps et coûts d'analyse sont réduits, le nombre d'échantillons traités dans la journée est augmenté.

Bien que rapides et peu coûteuses, les méthodes immunochimiques ont l'inconvénient de manquer de spécificité. Des faux positifs ont été signalés avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. De plus, une mauvaise conservation de l'échantillon entraîne dans la majorité des cas des résultats négatifs.

3.3.3 Analyse CPG/SM

La CPG est une technique qui permet de séparer des mélanges de composés volatils ou susceptibles d'être vaporisés. Le principe repose sur la différence d'affinité entre les composants du mélange et deux phases : une phase mobile qui entraînera certaines molécules avec elle et une phase stationnaire qui retiendra les autres molécules. L'objectif de cette méthode est de permettre l'identification des divers constituants du mélange par spectrométrie de masse.

Dans le cadre de la CPG, la phase mobile est gazeuse : il s'agit d'un gaz inerte (Hélium, Azote, Dioxyde de Carbone ou Hydrogène) qui entraîne l'échantillon dans une colonne. La phase stationnaire est solide ou liquide et est fixée dans la colonne.

CPG : 3 parties :

➤ L'injecteur :

L'échantillon est introduit avec une microseringue, à travers un septum en élastomère, dans une chambre de vaporisation. L'injecteur a une double fonction : il porte l'échantillon à l'état de vapeur puis il l'amène dans le flux gazeux en tête de colonne.

➤ La colonne :

Elle est placée dans une enceinte à température régulée. Elle se présente sous la forme d'un tube de silice, enroulé sur lui-même et de longueur allant de 1 à plus de 60 m. Entraînés par un gaz vecteur inerte, les analytes étudiés sont séparés en fonction de leur capacité d'interaction avec la phase stationnaire.

➤ Le détecteur :

Il s'agit du module qui va permettre de détecter voire d'identifier les composés en sortie de colonne.

La spectrométrie de masse est une méthode d'analyse à la fois qualitative et quantitative. En effet, après ionisation elle donne des renseignements sur la présence et la quantité relative des éléments (molécules, atomes, radicaux...) présents dans l'échantillon à analyser. La méthode permet de séparer les différents ions et d'évaluer leur abondance respective.

Comme on peut l'observer sur la figure ci-après, le spectromètre de masse est composé de quatre parties principales :

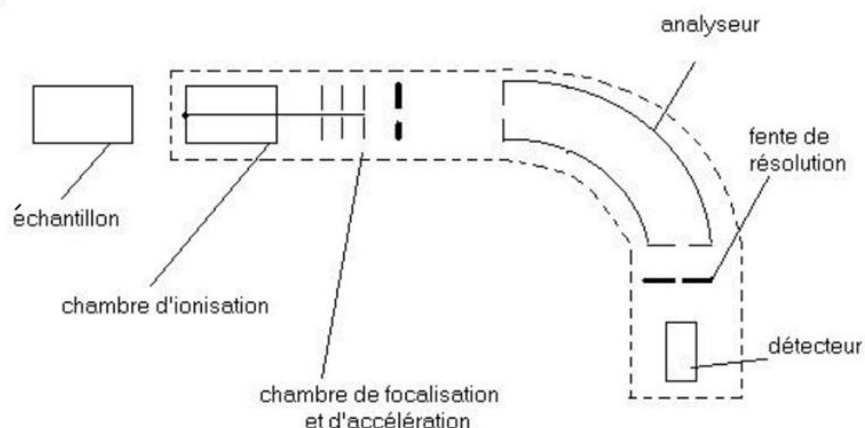


Figure 30 : Schéma d'un spectromètre de masse (198)

➤ Une chambre d'ionisation :

Elle transforme les espèces neutres de l'échantillon en espèces chargées positives ou négatives capables d'être accélérées par un champ électrique et déviées par un champ magnétique. L'ionisation est généralement obtenue par bombardement électronique : des électrons émis par un filament chauffé sont accélérés par un champ électrique et entrent en collision avec les molécules de l'échantillon donnant alors naissance à des ions.

➤ Une chambre de focalisation et d'accélération :

Les ions sont focalisés par une lentille électronique puis accélérés par un champ électrique. En effet, pour être déviés par le champ magnétique de l'analyseur, les ions doivent avoir de l'énergie cinétique.

➤ Un analyseur :

C'est la partie du spectromètre qui permet la séparation des ions. Il est soumis à un champ magnétique B uniforme et constant. Les ions pénétrant dans l'analyseur avec une vitesse v , une masse m et de charge q sont déviés en suivant une trajectoire circulaire de rayon :

$$r = \frac{mv}{qB}$$

Ainsi les ions ayant leur rapport m/q différent auront une trajectoire différente, ce qui permet de les séparer.

➤ Un détecteur :

Le détecteur transforme le faisceau d'ions émergeant de l'analyseur en informations directement exploitables qui permettront de réaliser le spectre de masse de l'échantillon. Le détecteur reçoit les ions d'une même masse et évalue leur quantité. Ainsi sur un spectre de masse, on peut observer la présence d'ions dans l'échantillon grâce à des pics centrés sur leurs rapports m/q respectifs et dont l'amplitude traduit leur quantité. Dans une dernière étape, on identifie les éléments présents dans l'échantillon à l'aide d'une banque de spectres.

Cette technique permet l'identification du THC et de ses métabolites : THC-COOH, et 11-OH THC, et parallèlement elle permet d'effectuer une analyse quantitative sur 1 mL d'échantillon. Elle permet une identification formelle avec des seuils de détection de : 0,5 ng/mL pour le THC et le 11-OH-THC, et 5 ng/mL pour le THC-COOH.

Consommation de cannabis pendant la grossesse

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le THC se fixe très rapidement dans les tissus ou organes riches en lipides dont le cerveau. De ce fait, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations sanguines et les effets qui persistent alors que les concentrations sanguines sont devenues très basses, voire nulles.

Se pose alors le problème de l'interprétation des résultats du dosage par CPG/SM :

- La présence de THC et de THC-COOH, et éventuellement de 11-OH-THC, quelques soient les concentrations, indique une consommation récente et permet de dire que le sujet était sous influence du cannabis au moment du prélèvement.
- La présence de THC-COOH et l'absence de THC et de 11-OH-THC est en faveur d'une consommation de cannabis qui a eu lieu plusieurs heures avant le prélèvement. La fenêtre de détection est de 72 heures pour le THC-COOH. Lorsque la concentration en THC-COOH est élevée (>20 ng/mL), on considère que le sujet était sous influence du cannabis au moment du prélèvement.

Enfin, une forte concentration sanguine de THC ne signifie pas forcément que le sujet a inhalé une forte dose de cannabis, mais que ce dernier a consommé très récemment.

Les tests effectués au CHT Gaston Bourret ne permettent donc pas de tirer des conclusions sur les profils de consommation des patientes pendant leurs grossesses. Nous pouvons seulement affirmer que les enfants ont été exposés *in utero*.

3.4 Résultats

Parmi les 1137 sérums testés, 35 ont été révélés positifs au THC et/ou à l'un ou plusieurs de ses métabolites.

Parmi les 35 femmes testées positives, 15 se trouvaient sous influence du cannabis lors de la prise de sang.

