

CANNABIS

DEFINITION

Le cannabis ou chanvre est une plante de la famille des cannabinaées, ordre des Urticales. Autrefois utilisé en thérapeutique comme antalgique ou pour lutter contre l'insomnie, son usage est actuellement illicite en France.

En pratique, il est surtout utilisé de manière « festive » pour ses propriétés psychoactives. A partir de deux variétés : *cannabis sativa sativa* et *cannabis sativa indica* (chanvre indien), plusieurs préparations sont proposées.

– L'herbe (marijuana, foin, kif, ganja...) se présente sous la forme d'une poudre préparée à partir de feuilles séchées et de sommités fleuries. Selon la préparation, elle peut être fumée à l'état pur dans une pipe de type narguilé ou mélangée à du tabac (joint ou pétard).

– Le Haschich (hasch ou shit) est une poudre jaunâtre ou brunâtre, préparée par battage et tamisage des feuilles et des sommités fleuries, puis compressée sous forme de « barrettes » (ou « savonnettes »). Cette résine est généralement consommée mélangée avec du tabac et fumée ou, plus rarement, incorporée dans des pâtisseries.

– L'huile : elle provient de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90 °C, ensuite exposée au soleil pour évaporer l'alcool. Elle se présente sous la forme d'un liquide visqueux et est généralement mélangée à des pâtisseries, souvent au chocolat.

Les deux principaux principes actifs de ces préparations sont le delta-9 tétrahydrocannabinol (9-THC, le plus psychoactif) et le 11-hydroxy delta-9 tétrahydrocannabinol.

Synonymes : chanvre indien, marijuana, hash, shit, herbe, joint, pétard...

METABOLISME

Absorption après inhalation	Environ 18 % du THC passent dans le sang
Pic plasmatique	7 à 8 minutes
Cmax	50 à 200 ng/ml
Métabolisme du 9-THC	Hépatique, par oxydation et glucuroconjugaison.
Elimination	Urinaire, principalement du THC-COOH (acide 11-nor-delta-9-tétrahydrocannabinol-carboxylique), et en partie biliaire
½ vie d'élimination	Environ 8 jours

BIOPATHOLOGIE

■ CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION

Le cannabis est principalement fumé ou ingéré, le plus souvent de manière isolée, voire répétée, mais sans véritable dépendance (soirées raves, entre amis...). Les véritables toxicomanies au cannabis, au cours desquelles toute la personnalité de l'individu s'organise autour de la prise de cannabis, sont rares (5 à 10 % des consommateurs). En dépit d'un usage largement répandu (selon les sources, le nombre d'utilisateurs varie de 1 à 5 millions en France), peu d'accidents graves sont survenus car la toxicité aiguë du cannabis est limitée.

Toutefois, dans le cadre de la sécurité routière, il constitue un véritable problème puisqu'il serait retrouvé dans le sang de 8 à 15 % des conducteurs impliqués dans des accidents de la circulation (20 % chez les moins de 30 ans), associé ou non à de l'alcool. La législation sur la sécurité routière institue un dépistage systématique du cannabis chez les conducteurs impliqués dans des accidents mortels.

■ PHARMACOLOGIE

Les cibles cellulaires du cannabis sont les récepteurs CB1 et CB2.

Le récepteur CB1, membranaire, est principalement localisé au niveau du cervelet, de l'hippocampe et du cortex frontal ; il est aussi retrouvé en petites quantités au niveau de l'utérus, des gonades, de la rate et du cœur. Le récepteur CB2, également membranaire, est surtout présent au niveau des cellules sanguines, expliquant l'effet du cannabis sur l'immunité cellulaire. La liaison des cannabinoïdes sur leurs récepteurs entraîne une action sur les canaux ioniques calciques et potassiques, qui se traduit par une diminution de la libération synaptique des neurotransmetteurs et une inhibition de l'excitabilité neuronale.

Les effets recherchés par les utilisateurs varient selon la dose utilisée et la répétition de ces doses. D'une manière générale, « l'ivresse cannabique » entraînée par le 9THC à dose > 25 mg comporte un sentiment de joie, de bonheur, de bien-être physique, une excitation et une dissociation d'idées, une désorientation temporo-spatiale, une augmentation du désir sexuel et des sensations ressenties et globalement, un développement dans un sens agréable des perceptions sensorielles.

■ TOXICITE

Le cannabis a des effets cardiovasculaires de type tachycardie, hypotension orthostatique, des effets digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, à forte dose) et des effets délétères sur les fonctions de reproduction et sur le système immunitaire. Ce sont toutefois les effets psychiques qui dominent, pouvant avoir des conséquences dramatiques,

notamment chez les conducteurs de véhicules ou dans de nombreuses circonstances de la vie quotidienne. En effet, le cannabis a une toxicité neuro-comportementale importante entraînant une modification de la perception du temps et des distances, des perturbations de la vision, des troubles thymiques avec euphorie, dépersonnalisation et disparition des inhibitions ou encore des perturbations de la mémoire à court terme. Une tolérance s'installe chez les fumeurs réguliers. Si la dépendance physique semble faible, une dépendance psychologique survient de manière plus nette entraînant une compulsion de la répétition des prises.