Sur 20 issues de grossesses connues de mères consommatrices de cannabis, 4 étaient pathologiques (IMG, oligoamnios, plagiocéphalie, MFIU).

| Identifiant | THC (ng/mL) | 11-OH-THC (ng/mL) | THC-COOH (ng/mL) | Issue de grossesse |
|--------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|
| 1 | Absence | Absence | 15,25 | Déclenchement de l'accouchement pour oligoamnios ¹¹ |
| 2 | Absence | Absence | 6,93 | Pas d'issue de grossesse connue à ce jour |
| 3 | Absence | Absence | 14,18 | Naissance prématurée ¹² (27+ 4j) |
| 4 | 1,25 | 1,27 | 26,69 | Rien à signaler |

¹¹ Il s'agit d'une diminution pathologique de la quantité de liquide amniotique dont le diagnostic est échographique.

¹² Selon l'OMS, toute naissance est prématurée lorsqu'elle a lieu avant le terme de 37 SA révolues, mais après 22 SA.

Consommation de cannabis pendant la grossesse

| | | | | |
|----|---------|-------------|--------|--|
| 5 | Absence | Absence | 6,52 | Pas d'issue de grossesse connue à ce jour |
| 6 | Absence | Absence | 11,35 | Rien à signaler |
| 7 | Absence | Absence | 3,19 | Interruption médicale de grossesse après rupture spontanée des membranes à 22SA, ECBU positif à <i>E. coli</i> |
| 8 | Absence | Absence | 9,57 | Pas d'issue de grossesse connue à ce jour |
| 9 | Absence | Absence | 11,78 | Pas d'issue de grossesse connue à ce jour |
| 10 | Absence | Absence | 23,51 | Rien à signaler |
| 11 | 12,53 | 5,85 | 33,91 | Pas d'issue de grossesse connue à ce jour |
| 12 | 2,33 | Absence | 24,9 1 | Rien à signaler |
| 13 | 1,94 | Absence | 8,16 | Rien à signaler |
| 14 | 3,47 | Absence | 8,16 | Rien à signaler |
| 15 | Absence | Absence | + | MFIU 1 semaine avant le terme attendu, hypotrophie marquée de l'enfant (2,100 kg) |
| 16 | + | Non détecté | 50 | Rien à signaler |
| 17 | + | Non détecté | 10 | Rien à signaler |
| 18 | + | Non détecté | 10 | Rien à signaler |
| 19 | + | Non détecté | 10 | Rien à signaler |
| 20 | + | Non détecté | 25 | Rien à signaler |
| 21 | + | Non détecté | 25 | Dossier en attente (réquisition de justice pour viol) |
| 22 | Traces | Traces | 35 | Rien à signaler |
| 23 | 0,5 | Traces | 30 | Rien à signaler |
| 24 | Absence | Absence | 25 | Rien à signaler |

Consommation de cannabis pendant la grossesse

| | | | | |
|----|---------|---------|-----|-----------------|
| 25 | 3 | 0,5 | 65 | Rien à signaler |
| 26 | <0,2 | 0,3 | + | Rien à signaler |
| 27 | Traces | Absence | ++ | Rien à signaler |
| 28 | Traces | Absence | + | Rien à signaler |
| 29 | Traces | Traces | + | Rien à signaler |
| 30 | Absence | Absence | + | Perdue de vue |
| 31 | Absence | Absence | ++ | Rien à signaler |
| 32 | <0,2 | <0,1 | ++ | Rien à signaler |
| 33 | 6 | 0,2 | 105 | Rien à signaler |
| 34 | 7 | 1 | +++ | Perdue de vue |
| 35 | 0 | 0 | ++ | Perdue de vue |

Tableau 1 : Mesures des concentrations de THC et de ses deux principaux métabolites, dans des sérums de femmes enceintes (1^{er} ou 2^{ème} trimestre), avec leurs issues de grossesse

Concernant les enfants dépistés positifs à la naissance et/ou dont la mère était une consommatrice connue de cannabis pendant la grossesse : nous avons sélectionné 13 dossiers d'enfants exposés *in utero* au cannabis,

- 9 ont présenté des symptômes cliniques à la naissance, dont 6 enfants qui présentaient des signes de RCIU (PC, poids, taille), et 2 enfants qui présentaient des signes évoquant une souffrance à l'arrêt de l'exposition (allaitement difficile, excitabilité et hypertonie ou au contraire aréactivité et hypotonie),

- 3 ont présenté des troubles neurologiques persistants : on retrouve des troubles visuels, des troubles des réflexes archaïques, un certain ralentissement, et une hémiparésie,

- 1 enfant a présenté une cardiopathie.

On recense également une naissance prématurée, un cas de plagiocéphalie, et deux cas évocateurs d'un SAF.

| Identifiant | Dosage sur le nouveau-né | Dosage sur la mère | Clinique de l'enfant à la naissance | Croissance de l'enfant |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| M B | <u>Urines</u> : 62,42 ng/mL | Non effectué | En attente du dossier | En attente du dossier |

Consommation de cannabis pendant la grossesse

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| T | <u>Urines</u> : positives (au seuil de 5 ng/mL) <u>Cheveux</u> : 0,5 pg/mg | Non effectué (bilan de trisomie trop ancien) | Allaitement difficile, bébé qui ne tète pas, hypotonie avec aréactivité | Hypotonie axiale franche persistante, dors beaucoup, ne réclame pas, paraît ralenti, pas de poursuite oculaire, pas de réaction à la menace, réflexes archaïques faibles |
| W | <u>Cheveux</u> : 9,0 pg/mg <u>Urines et Méconium</u> : négatifs | Non effectué | Rien à signaler | Pas d'information dans le dossier |
| W | <u>Méconium</u> : positif <u>Cheveux</u> : négatif au seuil de 1 pg/mg mais prise d'essai très réduite | Non effectué ; A fumé tabac et cannabis ++ pendant la grossesse | Terme à 37 SA + 3 j ; Hypotrophie à l'écho-doppler ; RCIU et hypothermie ; <u>Poids</u> : 2,050 kg <u>Taille</u> : 43,5 cm <u>PC</u> : 29 cm | Pas assez de recul ; 2 ^{ème} enfant avec RCIU, (a déjà fumé du cannabis lors de sa première grossesse) |
| H | <u>Urines</u> : positives | <u>Sérum du 2ème trimestre</u> : positif, a fumé 3 joints par jour pendant la grossesse | Rien à signaler | Rien à signaler |
| B | <u>Urines</u> : 25,10 ng/mL <u>Méconium</u> : positif | Non effectué ; A fumé du cannabis durant toute la grossesse | RCIU : <u>Poids</u> : 2,385 kg <u>Taille</u> : 46,5 cm <u>PC</u> : 32 ; et suspicion de SAF | Bonne croissance par la suite |
| O | Non effectué | <u>Sérum 2^{ème} trimestre</u> : négatif, <u>Urines</u> : positives. Contexte social (violences conjugales) et addictions (alcool et cannabis), fumeuse de cannabis connue | <u>Poids</u> : 3,005 kg <u>PC</u> : 32 cm | Bonne croissance par la suite |

Consommation de cannabis pendant la grossesse

| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| F | Non effectué | <u>Urines</u> : positives ; Patiente en sevrage alcoolique ; Consommation de cannabis, et de benzodiazépines en fin de grossesse | <u>Poids</u> : 3,025 kg <u>Taille</u> : 33,3 cm <u>PC</u> : 36,2. Suivi régulier de l'enfant ; Traitement par Ventoline et Flixotide pour toux avec suspicion de bronchiolite | Rien à signaler |
| P | Non effectué | Non effectué ; A fumé 6 cigarettes par jour, et a consommé du cannabis pendant sa grossesse | Légère hypotrophie : <u>Poids</u> : 2,845 Kg <u>Taille</u> : 36,5 cm <u>PC</u> : 31 | Pas de recul au moment de l'étude (né en juillet 2012) |
| G | Non effectué | <u>Urines</u> : positives à 4 mois de l'accouchement ; Antécédents d'addictions ; Grossesse non désirée, et mal acceptée | Rien à signaler | Inégalité de longueur des membres inférieurs et boiterie, hypertonie de l'hémicorps gauche, hémiparésie ¹³ gauche |
| A | <u>Méconium</u> : Négatif <u>Cheveux</u> : Négatif | <u>Sérum</u> : Négatif ; Suspicion de consommation de cannabis et alcool pendant la grossesse | Faciès particulier évocateur d'un SAF | Cardiopathie |
| G | <u>Urines à J3</u> : 1,1 ng/mL de THC-COOH | Non effectué ; La mère a déclaré ne pas consommer de toxiques, mais prélèvement effectué devant une clinique évocatrice | Bébé très excité, et très hypertonique | Pas de recul (né en 2015) |

¹³ L'hémiparésie est un déficit partiel de la force musculaire, atteignant la moitié du corps due à une lésion des centres nerveux.

Consommation de cannabis pendant la grossesse

| | | | | |
|---|--------------|--|--|---|
| D | Non effectué | <u>Sérum</u> : 14,18 ng/mL de THC-COOH (identifiant 3 dans le tableau précédent) ; La mère a fumé 2 joints par jour et 4 cigarettes par jour durant sa grossesse | Naissance prématurée (27 + 4 j) ; <u>Poids</u> : 880 g <u>Taille</u> : 35,5 cm <u>PC</u> : 25 cm | Bonne croissance, rattrapage des courbes, plagiocéphalie ¹⁴ droite persistante ; Suivi en kinésithérapie motrice ; <u>A 6 mois</u> : motricité globale réduite ; <u>A 10 mois</u> : asymétrie fonctionnelle au profit des membres supérieurs et manque de tactique motrice |
|---|--------------|--|--|---|

Tableau 2 : Dosage du THC chez des nouveau-nés exposés *in utero*, en utilisant trois matrices (méconium, cheveux et urine) quand cela était possible, et conséquences observées à la naissance et pendant les premières années de vie de l'enfant

Cette étude présente les répercussions immédiates possibles en termes de malformations. Aucune autre étude sur les altérations cognitives et comportementales à long terme, dues à l'exposition foetale au cannabis n'a été faite à ce jour en Nouvelle-Calédonie.

3.5 Discussion

Cette étude a permis de déceler 35 femmes ayant consommé du cannabis pendant le 1^{er} ou le 2^{ème} trimestre de leur grossesse. Autrement dit, un peu plus de 3 % des échantillons qui ont été testés étaient positifs au THC et/ou à un ou plusieurs de ses métabolites. Ce chiffre étant vraisemblablement sous-évalué puisque toutes les grossesses ne sont pas suivies au CHT de Nouvelle-Calédonie. De plus, le dosage sanguin du THC-COOH ne permet une détection que d'environ 72 heures. Ce chiffre semble corroborer les données actuelles qui évaluent en France la consommation de cannabis pendant la grossesse de 3 à 10 % (187).

Le CHT de Nouvelle-Calédonie recense environ 3 000 naissances par an, mais on suppose que chaque année il y a entre 3 000 et 4 000 naissances en Nouvelle-Calédonie (naissances en dispensaires, et peut-être en tribus). Le chiffre exact est actuellement inconnu, mais si l'on suppose qu'il se situe autour de 3 500 naissances, cela laisse penser que naissent environ une centaine d'enfants consommateurs de cannabis *in utero*, chaque année en Nouvelle-Calédonie.

La plupart des études épidémiologiques sont caractérisées par la pauvreté ou l'absence d'informations sur l'amplitude et la durée de la consommation, le temps d'exposition hebdomadaire, l'usage associé du tabac ou d'autres substances psychoactives ou bien encore sur la confirmation analytique. Par ailleurs, le choix des sujets s'effectue souvent dans des milieux dont le niveau socioéconomique est bas, présentant des conditions environnementales postnatales dont on sait qu'elles peuvent altérer l'estimation des effets (13), ce qui n'a pas été le cas dans cette étude puisque nous n'avons pas eu besoin de faire un recrutement particulier.

Il serait intéressant d'effectuer une étude comparative à grande échelle sur l'exposition au cannabis *in utero*, par trimestre de grossesse afin d'évaluer les moments qui sont les plus à risque pour

¹⁴ La plagiocéphalie est une déformation crânienne constituée d'un aplatissement de l'arrière de la tête, le plus souvent sur le côté droit.

l'enfant. Il aurait été pertinent ici de différencier les échantillons prélevés au 1^{er} trimestre, de ceux prélevés au 2^{ème} trimestre de grossesse, ce qui n'a pas été fait. En effet, nous n'avons utilisé qu'un petit nombre de sérums de 1^{er} trimestre (environ 250), c'est pourquoi nous avons préféré ne pas faire de différenciation. Pourtant, sur ce faible nombre, une tendance se dessinait déjà. Le pourcentage de consommatrices serait plus élevé au 1^{er} trimestre : près de 5 % des sérums du 1^{er} trimestre étaient positifs. Il semblerait donc que ces futures mères se comportaient comme si elles avaient pris conscience des éventuels effets néfastes d'une telle consommation et qu'une partie avait arrêté de consommer.

Pour le dépistage que nous avons effectué, nous avons utilisé le sang comme matrice pour l'analyse, car c'est ce que nous avons à disposition. Mais celle-ci présente une fenêtre de détection étroite par rapport à l'urine, qui nous aurait permis de dépister plus de femmes. Cette sérothèque nous a permis de tirer au sort des sérums sans recrutement particulier et sans critères d'exclusion. Le seuil de positivité était de 0,5 ng/mL de THC-COOH, ce qui était satisfaisant. De plus, tous nos sérums positifs ont été vérifiés par CPG-SM, de même que tous les échantillons prélevés à la naissance et dépistés positifs, ce qui nous permet d'affirmer que notre étude ne comporte aucun faux positif.

Dans un second temps, nous avons relevé une série de répercussions possibles pouvant survenir pendant la grossesse (oligoamnios, diminution de la perfusion utéro-placentaire, MFIU), avec parfois des complications lors de l'accouchement (complications pendant le travail obstétrical, interférence avec les produits anesthésiants, rupture prématurée des membranes), mais aussi chez l'enfant après l'accouchement (RCIU, signes de sevrage, anomalies cognitives et comportementales).