La dose létale n'est pas connue chez l'homme.

recommandé par l'Union européenne est de 50 ng/ml. NB : Toute technique de dépistage positive doit être confirmée par une méthode de confirmation, effectuée sur le sang. En effet, il existe un risque de réaction croisée avec des substances apparentées (ou non), pouvant entraîner de faux-positifs.

Méthode de confirmation spécifique : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (méthode de référence).

INDICATIONS DU DOSAGE

- Dépistage de cannabis proposé chez les conducteurs impliqués dans un accident corporel et obligatoire chez ceux impliqués dans un accident mortel.
- Circonstances à caractère médico-légal (dysfonctionnements comportementaux à l'origine de délits).
- Dépistage des toxicomanies en entreprise, notamment pour des postes considérés à risque (conduite d'engins, postes de réparation ou de maintenance requérant une parfaite maîtrise du comportement sous peine de mettre la vie d'autrui en danger).
- Dopage : en raison de ses effets sédatifs (utilisés par les athlètes pour favoriser le repos avant les compétitions) et de ses propriétés anxiolytiques très recherchées lors de la pratique de sports d'adresse (équitation, tir...).
- Suivi des patients héroïnomanes sous traitement substitutif par buprénorphine ou méthadone. C'est surtout lors du suivi des patients sous méthadone que la recherche de cannabinoïdes est régulièrement pratiquée dans les urines en raison des interactions pharmacologiques possibles et dans le cadre de la prise en charge globale de ces patients.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Si possible, indication de la recherche, prise concomitante de médicaments ou autres psychotropes.

METHODES DE DOSAGE

Dépistage dans les urines : méthodes immunochimiques (FPIA et EMIT sont les plus souvent utilisées). La limite de sensibilité de ces techniques varie de 20 à 100 ng/ml de THC-COOH. Le seuil de positivité

VALEURS DE REFERENCE

Dépistage négatif en l'absence de prise de cannabis (seuil de sensibilité technique de dépistage EMIT : 50 ng/ml).

INTERPRETATION

Le produit recherché dans les urines est le THC-COOH (acide 11-nor-delta-9-tétrahydrocannabinol-carboxylique). Le seuil de 50 ng/ml, recommandé par l'Union européenne pour les techniques de dépistage de cannabis dans les urines, permet d'éliminer les fumeurs passifs (concentrations urinaires maximales toujours < 10 ng/ml). L'interprétation peut parfois être difficile lors de l'emploi de techniques dont le seuil de positivité est différent. Chez les fumeurs occasionnels (1 à 2 fois par semaine), le THC-COOH est en moyenne détecté dans les urines pendant 7 jours. Chez les fumeurs réguliers (5 à 6 «cigarettes»/jour), il peut l'être pendant 15 à 30 jours.

Attention aux risques importants de falsification des urines par les toxicomanes. Cette falsification peut être réalisée *in vivo* ou *in vitro* et vise à diminuer la concentration réelle de cannabis. *In vivo*, les principales méthodes employées sont l'ingestion de liquide en très grande quantité ou la prise de diurétiques avant la miction (effet de «flushing»), ou encore la prise d'ibuprofène, d'aspirine, de métronidazole ou de vitamine B2. *In vitro*, l'ajout dans les urines de divers produits peut perturber les analyses, y compris en CPG--SM. Ce sont les produits alcalins (soude, potasse...), les acides faibles (jus de citron, vitamine C, vinaigre...), les oxydants (eau de javel, eau oxygénée...), les détergents, les savons liquides, le sel de table, le chlorure de benzalkonium, le glutaraldéhyde...

L'examen de l'urine avant analyse (aspect, couleur, température, pH, densité, osmolalité, turbidité, odeur) permet d'éviter quelques pièges.

Dans le sang, une concentration > 1 ng/ml est considérée comme significative, c'est-à-dire pouvant expliquer l'existence de perturbations psychiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Mura P., Lafargue P., Cannabis. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.

- Mura P., La recherche et le dosage des cannabinoïdes : pourquoi et comment ? Revue française des laboratoires 2000 ; 322 : 35-40.
 - Mura P., Piriou A., Cannabis. In : Toxicologie et pharmacologie médico-légales, coordinateur P. Kintz, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris 1998 : 543-554.
 - Mura P., Piriou A., Le Cannabis. In : Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile, coordinateur Patrick Mura, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris 1999 : 59-74.
 - Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ; 70(4) : 431-450.
-