L'enfant G présente une hémiparésie gauche. Une hypothèse a été émise en pédiatrie : il s'agirait d'une infirmité motrice cérébrale séquellaire d'une ischémie cérébrale anténatale. Cependant, le bilan neurologique normal et l'absence d'élément sur l'IRM laisse planer des doutes. Toutefois, un épisode réversible très bref peut passer inaperçu à l'IRM. Dans la littérature (199), on retrouve plusieurs hypothèses qui expliqueraient la participation du cannabis dans la survenue d'un AVC (ischémie cérébrale et accident ischémique transitoire). Plusieurs mécanismes sont évoqués (selon les profils de consommation, l'association à d'autres substances, les doses consommées et les susceptibilités individuelles) tels que : un vasospasme réversible, une hypoperfusion cérébrale secondaire à l'inhibition sympathique périphérique, une vascularite cérébrale (il existe une authentique artérite cannabique périphérique des membres inférieurs), une activité prothrombogène par activation plaquettaire pouvant engendrer des thromboses sur artères saines, ou encore des troubles de l'autorégulation vasculaire cérébrale.

L'enfant D présente une plagiocéphalie. Des études scientifiques rétrospectives et prospectives indiquent que la plagiocéphalie provoque des problèmes fonctionnels dans 40 % des cas, et des troubles du langage chez 25 % des patients. Une publication montre que 39,8 % des plagiocéphalies non traitées provoquent des retards dans le développement neurologique (200). Kordestani et ses collaborateurs ont examiné 110 patients atteints de plagiocéphalie non traitée et ils ont trouvé que 19 % des patients avaient un retard psychomoteur moyen (201).

Nous avons pu retrouver nombre de signes déjà évoqués dans la littérature (159), tels que le RCIU, les symptômes d'un syndrome de sevrage à la naissance, les naissances prématurées, des altérations de la mémoire immédiate, du raisonnement verbal, des troubles du langage, de l'apprentissage, des altérations attentionnelles, l'hyperactivité, l'impulsivité, des troubles des fonctions exécutives, une augmentation de la délinquance, et une augmentation du risque d'usage nocif, voire de dépendance au cannabis. Ces effets induits par une telle exposition entraînent des répercussions pouvant être importantes, aussi bien en termes de malformations (plagiocéphalie, RCIU), que de problèmes psychosociaux qui peuvent survenir tardivement. Il serait très intéressant de pouvoir suivre ces enfants jusqu'à la fin de leur adolescence, afin de compléter nos observations et de déceler d'autres éventuels problèmes à venir. Malgré la concordance des études s'agissant de ces troubles, l'opinion

Consommation de cannabis pendant la grossesse

publique semble toujours ne pas prendre la mesure des risques pour l'enfant en devenir, et la consommation du cannabis pendant la grossesse reste encore trop banalisée par rapport au tabac.

Cette étude met aussi en évidence que la consommation de cannabis pendant la grossesse n'est souvent pas une consommation isolée. On retrouve des signes évocateurs d'une consommation d'alcool pendant la grossesse (SAF) chez deux enfants, et la consommation de benzodiazépines par une patiente. Cela devrait pousser à être d'autant plus attentif à une consommation de cannabis pendant la grossesse, qui peut cacher d'autres addictions. De plus, cette étude ne fait pas non plus la différence entre les consommatrices de cannabis pur et celles l'associant au tabac.

Aucune étude sur la prévalence des femmes consommant du cannabis pendant leur grossesse, en Nouvelle-Calédonie, pays producteur et de forte consommation n'avait été faite avant celle-ci. Avec cette étude nous savons qu'il existe un rôle non négligeable du cannabis dans la survenue de nombreuses défaillances, et que cela touche un nombre non négligeable de femmes. Ce nombre a cependant besoin d'être réévalué dans des études de plus grandes ampleurs, même si l'on imagine d'ores et déjà que les résultats seront plus élevés.

Un article récent (202) a posé la question d'une recherche systématique de stupéfiants lors de la consultation de grossesse. D'autres auteurs ont récemment suggéré qu'un test de dépistage urinaire, ainsi que le questionnaire systématique de la mère, devraient être mis en œuvre au moment de l'étude de la clarté nucale à la 12^{ème} semaine (203). Se pose alors le problème de la sensibilité du test utilisé, et de sa variation parfois importante, suivant le fournisseur. En effet, un test peu sensible induirait des faux positifs qui incrimineraient à tort certaines femmes. Le préjudice moral pourrait alors être grand, et cela décrédibiliserait ces programmes de détection. D'autre part, dans leurs études, ces auteurs avaient obtenu un haut niveau de participation grâce à l'anonymat qu'ils avaient pu offrir à ces patientes, ce qui ne serait pas le cas dans le cadre d'un dépistage systématique. Le taux de participation serait donc plus bas et on pourrait aisément imaginer qu'il diminuerait surtout chez les patientes directement concernées par ces consommations à risque. Enfin, pour aller plus loin, et comme le souligne Kesmodel U. S. dans son article (202), se pose aussi le problème du choix des substances à dépister.

L'urine semblerait être la matrice la plus appropriée pour le dépistage systématique de substances comme le cannabis, chez les femmes enceintes lors des consultations prénatales. La confirmation des positifs serait faite par CPG-SM.

Pour le dépistage chez les nouveau-nés, les cheveux et le méconium semblent être des matrices de choix, offrant de larges fenêtres de détection, et apportant des informations précieuses sur les profils d'expositions *in utero* de ces enfants, tout en gardant des bons seuils de positivité.

La question de l'hypotrophie induite par le cannabis ne semble pas encore être résolue par les publications existantes sur le sujet, il apparaît pourtant dans cette étude comme le symptôme le plus fréquemment observé (presque la moitié des enfants exposés présentaient une hypotrophie à la naissance). Au-delà de l'idée d'une recherche systématique, tout RCIU constaté pendant la grossesse, ou à la naissance devrait amener les acteurs de santé à se poser la question d'une exposition cannabique.

4. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention (102)

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes régulièrement confrontés aux personnes ayant un problème de consommation de substances psychoactives licites ou illicites (y compris le tabac ou les médicaments détournés de leur usage).auprès des femmes enceintes nous pouvons jouer un rôle important en termes d'éducation pour la santé. Chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes, la consommation de cannabis est devenue un véritable problème de santé. L'aveu de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes n'est pas évident. Leur peur d'être stigmatisées, jugées ou encore étiquetées peut les amener à refuser de se confier et à ne pas accepter notre aide.

Nous sommes pourtant un accès sans contrainte à un professionnel de santé reconnu. De part notre proximité, notre accessibilité et notre disponibilité, nous constituons une porte d'entrée naturelle, proche et identifiée dans le parcours de soins. Toutefois, en Nouvelle-Calédonie, un problème de proximité semble se poser pour les personnes vivant en brousse, dans des zones éloignées de Nouméa où les contacts avec des professionnels de santé sont moins fréquents, et la prévention moins intense.

Il m'a été permis de suivre des consultations d'addictologie au sein du service de prévention en addictologie de Nouméa. Durant ces consultations, le manque d'information et de prévention m'est clairement apparu. Dans les salles d'attente des cabinets médicaux, dans les hôpitaux, de nombreuses affiches « zéro tabac » et « zéro alcool » sont présentes et l'information autour de ces sujets est disponible et accessible pour les femmes enceintes. En ce qui concerne les autres drogues comme le cannabis, les informations sont plus rares. Pourquoi ne pas diffuser, au même titre que pour le tabac et l'alcool durant la grossesse, des dépliants, affiches, voire des spots télévisés de lutte contre la consommation de cannabis pendant la grossesse.

Afin d'augmenter la sensibilisation de nos patientes sur la consommation de cannabis durant la grossesse, nous devons les informer des risques et des conséquences pour elles et leurs enfants. Pour cela, il est nécessaire d'améliorer nos connaissances à ce sujet. Pour ce faire, il existe une nécessité d'effectuer de nouvelles études, sur de plus grands échantillons, en tenant compte de multiples sources de biais, afin d'évaluer plus précisément les effets comportementaux et psychiques sur le fœtus.

La grossesse ou le désir d'une grossesse est un moment privilégié pour amorcer des changements, notamment en ce qui concerne la consommation de substances psychoactives. Il s'agit d'une période propice au sevrage, avec des chances de réussite importantes. Il est donc nécessaire d'expliquer aux patientes l'intérêt d'un arrêt total de la consommation à risque, insistant sur le fait qu'il n'existe pas de quantité sans risque, ni de période de la grossesse où le bébé est protégé.

Conclusion

Le cannabis semble être associé à la survenue d'évènements négatifs :

- durant la grossesse : on retrouve des pathologies placentaires (*placenta prævia*), des anomalies du liquide amniotique (notamment une augmentation des liquides méconiaux), des RCIU, des MFIU, et des naissances prématurées comme nous avons pu l'observer ;
- lors de l'accouchement : avec une augmentation des travaux dystociques, une interférence possible avec les produits anesthésiants ;
- pendant la croissance de l'enfant exposé : on note des altérations cognitives (mnésiques, attentionnelles, des fonctions exécutives) et comportementales (comportements addictifs).

L'importante prévalence de la consommation de cannabis, le manque d'information sur la prévalence de sa consommation chez les femmes enceintes (manque d'études à grande échelle et caractère illicite rendant l'aveu difficile) et l'existence de variables confondantes ne permettant pas d'incriminer avec certitude le cannabis, suggèrent une sous-estimation de cette cause toxique. Nous avons donc entrepris une étude qui nous permettrait d'une part d'obtenir des données sur cette prévalence en Nouvelle-Calédonie car cela n'avait jamais été entrepris, et d'autre part de rapporter les effets néfastes que présentaient les enfants exposés. Le résultat obtenu : 3 % des femmes enceintes positives au cannabis sur un échantillon de 1 137 femmes testées, correspond à la tranche basse donnée par plusieurs observateurs français. Ce résultat est bien un minimum, il est probablement sous-estimé puisque toutes les femmes ne sont pas suivies pour leur grossesse au CHT de Nouvelle-Calédonie.

Les études publiées divergent dans leurs conclusions en raison des différentes échelles de mesure utilisées, des facteurs environnementaux, ou familiaux (violence, consommation de substances par l'entourage, comorbidité psychiatrique) qui peuvent interagir, des populations étudiées et enfin des profils de consommation (la dose, le mode de consommation ou la période de la gestation au moment de la consommation). Cependant, après avoir observé dans cette étude les altérations que présentaient les enfants exposés *in utero* au cannabis, nous avons pu faire le lien avec des observations similaires déjà rapportées, qui corroborent nos résultats. Le rôle du cannabis dans la survenue de ces altérations ne peut être écarté.

Compte tenu de nos résultats et de l'état des connaissances, les effets établis de l'usage régulier de cannabis pendant la grossesse, permettent de recommander l'arrêt immédiat de cette consommation, tout comme celle de l'alcool et du tabac.

Le moment de la grossesse est une période tout à fait privilégiée pour instaurer ou réinstaurer un dialogue entre la femme consommant une substance psychoactive et le monde médical, permettant la mise en place d'une prise en charge médicosociale pour la mère et souvent aussi le père (qui le plus souvent consomme également). Dans un contexte mondial d'ouverture à la consommation du cannabis, avec sa légalisation dans plusieurs états, il me paraît plus que jamais nécessaire d'avertir les futures mères des dangers d'une consommation de cannabis pendant la grossesse.

Bibliographie :

1. Richard D. Le cannabis. Paris: Puf; 2010. 128 p.
2. Costes JM. Cannabis, données essentielles. Saint-Denis-La-Plaine: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2007. 231 p.
3. Fournier G, Beherec O, Bertucelli S, Mathieu JP. A propos des conditions d'échantillonnage pour le dosage du delta-9-tétrahydrocannabinol dans les variétés de chanvre à usage industriel. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2001; 13: 275-81.
4. Ratsch C. The encyclopedia of psychoactive plants: ethnopharmacology and its applications. Inner Traditions; 2005. 942 p.
5. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ - tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172: 737-53.
6. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 42: 115-95.
7. Hermann D, Schneider M. Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18: 4897-905.
8. Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Current Drug Abuse Reviews*. 2012; 5: 32-40.
9. 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. *Journal of Forensic Sciences*. 2010; 55: 1209-17.
10. King LA, Carpentier C, Griffiths P. Cannabis potency in Europe. *Addiction*. 2005; 100: 884-6.
11. Beck F, Lermenier A. Rapport national 2014 (données 2013) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau Reitox. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2014. 166 p.
12. Barguil Y. Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : kava, cannabis et datura. Thèse de doctorat: Sciences de la Vie et de la Santé: Nouvelle-Calédonie: 2011.
13. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Paris: INSERM; 2001. 439 p.
14. Reynaud M. Cannabis et santé : vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge. Paris: Flammarion; 2004. 194 p.
15. Reynaud M. Traité d'addictologie. Paris: Flammarion; 2006. 800 p.
16. Streel E, Costes JM. Le cannabis en questions santé mentale, dépendance, fertilité et autres thèmes reconsidérés. Bruxelles: De Boeck; 2009. 131 p.

17. Tourteau A. Développement de nouveaux ligands sélectifs des récepteurs CB2 et de nouveaux inhibiteurs de la FAAH dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Thèse de doctorat: Chimie pharmaceutique: Lille: 2013.
18. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561-4.
19. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-5.
20. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*. 2002; 54: 161-202.
21. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Molecular Pharmacology*. 2001; 60: 155-63.
22. Grotenhermen F. Cannabis en médecine : un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Indica; 2009. 212 p.
23. Salo OMH, Lahtela-Kakkonen M, Gynther J, Järvinen T, Poso A. Development of a 3D model for the human cannabinoid CB1 receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004; 47: 3048-57.
24. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke CA, Motoshima H, Fox BA, et al. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*. 2000; 289: 739-45.
25. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiology of Disease*. 1998; 5: 417-31.
26. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96: 5780-5.
27. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European journal of biochemistry*. 1995; 232: 54-61.
28. Wagner JA, Járai Z, Bátakai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*. 2001; 423: 203-10.
29. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 1997; 74: 129-80.
30. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; 3: 771-84.
31. Pacher P, Bátakai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*. 2006; 58: 389-462.
32. Howlett AC. Cannabinoid receptor signaling. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005; 168: 53-79.

33. Montero C, Campillo NE, Goya P, Páez JA. Homology models of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. A docking analysis study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2005; 40: 75-83.
34. Klein TW, Newton CA, Friedman H. Cannabinoids and the immune system. *Journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2001; 6: 95-101.
35. Glass M, Northup JK. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Molecular Pharmacology*. 1999; 56: 1362-9.
36. Bayewitch M, Avidor-Reiss T, Levy R, Barg J, Mechoulam R, Vogel Z. The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling. *FEBS letters*. 1995; 375: 143-7.
37. Bouaboula M, Perrachon S, Milligan L, Canat X, Rinaldi-Carmona M, Portier M, et al. A selective inverse agonist for central cannabinoid receptor inhibits mitogen-activated protein kinase activation stimulated by insulin or insulin-like growth factor. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272: 22330-9.
38. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946-9.
39. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*. 1995; 50: 83-90.
40. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*. 1996; 384: 83-7.
41. Lichtman AH, Hawkins EG, Griffin G, Cravatt BF. Pharmacological activity of fatty acid amides is regulated, but not mediated, by fatty acid amide hydrolase *in vivo*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002; 302: 73-9.
42. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; 99: 10819-24.
43. Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends in Molecular Medicine*. 2012; 18: 615-25.
44. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 1964; 86: 1646-7.
45. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier; 2010. 1335 p.
46. Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology*. 1981; 74: 208-12.

47. Arvers P. Le cannabis [Internet]. Grenoble; 2008 [site consulté le 15 décembre 2014]. Disponible sur: http://p.arvers.free.fr/forum/IMG/pdf/Formation_Cannabis.pdf
48. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1980; 28: 409-16.
49. Johansson E, Halldin MM, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1989; 37: 273-7.
50. Garrett ER. Pharmacokinetics and disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Advances in the Biosciences*. 1979; 22-23: 105-21.
51. NarcoCheck™. Test THC (cannabis) [Internet]. NarcoCheck; 2005 [site consulté le 21 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.narcocheck.com/fr/tests-urinaires-drogue/test-thc-cannabis.html>
52. Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate I: the effect of different preparation methods on tetrahydrocannabinol levels. *Inhalation Toxicology*. 2008; 20: 801-4.
53. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *British Journal of Pharmacology*. 2002; 135: 564-78.
54. French ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters*. 1997; 226: 159-62.
55. Gardner EL. Cannabinoid interaction with brain reward systems. *Marihuana and Medicine*. Humana Press; 1999. p. 187-205.
56. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in Neurosciences*. 1999; 22: 521-7.
57. Sterne J, Ducastaing C. Arteritis caused by *Cannabis indica*. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1960; 53: 143-7.
58. Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, et al. Cannabis arteritis revisited ten new case reports. *Angiology*. 2001; 52: 1-5.
59. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 2000; 95: 1669-77.
60. Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 1997; 112: 319-26.
61. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998; 157: 928-37.

62. Alauzen A, Balmes JL, Chanal C, Clauzel AM, Fortain O, Galland P, et al. Référentiel cannabis et périnatalité. Réseau prénatal Naître en Languedoc Roussillon; 2009. 8 p.
63. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *American Association for Cancer*. 1999; 8: 1071-8.
64. Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Research*. 2004; 64: 4049-54.
65. Patissier C, Akdhar M, Manin C, Rosellini D, Tambat A, Tiprez C, et al. À propos de 8 cas d'intoxication accidentelle au cannabis chez des nourrissons. *Archives de Pédiatrie*. 2015; 22: 43-6.
66. Pettinger G, Duggan MB, Forrest ARW. Black stuff and babies, accidental ingestion of cannabis resin. *Medicine, Science and the Law*. 1988; 28: 310-1.
67. Macnab A, Anderson E, Susak L. Ingestion of cannabis: a cause of coma in children. *Pediatric Emergency Care*. 1989; 5: 238-9.
68. Molly C, Mory O, Basset T, Patural H. Intoxication aiguë par cannabis chez un nourrisson de 10 mois. *Archives de Pédiatrie*. 2012; 19: 729-32.
69. Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L, Tamarkin NR, Cardon PV. Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1972; 13: 671-84.
70. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *The New England Journal of Medicine*. 1974; 291: 65-7.
71. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001; 103: 2805-9.
72. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral Δ9-tetrahydrocannabinol in healthy young men. *New England Journal of Medicine*. 1973; 289: 336-41.
73. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *The American Review of Respiratory Disease*. 1974; 109: 420-8.
74. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2001; 7: 43-61.
75. Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiology & Behavior*. 1998; 65: 343-6.
76. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marihuana. *Annals of Internal Medicine*. 1971; 75: 571-3.
77. Bro P, Schou J, Topp G. Letter: Cannabis poisoning with analytical verification. *The New England Journal of Medicine*. 1975; 293: 1049-50.

78. Walter FG, Bey TA, Ruschke DS, Benowitz NL. Marijuana and hyperthermia. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*. 1996; 34: 217-21.
79. Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983; 71: 389-93.
80. Llamas R, Hart DR, Schneider NS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marihuana. *Chest*. 1978; 73: 871-2.
81. Palazzolo J, Roure L. Le cannabis : du plaisir au risque : tout comprendre pour mieux prendre en charge. Paris: Med-Line; 2005. 219 p.
82. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006; 39: 421-9.
83. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation*. 2009; 18: 626-32.
84. Santé Canada. Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes. Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme; 2013 p. 167.
85. González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2005; 81: 300-18.
86. Sim LJ, Hampson RE, Deadwyler SA, Childers SR. Effects of chronic treatment with delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid-stimulated [35S]GTPgammaS autoradiography in rat brain. *The Journal of neuroscience*. 1997; 16: 8057-66.
87. Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976; 282: 221-39.
88. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *The New England Journal of Medicine*. 1988; 318: 347-51.
89. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 939: 413-5.
90. Feldman AL, Sullivan JT, Passero MA, Lewis DC. Pneumothorax in polysubstance-abusing marijuana and tobacco smokers: three cases. *Journal of Substance Abuse*. 1993; 5: 183-6.
91. Miller WE, Spiekerman RE, Hepper NG. Pneumomediastinum resulting from performing Valsalva maneuvers during marihuana smoking. *Chest*. 1972; 62: 233-4.
92. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 2000; 55: 340-2.
93. Allen JH, Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004; 53: 1566-70.

94. Alaniz VI, Liss J, Metz TD, Stickrath E. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a cause of refractory nausea and vomiting in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 03/2015; DOI: 10.1097/AOG.0000000000000595
95. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15: 1264-6.
96. Smith MS, Yamamoto Y, Newton C, Friedman H, Klein T. Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with *Legionella pneumophila*. *Society for Experimental Biology and Medicine*. 1997; 214: 69-75.
97. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RI, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 139: 258-66.
98. Cottrell JC, Seung SS, Vogel WH. Toxic effects of marihuana tar on mouse skin. *Archives of environmental health*. 1973; 26: 277-8
99. Matthias P, Tashkin DP, Marques-Magallanes JA, Wilkins JN, Simmons MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and delta9-THC in the lung during smoking. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1997; 58: 1145-50.
100. Carriot F, Sasco AJ. Cannabis and cancer. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2000; 48: 473-83.
101. Encha-Razavi F, Escudier E. Unité foeto-placentaire (Cours + QCM). 1ère édition. Paris: Elsevier Masson; 2012. 164 p.
102. Lacharme C. Cannabis et grossesse. Thèse d'exercice: Pharmacie: Grenoble: 2011.
103. Encha-Razavi F, Escudier E. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein organogénèse et tératogénèse. Paris: Elsevier Masson; 2012. 192 p.
104. Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1978; 207: 611-7.
105. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *The New England Journal of Medicine*. 1974; 290: 872-4.
106. Harclerode J. Endocrine effects of marijuana in the male: preclinical studies. *NIDA research monograph*. 1984; 44: 46-64.
107. Lewis SEM, Rapino C, Di Tommaso M, Pucci M, Battista N, Paro R, et al. Differences in the endocannabinoid system of sperm from fertile and infertile men. *Plos One*. 2012; 7: e47704.
108. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocrine Reviews*. 2006; 27: 427-48.
109. El-Talatini MR, Taylor AH, Elson JC, Brown L, Davidson AC, Konje JC. Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary. *Plos One*. 2009; 4: e4579.

110. Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J, Skupny AS, Lex BW, Griffin M. Marijuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1986; 237: 862-6.
111. Wenger T, Ledent C, Csernus V, Gerendai I. The central cannabinoid receptor inactivation suppresses endocrine reproductive functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001; 284: 363-8.
112. Joguet N. Développement placentaire - Cours Maïeutique - UE8 - UE11. [Internet]. 2011 [site consulté le 11 février 2015]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/collections/2918858/Cours-Maieutique-P1-03-2011-UE8-UE11-Dr-G-JOQUET>
113. Nessmann C, Larroche JC. Atlas de pathologie placentaire. Paris: Masson; 2001. 168 p.
114. Evain-Brion D, Malassiné A. Le placenta humain. Cachan: Lavoisier; 2010. 224 p.
115. Rosenzweig-Levy R, Rivière M, Bargy F. UE spécifique maïeutique. Bruxelles: De Boeck; 2014. 360 p.
116. Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. The relationship of umbilical glucose uptake to uterine blood flow. *Journal of Developmental Physiology*. 1985; 7: 313-9.
117. Prabhu N, Smith N, Campbell D, Craig LC, Seaton A, Helms PJ, et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. *Thorax*. 2010; 65: 235-40.
118. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013; 208: 301.e1-6.
119. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011; 25: 491-507.
120. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; 43: 487-514.
121. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995; 28: 235-69.
122. Hill MD, Abramson FP. The significance of plasma protein binding on the fetal/maternal distribution of drugs at steady-state. *Clinical Pharmacokinetics*. 1988; 14: 156-70.
123. Meigs RA, Ryan KJ. Cytochrome P-450 and steroid biosynthesis in the human placenta. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 1968; 165: 476-82.
124. Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, et al. UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochemical Pharmacology*. 2002; 63: 409-19.
125. Pacifici GM, Rane A. Glutathione S-epoxidettransferase in the human placenta at different stages of pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. 1981; 9: 472-5.

126. Pacifici GM, Rane A. Epoxide hydrolase in human placenta at different stages of pregnancy. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*. 1983; 6: 83-93.
127. Aherne W, Dunnill MS. Quantitative aspects of placental structure. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1966; 91: 123-39.
128. Reynolds F, Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. 1989; 11: 389-449.
129. Van Patot MC, Valdez M, Becky V, Cindrova-Davies T, Johns J, Zwerdling L, et al. Impact of pregnancy at high altitude on placental morphology in non-native women with and without preeclampsia. *Placenta*. 2009; 30: 523-8.
130. Wehby GL, Prater K, McCarthy AM, Castilla EE, Murray JC. The Impact of maternal smoking during pregnancy on early child neurodevelopment. *Journal of human capital*. 2011; 5: 207-54.
131. Sastry BVR. Placental Toxicology. CRC Press; 1995. 304 p.
132. Benowitz NL, Jacob P, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1982; 221: 368-72.
133. OMS. Rapport sur la santé dans le monde, pour un réel changement. 1999. 148 p.
134. Williams DE, Shigenaga MK, Castagnoli N. The role of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenase in the metabolism of (S)-nicotine by rabbit lung. *The Biological Fate of Chemicals*. 1990; 18: 418-28.
135. Kreuzer F, Hoofd L. Facilitated diffusion of oxygen and carbon dioxide. In: Handbook of physiology, The respiratory system, Gas exchange. Comprehensive Physiology. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
136. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Human Development*. 2007; 83: 699-706.
137. Idänpään-Heikkilä J, Fritchie GE, Englert LF, Ho BT, Mclsaac WM. Placental transfer of tritiated-1-delta-9-tetrahydrocannabinol. *The New England Journal of Medicine*. 1969; 281: 330.
138. Vardaris RM, Weisz DJ, Fazel A, Rawitch AB. Chronic administration of delta-9-tetrahydrocannabinol to pregnant rats: studies of pup behavior and placental transfer. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1976; 4: 249-54.
139. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; 42: 327-60.
140. Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T. Plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats. *Life Sciences*. 1989; 44: 697-701.

141. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 320: 762-8.
142. Park B, Gibbons HM, Mitchell MD, Glass M. Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta*. 2003; 24: 990-5.
143. Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. 2004; 70: 189-97.
144. Kenney SP, Kekuda R, Prasad PD, Leibach FH, Devoe LD, Ganapathy V. Cannabinoid receptors and their role in the regulation of the serotonin transporter in human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999; 181: 491-7.
145. Chatenoud L, Bach JF. Immunologie. 5ème édition. Paris: Flammarion; 2008. 400 p.
146. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2000; 13: 343-56.
147. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatric Research*. 1993; 34: 439-42.
148. Lacroix MC, Guibourdenche J, Fournier T, Laurendeau I, Igout A, Goffin V, et al. Stimulation of human trophoblast invasion by placental growth hormone. *Endocrinology*. 2005; 146: 2434-44.
149. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997; 177: 1526-34.
150. Mahieu-Caputo D, Sentilhes L, Popovic I, Marpeau L, Descamps P, Madelenat P. Physiologie du liquide amniotique. *EMC - Obstétrique*. 2008; 3: 1-6.
151. Sentilhes L, Faury M-N, Mahieu-Caputo D. Chapitre 2 - Régulation du liquide amniotique. *Traité d'obstétrique*. Paris: Elsevier Masson; 2010. p. 14-8.
152. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner R, Stubblefield PC, Ryan KJ. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *American Journal of Public Health*. 1983; 73: 1161-4.
153. Fried PA, O'Connell CM. A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth. *Neurotoxicology and Teratology*. 1987; 9: 79-85.
154. Tennes K, Blackard C. Maternal alcohol consumption, birth weight, and minor physical anomalies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980; 138: 774-80.
155. Day N, Sambamoorthi U, Taylor P, Richardson G, Robles N, Jhon Y, et al. Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicology and Teratology*. 1991; 13: 329-34.

156. Astley SJ, Clarren SK, Little RE, Sampson PD, Daling JR. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol, and/or cocaine. *Pediatrics*. 1992; 89: 67-77.
157. Cornelius MD, Taylor PM, Geva D, Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics*. 1995; 95: 738-43.
158. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology*. 1994; 50: 44-53.
159. Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *La Revue Sage-Femme*. 2006; 5: 95-103.
160. El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009; 48: 1173-81.
161. Delcroix M, Gomez C. Grossesse et tabac; évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré: résultats de 13 330 mesures lors de l'accouchement. *La Revue Sage-Femme*. 2006; 5: 119-24.
162. Hingson R, Alpert JJ, Day N, Dooling E, Kayne H, Morelock S, et al. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. *Pediatrics*. 1982; 70: 539-46.
163. O'Connell CM, Fried PA. An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. 1984; 6: 345-50.
164. Qazi H, Mariano E, Milman D, Beller E, Crombleholme W. Abnormalities in offspring associated with prenatal marihuana exposure. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*. 1985; 8: 141-8.
165. Hatch EE, Bracken MB. Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124: 986-93.
166. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *European Journal of Pediatrics*. 1999; 158: 488-92.
167. Witter F, Niebyl J. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *American journal of perinatology*. 1990; 7: 36-8.
168. Asch RH, Smith CG. Effects of delta 9-THC, the principal psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1986; 31: 1071-81.
169. Cozens D, Nahas G, Harvey D, Hardy N, Wolff E. Fetotoxicity of cannabis extracts. *Bulletin De l'Académie Nationale De Médecine*. 1980; 164: 276-81.
170. Fried PA. Marihuana use by pregnant women: neurobehavioral effects in neonates. *Drug and Alcohol Dependence*. 1980; 6: 415-24.

171. Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, Taylor BJ, Stewart AW. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. *Acta Paediatrica*. 2001; 90: 57-60.
172. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001; 155: 765-70.
173. Bouyeure MA. Cannabis et grossesse. Thèse d'exercice: Pharmacie: Rouen: 2013.
174. 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* [Internet]. 2014 [site consulté le 15 avril 2015]. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700614002024>
175. La Rédaction Prescrire. Cannabis et grossesse: syndromes de sevrage à la naissance et doutes sur des effets à long terme. *Prescrire*. 2011; 31: 509-13.
176. Dahl RE, Scher MS, Williamson DE, Robles N, Day N. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1995; 149: 145-50.
177. Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicology and Teratology*. 1999; 21: 109-18.
178. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology*. 2001; 23: 1-11.
179. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*. 2012; 34: 161-7.
180. Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*. 2006; 101: 1313-22.
181. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*. 2004; 26: 521-32.
182. Fried PA, Watkinson B. Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*. 2001; 23: 421-30.
183. Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicology and Teratology*. 2005; 27: 221-9.
184. Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicology and Teratology*. 2011; 33: 129-36.
185. Beck F, Legleye S, Michel C, Spilka S, Laumond S, Karila L, et al. Usages de drogues à l'adolescence en Nouvelle-Calédonie. *Alcoolologie et Addictologie*. 2008; 30: 355-65.

186. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2007. 875 p.
187. Lamy S, Thibaut F. État des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. *L'Encéphale*. 2010; 36: 33-8.
188. Chassevent-Pajot A, Guillou-Landréat M, Grall-Bronnec M, Wainstein L, Philippe H-J, Lombrail P, et al. Étude de prévalence des conduites addictives chez les femmes enceintes dans une maternité universitaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011; 40: 237-45.
189. Cirimele V, Sachs H, Kintz P, Mangin P. Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabinol, and cannabidiol. *Journal of Analytical Toxicology*. 1996; 20: 13-6.
190. Klein J, Karaskov T, Koren G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse-the Canadian experience. *Forensic Science International*. 2000; 107: 281-8.
191. Meatherall RC, Warren RJ. High urinary cannabinoids from a hashish body packer. *Journal of Analytical Toxicology*. 1993; 17: 439-40.
192. Wilson JF, Smith BL. Evaluation of detection techniques and laboratory proficiency in testing for drugs of abuse in urine: an external quality assessment scheme using clinically realistic urine samples. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1999; 36: 592-600.
193. Kanter SL, Hollister LE, Musumeci M. Marijuana metabolites in urine of man. Identification of marijuana use by detection of delta 9-tetrahydrocannabinol-11-oic acid using thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography*. 1982; 234: 201-8.
194. Bourquin D, Brenneisen R. Confirmation of cannabis abuse by the determination of 11-nor-delta 9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Journal of Chromatography*. 1987; 414: 187-91.
195. Langen MC, de Bijl GA, Egberts AC. Automated extraction of 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid from urine samples using the ASPEC XL solid-phase extraction system. *Journal of Analytical Toxicology*. 2000; 24: 433-7.
196. Barnett G, Licko V, Thompson T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology*. 1985; 85: 51-6.
197. Harder S, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 35: 155-9.
198. Laverdière F., Holstein A., Thiebaut L., Mallee R., Gravejat G., Desclozeaux B. Dossier Couplage. Saint-Etienne: Ecole des Mines; 1999. 51 p.
199. Tenorio GM, Nazvi M, Bickers GH, Hubbard RH. Intrauterine stroke and maternal polydrug abuse. Case report. *Clinical Pediatrics*. 1988; 27: 565-7.

200. Miller RI, Clarren SK. Long-term developmental outcomes in patients with deformational plagiocephaly. *Pediatrics*. 2000; 105: e26.
201. Kordestani RK, Patel S, Bard DE, Gurwitch R, Panchal J. Neurodevelopmental delays in children with deformational plagiocephaly. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 117: 207-20.
202. Kesmodel US. What is substance abuse? And should we screen all pregnant women for substance abuse? *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. 2015; 94: 451-2.
203. Rausgaard NLK, Ibsen IO, Jørgensen JS, Lamont RF, Ravn P. Prevalence of substance abuse in pregnancy among Danish women. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. 2015; 94: 215-9.

RESUME

Le cannabis est le produit illicite le plus consommé en France. Sa consommation et sa concentration en THC sont croissantes. Le THC et ses métabolites passent la barrière placentaire pour se retrouver dans le compartiment fœtal à des concentrations parfois supérieures à celles retrouvées dans le sang de la mère. De plus, le THC s'accumule dans le lait maternel. Parmi la population générale, les femmes enceintes représentent un pourcentage non négligeable de consommatrices. En France, on estime que 3 à 10 % des femmes enceintes consomment du cannabis. Dans cette étude menée au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie, il s'agit d'appréhender en Nouvelle-Calédonie, pays producteur et de forte consommation de cannabis, la prévalence des mères consommatrices. D'autre part nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive sur les femmes enceintes consommant du cannabis et les enfants exposés *in utero*, afin d'évaluer les effets de cette consommation sur la gestation (mort fœtale *in utero*, prématurité, oligoamnios, etc.), le développement embryonnaire et fœtal (retard de croissance intra-utérin, plagiocéphalie, etc.), ainsi que sur la croissance et les acquisitions de l'enfant (présence de symptômes évoquant un syndrome de sevrage à la naissance, troubles de la réponse visuelle, diminution de certaines performances, asymétrie fonctionnelle, hémiparésie, ralentissement, diminution de la motricité globale). Les résultats de cette étude permettent d'établir que naissent une centaine d'enfants consommateurs de cannabis *in utero*, chaque année en Nouvelle-Calédonie. L'importante prévalence de la consommation de cannabis et le manque d'information sur la prévalence de sa consommation chez les femmes enceintes (manque d'études à grande échelle et caractère illicite rendant l'aveu difficile), ainsi que l'existence de variables confondantes ne permettant pas d'incriminer avec certitude le cannabis, suggèrent toutefois une sous-estimation de cette cause toxique.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

| | | |
|-----------|--------------------|------------|
| Cannabis | Nouvelle-Calédonie | Fœtus |
| Grossesse | THC | Prévalence |

JURY

Président : Mr Edmond CREPPY, PU
Juges : Mr Yann BARGUIL, PH
Mr Eric ROUSSEAU, PH

Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex