UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2009 **N° 61**

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Stéphanie LE GUENNEC

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2009

Dépistage du cannabis

par méthode salivaire sur les routes

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Catherine GANIERE, Maître de conférences de Toxicologie

Mme Marie GENARD, Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

Introduction……..…5

1ère partie : Le cannabis

I. La plante 8

A. Historique de l'utilisation du cannabis 8

B. Description..... 9

C. Formes d'utilisation..... 11

D. Composition chimique 14

II. Cinétique et métabolisme du cannabis.....16

A. Résorption 16

B. Distribution..... 17

C. Métabolisation 18

D. Elimination..... 20

III. Mécanisme d'action et effets comportementaux 22

A. Mécanisme d'action 22

1. Les récepteurs aux cannabinoïdes..... 22

2. Mécanismes effecteurs de la transduction du signal 23

B. Effets comportementaux 25

1. Actions sur le psychisme..... 25

2. Principaux effets somatiques..... 27

2.1 Effets généraux..... 27

2.2 Effets sur la conduite..... 28

3. Dépendance 30

3.1 La dépendance physique 30

3.2 La dépendance psychique..... 30

4. Le cannabis et autres toxicomanies..... 31

4. 1 Cannabis et tabac..... 31

4. 2 Cannabis et alcool 31

4. 3 Cannabis et héroïne 31

I. Aspect législatif en France.....33

A. Textes de lois..... 33

B. Peines encourues 34
II. Protocole mis en place par les forces de l'ordre sur la route ..36
A. Stupéfiants recherchés 36
B. Analyse comportementale du conducteur 38
1. Système DRE 38
2. En France 39
C. Prélèvement et dépistage 39
1. Dans l'urine 40
2. Dans La salive 44
1. Dans Le sang 48
2. Dans La sueur (7) 48
3. Dans Les cheveux 49
III. Dépistage de confirmation et analyse quantitative 50
C. Conditions d'utilisation 50
D. Méthodes de dosage 50
E. Valeurs seuils 51
F. Origine et composition 54
G. Passage du cannabis du sang à la salive 55
H. Différentes méthodes de collection de la salive 56
A. Présentation du Kit (35) 58
B. Mode d'utilisation 59
1. Collection de l'échantillon : 59
2. Evacuation du collecteur et utilisation de la solution tampon : 60
3. Le dispositif d'incubation : 60
4. Lecture du test 61
C. Valeurs seuils (37) 62
I. Avantages du « Rapid Stat » 63
J. Limites et inconvénients du test : 63
K. Quelques chiffres sur les dépistages effectués au CHU de Nantes : 64
III. Comparaison des différentes méthodes de dépistage. 65
1. P. MURA, A. PIRIOU 68
2. CONSTENTIN.J 68
3. Wikipedia 68
4. DIDIER POL 68

5. P. MURA, B. BRUNET, Y. PAPET, T. HAUET 68
6. Wikipedia 68
7. P. MURA, A. PIRIOU 68
8. LEMBERGER, AXELROD, KOPIN 68
9. HUESTIS, SAMPSON, HOLICKY, HENNINGFIELD, CONE 69
10. J.P GOULLE, E. SAUSSEREAU, C. LACROIX 69
11. MU ZHUANG KIRBY HAMPSON 69
12. MACKIE, LAY, WESTENBROECK, MITCHELL 69
13. BOUALALA POINOT CHAZEL BOURRIE 69
14. GIFFORD BRUNEUS GATLEY LAN MAKRIYANNIS 69
15. CHAMAYOU J. 69
16. DENICKER, COLONNA, LOO, PETIT 69
17. INSERM 69
18. AUDITION DE P. MURA LE 12 FEVRIER 2003 70
19. B. BRUNET, C. DOUCET, N. VENISSE, T. HAUET, W. HEBRARD, Y. PAPET, G. MAUCO, P. MURA 70
20. H. DELACOUR, A. SERVONNET, V. GARDET 70
21. MILDT, CFES 70
22. A. VERSTRAETE, M. DEVEAUX, I. MOREL 70
23. Les stupéfiants et la conduite 70
24. BULLETIN OFFICIEL DU MINISTERE DE LA JUSTICE 70
25. F. FACY, M-B. BIECHELER-FRETEL 70
26. CENTRE DE GESTION DE LA FONCTION PUBLIQUE 70
27. www.studyrama.com/avt.php 71
28. http:// www.securiteroutiere.gouv.fr 71
29. J. SIMONIN, G. SALQUEBRE, V. CIRIMELE, P. KINTZ 71
30. LABORATOIRE PASTEUR CERBA 71
31. CENTRE CANADIEN DE LUTTE CONTRE L'ALCOOLISME ET LES TOXICOMANIES (CCLAT) 71
32. J-P. ANGER, M. DEVEAUX, G. PEPIN, P. MURA, A. VERSTRAETE, P. KINTZ 71
33. VICTORIAN INSTITUTE OF FORENSIC MEDICINE AND DEPARTMENT OF FORENSIC MEDECINE, MONASH UNIVERSITY 71
34. TOLI 71
35. P. AUGIS 71

36. M. HUESTIS, E. CONE..... 72
37. R. C. WONG, M. TRAN, J.K. TUNG..... 72
38. L. C. MARTENS..... 72
39. INTRODUCTION AND REVIEW OF COLLECTION TECHNIQUES AND APPLICATIONS OF DRUG TESTING OF ORAL FLUID..... 72
40. A. VERSTRAETE, E. RAES..... 72
41. D.J. CROUCH..... 72

Conclusion

…..……...……. 66

Bibliographie……...…… 67

Index des figures……72

Index des tableaux……..……73

Index des annexes……. 74

Introduction

« Janvier 1999, en province, un véhicule traverse le parapet d'un pont, en pleine ligne droite et s'écrase en contrebas. Le véhicule s'enflamme et on dénombre cinq morts : il s'agit de cinq jeunes ayant entre 20 et 25 ans. L'analyse de sang du conducteur indique la présence d'alcool et de … cannabis. Il avait bu et fumé deux heures avant l'accident. »(1)

Le cannabis est le stupéfiant de très loin le plus utilisé en Europe. Sa consommation a véritablement augmenté dans les années 90. En effet, l'Observatoire Français des Toxicomanies (O.F.D.T.) estime qu'entre 1992 et 1997 le nombre d'usagers a augmenté de 500 000.

De plus, il a observé une hausse d'utilisation de marijuana de 22,16% chez les jeunes de moins de 16 ans entre 1996 et 1997. (1)

Au vu de ces chiffres donnant le vertige, nous sommes face à un véritable problème de société. En effet il a été observé depuis une quarantaine d'années un accroissement régulier de l'usage « récréatif » du cannabis dans la population française, avec des âges d'initiation de plus en plus précoces. L'O.F.D.T. déclare qu'à l'âge de 17 ans près de 60% des garçons disent « avoir expérimenté » le cannabis, alors que 15% d'entre eux en feraient un usage régulier. Il apparaît dans cette étude que plus de 200 000 petits français en auraient déjà consommé entre 12 et 14 ans. (2)

Enfin, il paraît important de communiquer quelques chiffres sur les risques d'accidents sur la route en cas de consommation de cannabis. En effet, la fréquence des accidents chez les moins de 27 ans est multipliée par :

- 2,5 avec le cannabis seul.
- 3,8 avec l'alcool seul
- 4,8 avec l'association alcool + cannabis. (Mura et coll., 2003 ; Drummer et coll., 2004)

Au regard de ces chiffres inquiétants, et avec le nouveau test de dépistage salivaire mis en place depuis juillet 2008, j'ai décidé de vous présenter dans ce travail le nouveau kit de dépistage « Rapid Stat » utilisé par les forces de l'ordre sur tout l'hexagone.

1ère Partie :

LE CANNABIS

Dans un premier temps, nous allons aborder la plante dans son ensemble.

I. La plante

A. Historique de l'utilisation du cannabis

Le chanvre est, avec le pavot, la plante la plus anciennement consommée par l'homme pour ses propriétés psychotropes. En effet, originaire des contreforts de l'Himalaya, le cannabis a été utilisé en Extrême Orient et au Moyen Orient depuis des millénaires.

D'abord cultivée pour ses fibres qui servaient alors à la fabrication des cordages, échelles, câbles ainsi que des voiles des navires, puis appréciée pour ses propriétés thérapeutiques, le chanvre a pendant cette période la place de matériau stratégique (voiles des navires plus solides, souples et légères).(3)

Les Indiens l'utilisent comme herbe sacrée (bhanghu) aux pouvoirs enivrants et hallucinogènes leur permettant d'atteindre l'union avec les divinités au cours des rites et cérémonies.

Introduit en Europe au XIXème siècle par les soldats de Bonaparte et par des médecins anglais de retour des Indes, le cannabis fut utilisé en médecine, sous forme de teinture, pour traiter les migraines, l'asthme ou encore l'épilepsie. Il fut également prescrit à la reine Victoria pour soulager ses douleurs menstruelles.

Dans la vieille Europe ainsi qu'aux Etats-Unis cette préparation était l'un des médicaments les plus vendus par les pharmacies d'officine.

Son succès déclina vers la fin du XIXème siècle suite à l'apparition d'autres médicaments tels que l'aspirine.

En 1844 Théophile Gautier créa, avec le docteur Jacques-Joseph Moreau, le Club des Haschichins. Ce Club était alors fréquenté par de nombreux artistes français dont Charles Baudelaire, Alexandre Dumas, Gérard de Nerval ou encore Gustave Flaubert. Ces derniers se réunissaient afin d'expérimenter les effets du haschich. Leurs expériences se populariseront

au travers d'ouvrages tels que « Le Club des Haschichins » de T. Gauthier ou encore « Les paradis artificiels » de C. Baudelaire. (4)

L'utilisation du cannabis à des fins récréatives ne prit son essor en France qu'à partir du milieu du XXème siècle. En effet, en 1940 à Paris, on comptait moins de 10 consommateurs, mais son usage commença à se généraliser avec les mouvements hippies des années 60. (5)

Actuellement le cannabis est le produit psychoactif le plus consommé en Europe et dans la plupart des pays industrialisés.

B. Description

Le cannabis est le nom botanique du chanvre. C'est une plante herbacée, annuelle, de couleur vert grisâtre, appartenant à la famille des *Cannabinacea* et à l'ordre des Urticales.

Il existe deux principales variétés qui sont :

- *Cannabis sativa* : chanvre textile cultivé en Europe pour ses fibres (cordages, tissus, cosmétiques, isolation…) et pour ses graines oléagineuses ou chènevis.
- *Cannabis indica* : chanvre indien réputé essentiellement pour ses propriétés psychotropes mais également dans une moindre mesure pour sa fibre.

Il s'agit d'une plante apétale, le plus souvent dioïque mais parfois monoïque, pouvant atteindre deux ou trois mètres et même jusqu'à six mètres dans des conditions de culture idéale. Elle est entièrement recouverte de poils duveteux.

Elle présente des tiges dressées, cannelées et des feuilles alternes, palmées, comportant 3 à 9 folioles dentés.

Les feuilles de la base sont opposées et 5-7 segmentées tandis que celles du sommet sont alternes, simples ou 3-segmentées. (5)

Les fleurs mâles forment des bouquets ramifiés alors que les fleurs femelles sont groupées en épis.

Le fruit sec (le chènevis), est un akène ovoïde comportant une seule graine. Les fruits sont enrobés dans une bractée florale persistante. (1)

La plante sécrète de la résine par des poils glandulaires, particulièrement nombreux au niveau des sommités fleuries. Celle-ci est riche en substances psychoactives comprenant essentiellement des terpéphénols dont le delta-9-trans-tétrahydrocannabinol (THC).

Sa teneur en résine varie selon son origine géographique et les pratiques culturales. En effet, dans les régions chaudes, elle produit beaucoup de résine afin de se protéger de la sécheresse et peu de fibres alors que dans les zones tempérées, elle produit peu de résine et beaucoup de fibres.

On a cru pendant très longtemps que seuls les pieds femelles sécrétaient du THC mais en réalité, il n'en est rien, les pieds mâles sécrètent autant de principe actif mais leur arrivée à maturité est plus longue. (1)

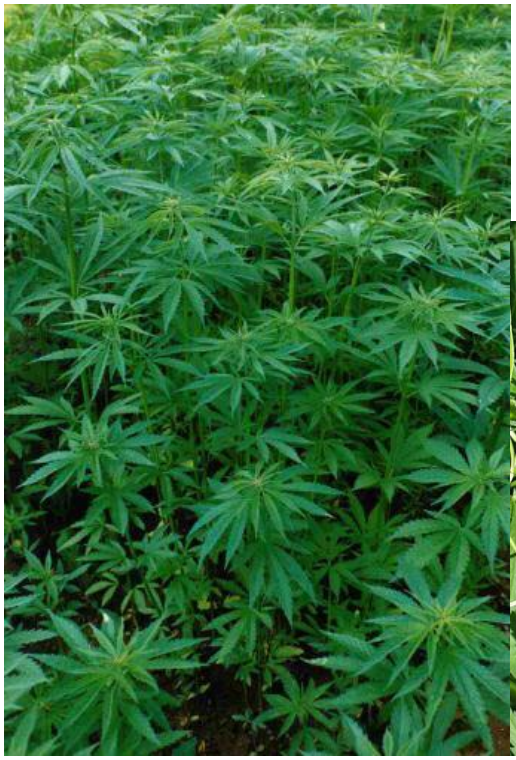


Figure 1 : Plant de cannabis

Figure 2 : Feuille de cannabis

C. Formes d'utilisation

On connaît plus de 350 noms pour le chanvre dans le monde (*dagga, ganja,kif , marijuana, yamba*) sans compter le vocabulaire récent inventé par les utilisateurs contemporains.(4)

L'herbe encore appelée « marijuana », « foin » ou « marie-jeanne » est composée des feuilles, de la tige et des sommités fleuries, simplement séchées et réduites en poudre. Son apparence physique ressemble alors à celle de l'origan. C'est le « kif » du Maroc, la « marijuana » aux Etats-Unis ou au Canada, la « grifa » du Mexique ou le « dagga » d'Afrique du Sud.

Elle se fume généralement mélangée à du tabac, roulée en cigarette souvent en forme conique (le joint, le pétard, le stick…) ou encore pure (pipe à kif).

Certains utilisateurs, fument la préparation à l'aide d'un narguilé ou chicha formé d'un fourneau, où brûle la préparation, et d'un long tuyau qui traverse un vase rempli d'eau parfumée. D'autres encore la mélangent à des pâtisseries ou à des boissons.

La teneur en THC varie de 0,1 à 12% selon la provenance et son mode de préparation. (6)

Le haschish ou « shit » est fabriqué avec la résine du chanvre qui couvre les fleurs et feuilles du sommet de la plante. La résine est raclée puis mélangée à la poudre obtenue des plants séchés et secoués pour être compressée sous forme de « barrettes » de couleur brunâtre ou jaunâtre.

Il est souvent coupé avec d'autres substances toxiques tel que le henné, le cirage, la paraffine ou encore le « crack » afin de fidéliser la clientèle qui devient « accroc »…

Il est soit fumé sous forme de cigarette mélangé à du tabac ou dans une pipe soit incorporé dans des pâtisseries (« space cakes ») ou boissons.

Les effets du haschisch sont beaucoup plus puissants que ceux de la marijuana : sa teneur en THC varie de 10 (le « marocain ») à 30% (l' « afghan »). (6)

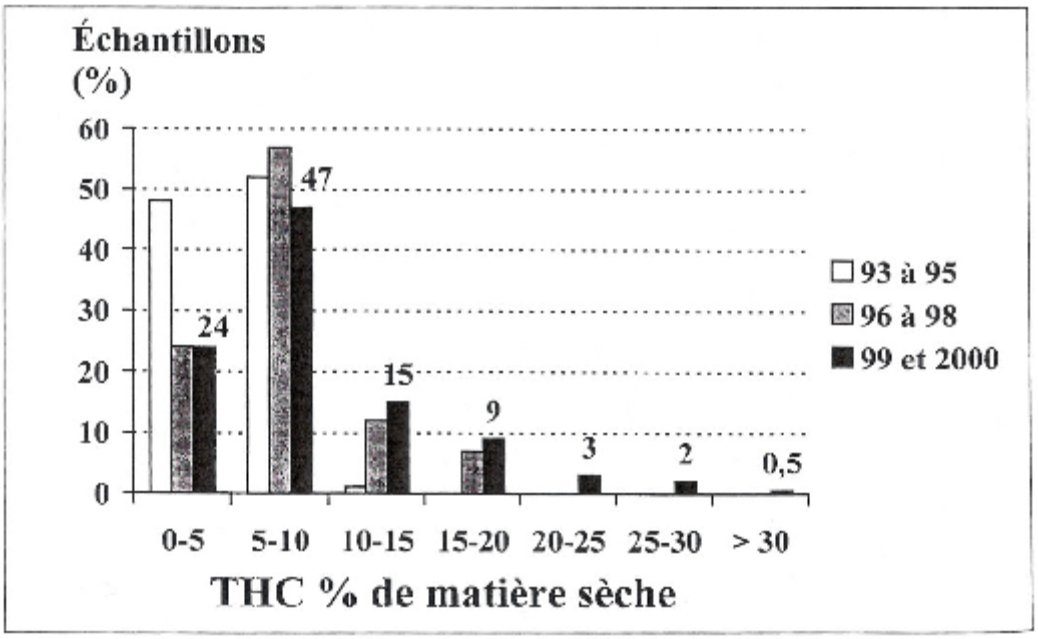


Tableau 1 : Evolution des teneurs en THC observées en France pour la « résine » de 1993 à 2000 (5).

L'huile de cannabis est la préparation la plus concentrée en principe actif (parfois jusqu'à 80% de THC). (6) Elle se présente sous forme d'un liquide visqueux vert foncé à noirâtre qui est obtenu à partir du haschish purifié avec un solvant organique ou de l'alcool à 90°.Ce dernier sera évaporé après exposition au soleil. L'huile ainsi obtenue est mélangée aux joints pour augmenter leurs effets. Pour cela elle est déposée sur une cigarette ou encore est imprégnée sur du papier à cigarettes ou du tabac. Elle est également fumée à l'aide d'une pipe ou incorporée dans des préparations culinaires.

Le cannabis présenté sous différentes formes peut ainsi être fumé (joint, pipe à eau, narguilé…), inhalé (décoction), ou encore ingéré. En effet le THC est soluble dans les graisses et l'alcool. On peut ainsi obtenir :

- Le beurre de Marrakech, issu d'une extraction des composés liposolubles du haschish, qui se substitue au beurre classique pour donner des plats tels que le « space cake », la « pot pie » ou encore les « hash brownies ».
- Un « bhang » ou « lait vert » lorsqu'il est mis en solution avec du lait.
- Des pâtisseries en faisant fondre le haschisch dans du chocolat noir.

- Le « Green Dragon » : boisson alcoolisée à base de macération de cannabis dans de l'alcool…(6)

D'après l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, le prix de vente de la résine de cannabis et du végétal oscillent entre 2 et 14 euros le gramme en Europe en 2009. (6)

Figure 3 : joint

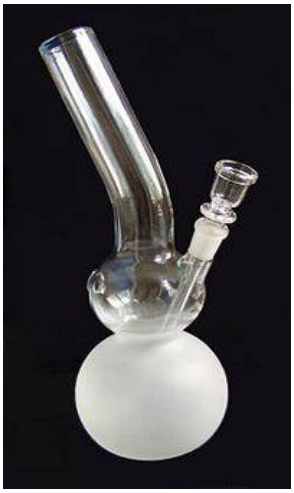


Figure 4 : pipe à eau

Figure 5 : résine de cannabis ou « shit »

Figure 6 : huile de cannabis

D. Composition chimique

Les composés responsables des effets psychotropes du cannabis sont regroupés sous le nom de cannabinoïdes. La fumée de cannabis contient en plus de ces cannabinoïdes de nombreuses substances (environ 460) : monoxyde de carbone, acroléine, acétaldéhyde, toluène, phénols…(1)

On recense aujourd'hui plus de 60 cannabinoïdes naturels contenu dans la plante.

Leur biosynthèse se fait dans les glandes spécialisées présentes sur toutes les parties aériennes du plant de cannabis.

Le Δ9-tétrahydocannabinol (THC) est son principal composant psychoactif.

Les autres cannabinoïdes présents en plus petite quantité sont le Δ8THC, le cannabidiol(CBD) et le cannabinol (CBN). Ces derniers n'exercent pas d'effets significatifs sur le comportement des individus mais contribuent à moduler l'effet global du produit.

- Le Δ9THC : aussi appelé tétrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol est un composé dérivé du benzopyranne.

  Il constitue le produit le plus actif de la plante, sur l'homme, avec des propriétés psychostimulantes et psychodépressives.

- Le Δ8THC : moins psychoactif que le précédent.

- Le cannabidiol (CBD) est le précurseur de toutes les autres molécules.

- Le cannabinol (CBN) est issu de l'oxydation du THC est perçu pour être sédatif ou étourdissant.

- Les acides Δ8 et Δ9-tétrahydrocannabinoliques n'ont pas d'effets mais sont transformés respectivement en Δ8THC et Δ9THC lors de leur combustion, lorsque la plante est fumée.

- Le cannabigérol (possèderait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol et leurs acides sont inactifs.

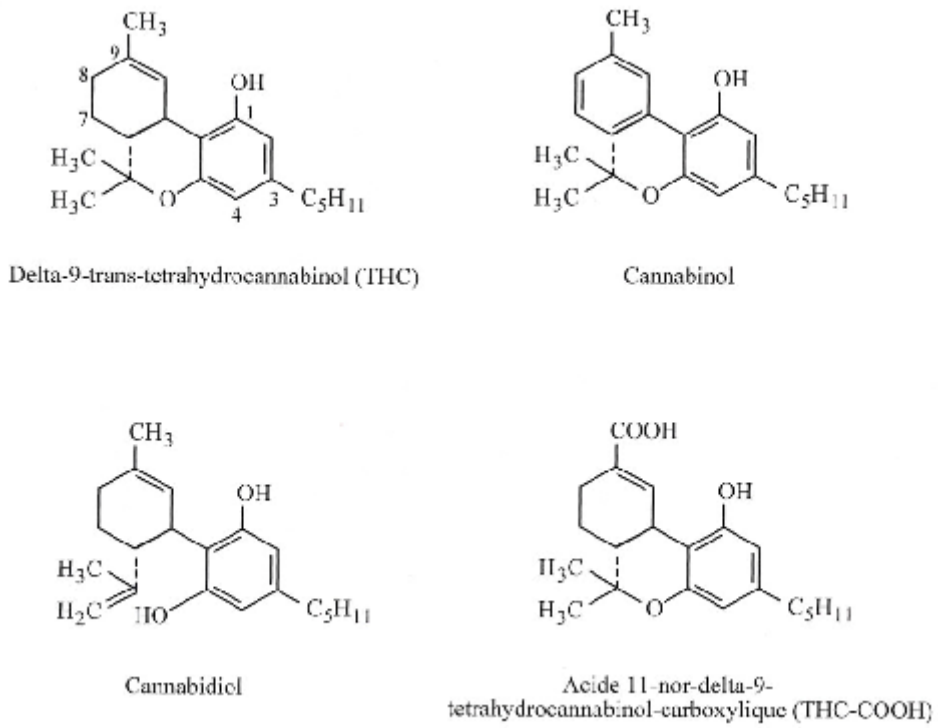


Figure 7 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans le *Cannabis sativa* (7).

Afin de différencier les différents chimiotypes de *Cannabis sativa,* il suffit de prendre en compte les teneurs en Δ9THC, en cannabidiol et en cannabigérol (pourcentage en poids sec)(Fournier et coll., 1987) comme nous le montre le tableau ci-dessous (7) .

Cannabinoïdes	Chimiotypes			
	« drogue »	**« intermédiaire »**	**« fibre »**	
Delta-9-THC	**> 2**	**> 0,5**	**< 0,3**	**< 0,1**
Cannabidiol	**0**	**> 0,5**	**> 0,5**	**< 0,1**
Cannabigérol			**< 0,1**	**> 0,5**

Tableau 2 : Détermination des différents chimiotypes selon Fournier (5).

D'une façon générale, il suffit de déterminer la teneur en Δ9THC pour différencier le type « drogue » du type « fibre ». La limite légale en France est de 0,3% de Δ9THC rapporté à la matière sèche (Journal Officiel, 1989). (7)

Nous allons maintenant étudier le métabolisme du cannabis afin de connaître les milieux biologiques exploitables pour un dépistage et un dosage.

II. Cinétique et métabolisme du cannabis

Nous avons vu précédemment que le cannabis peut être consommé de plusieurs façons (fumé ou ingéré). Il est alors intéressant de connaître le devenir de cette drogue dans notre organisme selon son mode d'utilisation, ce qui nous permettra de connaître sa vitesse d'élimination.

A. Résorption

Selon son mode de consommation, ingéré ou fumé, nous observerons une cinétique et des effets différents. En effet nous aurons un passage au niveau sanguin beaucoup plus rapide lorsque la drogue est fumée que si elle est ingérée. Il en découle des effets plus rapides et intenses lors de l'inhalation.

Lorsque le cannabis est fumé ou inhalé, 15 à 50% du THC présent dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin via de nombreux vaisseaux capillaires au niveau des poumons.

Ce passage est très rapide et on observe un pic plasmatique de THC en 7 à 8 minutes après le début de l'inhalation (1) avec des concentrations allant de 8 à 10 ng/ml pour une consommation isolée et de 50 à 200 ng/ml chez un utilisateur régulier.

Les concentrations sanguines de THC ainsi que les effets sont doses-dépendantes.

En effet, lorsque le haschish est utilisé pur à l'aide d'une pipe à eau par exemple, cela entraine des concentrations sanguines subitement très élevées, donnant lieu à des perceptions rappelant celle du « shoot » induit par l'injection intraveineuse de certaines drogues telles que la cocaïne ou l'héroïne.

Cependant, il existe une inégalité entre les consommateurs. Il a été observé que chez un consommateur régulier, l'inhalation est plus efficace : la biodisponibilité peut atteindre 40%. On pense que la prise répétée de cannabis créerait une induction enzymatique qui dégraderait le THC en métabolites actifs, ce qui justifie le fait que les concentrations plasmatiques soient plus élevées chez un gros fumeur pour la quantité fumée (Lemberger et al, 1992) (8).

En revanche, pour un novice, le THC est très vite éliminé et peu métabolisé ce qui explique que les « premiers pétards » ne provoquent, parfois, aucun effet notable (Huestis et al, 1992) (9).

Par voie orale, le cannabis est plus lent à procurer les premiers effets puisqu'il est d'abord absorbé dans l'estomac et dans l'intestin grêle, avant de passer par voie sanguine dans le foie et, de là, dans le cerveau. Sa biodisponibilité est plus faible (4 à 12%) (Ohlson, et al., 1980) en raison d'une mauvaise résorption gastro-intestinale, de l'effet de premier passage hépatique et du fait que les acides inactifs ne sont pas transformés en Δ9THC comme lors de la combustion dans les joints. A quantité égale, il entraîne ainsi des taux de THC sanguins deux à trois fois plus faibles que fumé.

Enfin il faut compter 2 à 3 heures après l'ingestion avant d'atteindre le niveau d'effet maximal

B. Distribution

Une fois absorbés les cannabinoïdes sont redistribués et stockés dans le corps. Ces derniers sont transportés via la circulation sanguine vers les organes les plus irrigués comme le cerveau, les poumons, le foie, les glandes surrénales, les reins, les ovaires et les testicules.

De plus, le Δ9THC est une molécule très lipophile. Celle-ci quitte alors très rapidement la circulation sanguine pour aller se fixer, via des lipoprotéines, sur les tissus de l'organisme riches en lipides dont le cerveau.

Les effets cannabiques se font ainsi ressentir quelques minutes après le début d'une inhalation de cannabis.

Puis, le THC s'accumule dans les tissus adipeux pour n'être ensuite libéré que progressivement dans l'organisme. En effet, on a détecté des cannabinoïdes dans des biopsies de tissus adipeux 4 semaines après la dernière consommation de cannabis (Johansson et coll. 1989) (7).

Cette forte fixation tissulaire serait à l'origine de la diminution rapide des concentrations sanguines. Huestis et coll. (1992) ont observé des concentrations sanguines inférieures à 10ng/ml, 60 minutes après le début de l'inhalation d'un joint contenant 1,75% de THC. (7)

D'après Stillman et coll.(1976), l'existence d'un cycle entéro-hépatique, d'une réabsorption rénale ainsi que de la forte lipophilie du THC se traduisent par des effets psychoactifs prolongés pouvant persister pendant 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation.(7).

Le Δ9THC peut aussi être retrouvé dans les urines, la salive, les cheveux ou encore la sueur.

Nous détaillerons par la suite sa présence dans ces différents milieux biologiques pouvant être utilisés pour le dépistage de cannabis.

Il peut également être retrouvé au niveau de la circulation sanguine du fœtus en passant la barrière foetoplacentaire. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère (Fisher et coll., 1987 ; Little et Vanbeveren, 1996). (7)

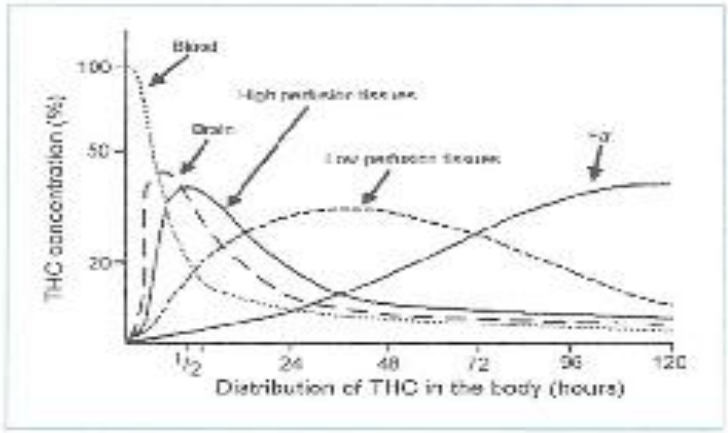


Figure 8 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation selon Nahas. (10)

C. Métabolisation

En majeure partie, le métabolisme des cannabinoïdes se produit dans le foie et des métabolites différents prédominent selon les voies d'administrations.

Le Δ9THC subit un métabolisme oxydatif au niveau des microsomes hépatiques conduisant aux molécules suivantes :

- Le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) : c'est un composé possédant des propriétés psychomimétiques égales à celles du THC. Il est formé rapidement par

l'action des oxydases microsomales puis est transporté dans le sang via l'albumine au niveau du cerveau. Sa pénétration dans cet organe noble est plus importante que celle du THC car ce dernier étant lié aux lipoprotéines, de poids moléculaire plus élevé que l'albumine, passe plus difficilement la barrière encéphalique. (7)

- Le 8-bétât-hydroxy-THC : est potentiellement psychoactif mais, du fait de ses concentrations sanguines faibles et de sa métabolisation très rapide, ce composé possède une participation négligeable aux effets pharmacologiques du cannabis (Wall et coll., 1973). (7)
- Le 8-betât,11-dihydroxy-THC et le 8-alpha-hydroxy-THC : sont issus de l'hydroxylation des composés précédents et ne seraient pas psychoactif.
- Le 11-nor-9-carbxy-THC (THC-COOH): est issue de l'oxydation du 11-OH-THC.
  Ce composé apparaît dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation et est dénué de toute activité psychotrope.

Ainsi, au cours des différentes étapes de distribution et de métabolisation du THC, on observe une augmentation des concentrations sanguines du THC-COOH et inversement une diminution de celles du THC (Huestis, 1992) (7).

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, on observe des concentrations plasmatiques de THC nettement inférieures à celles observées lorsque le cannabis est fumé. A l'inverse, on observe des concentrations sanguines en 11-OH-THC supérieures à celles du THC car la quasi-totalité de ce dernier est hydroxylé en 11-OH-THC par la muqueuse intestinale (Green et Saunders, 1974) (7).

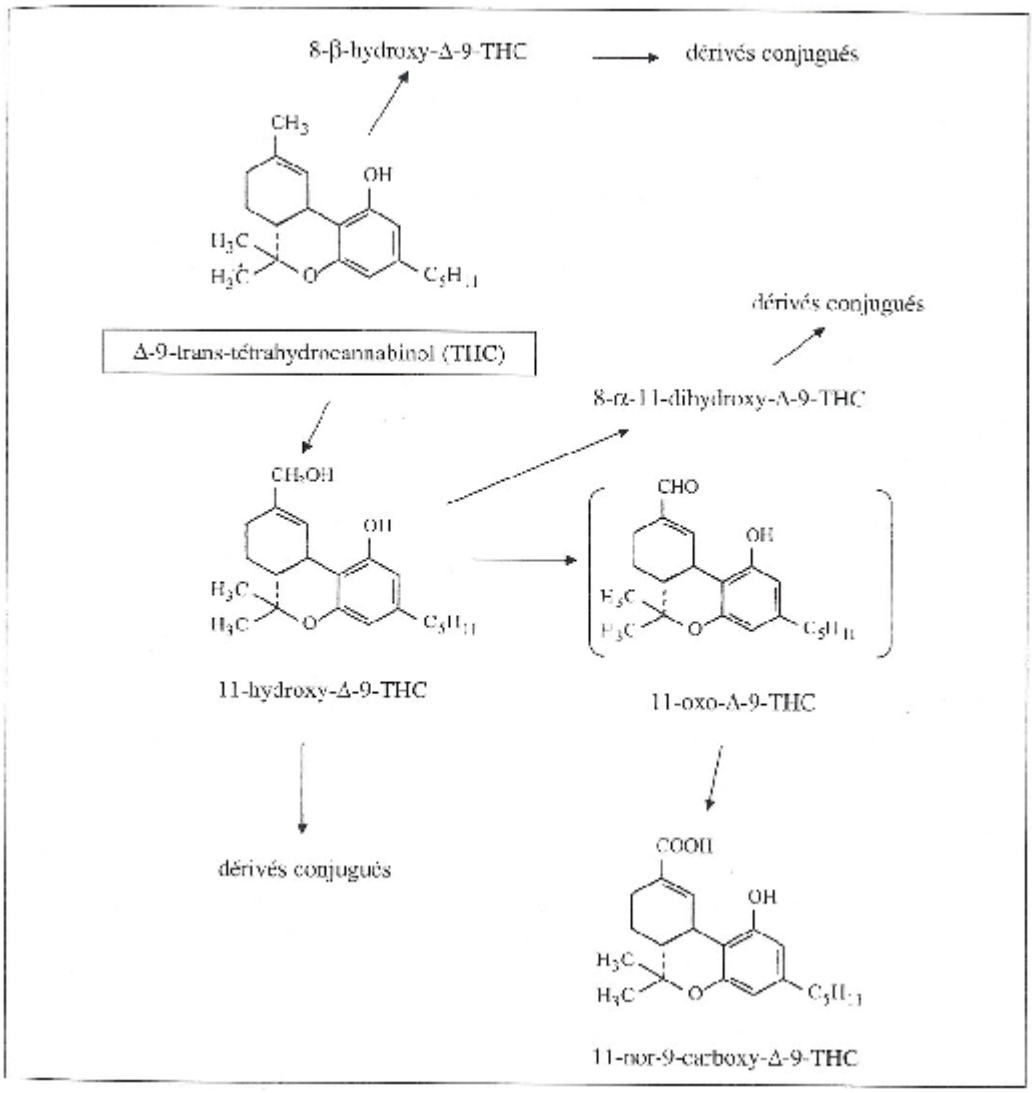


Figure 9 : Principales voies métaboliques du THC (5)

D. Elimination

Il faut tout d'abord savoir que la vitesse d'élimination des différents cannabinoïdes est variable d'un consommateur à l'autre. En effet elle dépend de nombreux paramètres dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation.
Lemberger et coll. (1971) ont ainsi observé que les consommateurs réguliers métabolisent plus rapidement le THC que les sujets n'en ayant jamais consommé auparavant. (7)

Après avoir subi une succession d'étapes de résorption, distribution et de métabolisation, les divers métabolites du cannabis sont éliminés par différentes voies :

- Digestive majoritairement : 30 à 65% de la dose initiale sanguine sous forme de 11-OH-THC et de THC-COOH.

- Rénale :
    - 15 à 30% du THC sanguin éliminé sous forme de THC-COOH
    - THC inchangé éliminé à l'état de traces
    - 2% de la dose initiale éliminé sous forme de 11-OH-THC
- Sudorale ou encore élimination dans le lait maternel.

L'élimination du THC est très lente. Ce phénomène s'explique par l'existence d'un cycle entéro-hépatique, une réabsorption rénale ainsi qu'une forte affinité pour les graisses.
La drogue est alors libérée progressivement des tissus adipeux, ce qui prolonge sa durée de vie dans l'organisme. Ainsi, chez un consommateur régulier, on peut relever la présence de THC-COOH dans les urines 8 à 12 jours après avoir fumé du cannabis et jusqu'à 3 semaines chez un gros consommateur (et à des concentrations suffisantes pour positiver les tests) (1).

Enfin, il existe un phénomène de « flash back » encore appelé récurrence subite que l'on peut observer à distance de la dernière consommation.
Ce mécanisme encore inexpliqué correspond à une libération brutale de THC, (stocké dans les graisses), dans le sang qui serait peut être dû à un stress intense ou à une libération d'adrénaline. Sur l'organisme, ce pic plasmatique aurait comme conséquences un état de prostration ou de délire(2).

Ces différentes étapes de métabolisation du cannabis permettent d'entrevoir les différents milieux biologiques exploitables pour un dépistage (l'urine et la sueur) et pour un dosage (le sang).

III. Mécanisme d'action et effets comportementaux

A. Mécanisme d'action

Il a été identifié les cellules cibles du THC à savoir des récepteurs CB1 et CB2.
Ces derniers appartiennent à la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G.

1. Les récepteurs aux cannabinoïdes

Physiologiquement, ces récepteurs sont ceux de substances endogènes, appelées aussi endocannabinoïdes, mises en évidence dans le cerveau, dont le THC mime les effets.
Deux molécules ont été identifiées, il s'agit de l'anandamine et du 2-arachidonyl-glycérol. (2)

Ces endocannabinoïdes sont issus des cellules gliales et des neurones en réponse à certains stimuli.

L'anandamine possède une forte affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 et provoque lors de sa fixation des effets comparables à ceux du THC : analgésie, hypothermie, hypomotricité…

Le 2-arachidonyl-glycérol a une affinité moindre mais est présent à des concentrations bien supérieures à celles de l'anandamine (200 fois) au niveau cérébral.

Les récepteurs CB1 sont présents essentiellement dans le système nerveux central mais on les retrouve également au niveau du système nerveux périphérique.
Au niveau du cerveau, ils sont présents en très grand nombre dans les structures suivantes :

- Le cervelet et le ganglion basal : ces deux zones sont impliquées dans la motricité et le contrôle postural.
- Le cortex frontal : siège de la vision, du goût et de la capacité de concentration mentale. Ce qui explique les effets négatifs du cannabis sur la mémorisation et la concentration.
- L'hippocampe : impliqué dans le processus de mémorisation.

On retrouve également en petite portion des récepteurs CB1 au niveau de l'area postrema, ce qui est à mettre en relation avec les effets anti-émétiques de la « marijuana ».

Les récepteurs CB2 quant à eux se situent principalement dans les éléments figurés du sang tels que les lymphocytes B, les lymphocytes T, les monocytes (« natural killers »).
Ils semblent impliqués dans la médiation de l'effet immunosuppresseur du cannabis mais n'interviennent pas dans la neurotoxicité du cannabis.

2. Mécanismes effecteurs de la transduction du signal

Les récepteurs cannabinoïques sont couplés aux protéines Gi/Go.
Lorsqu'un agoniste se fixe sur les récepteurs, les protéines Gi/Go vont s'activer à différents niveaux :

- Elles inhibent l'adénylate-cyclase (une enzyme transmembranaire) qui à pour rôle de transformer l'ATP en AMPcyclique.

Normalement, l'AMPc active les protéines kinases A (PKA) qui permettent la phosphorylation et l'activation d'enzymes ou de facteurs de transcription de gènes. Or du fait de l'inhibition de l'adénylate-cyclase, les PKA ne sont pas activées et par conséquence on observe une inhibition d'action de nombreuses enzymes ou de gènes. De plus, l'inhibition d'accumulation d'AMPc entraîne la diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) par répression du gène NO synthétase. Le NO possède des propriétés cytotoxiques pour les bactéries ce qui explique qu'une diminution du NO entraîne une diminution des défenses immunitaires. Enfin, le monoxyde d'azote semble être impliqué dans les phénomènes d'hyperalgie et de ce fait, une diminution de sa concentration entraînerait une analgésie.

- Les protéines Go/Gi ont un impact sur les canaux ioniques. Elles potentialisent l'ouverture des canaux potassiques et, à l'inverse, inhibent l'ouverture des canaux calciques (Mu et al, 1999) (11) (Mackie et al, 1995) (12). En effet en présence de THC, la synthèse d'AMPc est arrêtée, et il n'y a plus d'activation de la protéine kinase. Or cette dernière permet de maintenir le canal potassique fermé. D'où

par voie de conséquence, lors de consommation de cannabis, on assiste à une sortie des ions potassium du neurone vers le secteur extracellulaire entraînant alors une hyperpolarisation de la cellule.

Cette dernière provoque la fermeture des canaux calciques empêchant ainsi l'exocytose des vésicules synaptiques et la libération des neurotransmetteurs qu'elles contiennent tels que l'acétylcholine, le Gaba et le glutamate.

Le glutamate et l'acétycholine sont impliqués dans la potentialisation à long terme et l'apprentissage.

De plus, le Gaba est un modulateur important de la transmission synaptique dans l'hippocampe, et par conséquent est impliqué dans les mécanismes de la mémorisation.

Ainsi, la diminution de synthèse de ces neuromédiateurs explique l'altération de la mémoire produite par le THC.

- Enfin, les protéines Go/Gi sont capables d'activer les Mitogenes Activated Proteines Kinases (MAP kinases) dont le but est l'activation des facteurs de transcription de gène. (13) Ces modulations de la transcription des gènes pourraient justifier les modifications retardées et à long terme, survenant dans le cerveau après consommation de cannabis.

D'autre part, l'activation des CB1 provoque une libération de dopamine.

En effet, nous avons vu qu'en présence de THC nous avons une diminution de libération de Gaba (14). Or il existe un lien entre les neurones dopaminergiques (dépourvus de CB1) et les neurones gabaergiques. Ces derniers inhibent les neurones dopaminergiques.

Il y a alors une levée d'inhibition des neurones dopaminergiques qui vont libérer de la dopamine dans la fente synaptique. Ce dernier neuromédiateurs est mis en cause dans le système de récompense et donc dans le phénomène de dépendance ainsi que dans les troubles de l'humeur.

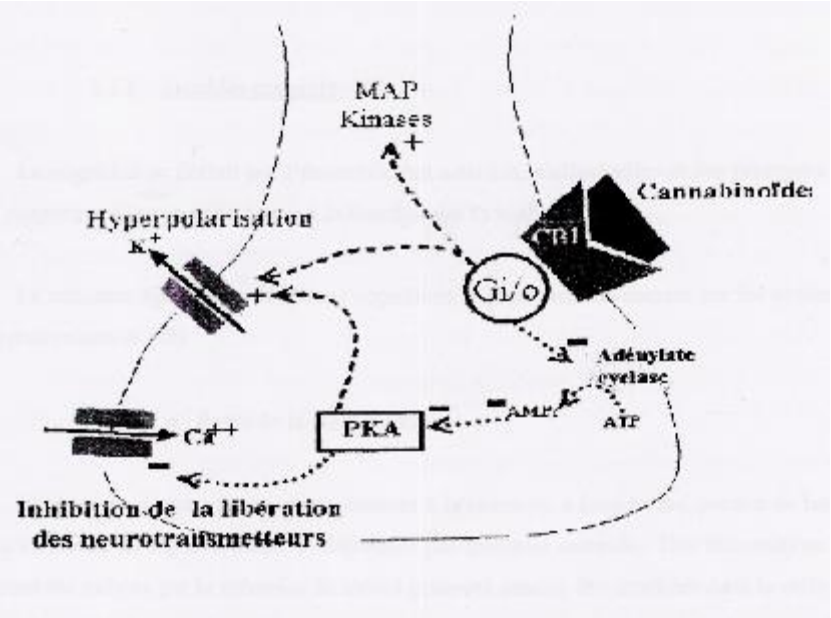


Figure 10 : Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison présynaptique. (15)

B. Effets comportementaux

1. Actions sur le psychisme.

Les effets de la consommation de cannabis varient en fonction de nombreux facteurs se répartissant en deux catégories :

- Le produit et son mode de consommation :

- Du mode de consommation (mangé ou fumé)
- De la technique d'utilisation (profondeur de l'inhalation, par exemple)
- De la quantité consommée
- De la qualité et de la teneur en THC du produit

- Le consommateur :

- Du sujet, de sa tolérance
- De l'état psychologique du consommateur
- De son état d'esprit du moment
- Du contexte de la consommation
- De son usage seul ou associé à d'autres psychotropes…(5)

➢ Chez un consommateur occasionnel

Nous observons chez un utilisateur ponctuel de cannabis différents effets dont les principaux sont :

- Des troubles cognitifs avec notamment des perturbations de la mémoire à court terme ainsi que des troubles de la concentration, diminution des réflexes et enfin incoordinations motrices.
- Des perturbations sensorielles avec une augmentation de la perception auditive et visuelle qui peut conduire à des hallucinations (notamment avec des produits fortement concentrés en cannabinoïdes) ou encore amplifier les sensations visuelles et auditives lors d'un concert, spectacle ou film …
- Des modifications des distances et du temps
- Des troubles de l'humeur avec une euphorie presque immédiate (besoin de bavarder, de rire, certains ont le « smile » c'est une personne qui n'arrive pas à s'arrêter de sourire), ainsi qu'une désinhibition accompagnée d'une indifférence vis-à-vis de l'environnement et d'une légère sédation.

Les effets se font ressentir entre 15 minutes et 1 heure après le début de la prise et durent de 3 à 8 heures.

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, il a été rapporté l'existence de « flash-back » qui se caractérise par une répétition des effets cannabiques en l'absence d'une nouvelle consommation. (1)

➢ Chez un consommateur régulier

Nous pouvons observer d'autres effets tels que :

- Des troubles de la mémoire immédiate, de la concentration, de souvenirs de mots, ce qui diminue les capacités d'apprentissage.
- Un syndrome amotivationnel conduisant au repli sur soi de l'individu.

Ce dernier associe à la fois (16):

- un déficit de l'activité scolaire ou professionnelle dû à une sensation d'asthénie, une fatigabilité psychique et physique ainsi qu'une baisse de concentration intellectuelle
- une indifférence affective
- un ralentissement de la pensée
- un désintérêt et enfin, un manque d'ambition.

- Des crises de panique
- Un syndrome de désorganisation de la pensée (1)

Les différents effets cités ci-dessus s'estompent après une abstinence de quelques semaines à quelques mois. Le risque principal lors d'une consommation au long court est la désinsertion sociale progressive. (17)

De plus, dans les pays à forte consommation de chanvre, il a été observé des psychoses cannabiques.

Ces dernières ont été authentifiées par les travaux de Sigg, de Defer et coll, qui ont également observé une ressemblance d'un point de vue clinique avec la schizophrénie. Même si les auteurs s'accordent à séparer la schizophrénie vraie de la psychose cannabique.

Pour Sigg, la fréquence de schizophrénie est doublée chez les consommateurs de haschisch par rapport à la population générale. (16)

2. Principaux effets somatiques

2.1 Effets généraux

Les principaux effets physiques du cannabis peuvent provoquer chez l'homme, en fonction de la quantité de produit consommé ainsi que sa composition :

- Des effets cardiovasculaires caractérisés par une tachycardie et une hypotension orthostatique, associés à un gonflement des vaisseaux sanguins (yeux rouges).

- Une toxicité pulmonaire supérieure à celle du tabac. En effet, on peut avoir de 40 à 56 mg de goudrons et autres produits irritants dans un joint contre 12 mg dans une cigarette.(17) La fumée de haschisch

possède un fort pouvoir cancérogène du fait de la présence en forte concentration de benzopyrène (sa teneur est 70% plus élevée que dans la fumée de tabac) ou de benzanthracène.

L'effet bronchodilatateur du THC accroît ce pouvoir cancérogène par rétention accrue de goudrons au niveau des alvéoles pulmonaires. (5)

- Une sécheresse buccale due à une diminution des sécrétions salivaires.

- Des troubles digestifs caractérisés par des vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

Enfin, il faut mentionner un fait décrit, entre autre par le Docteur Mura (président de la société française de toxicologie analytique), au cours d'une audition de la Commission d'enquête sénatoriale française sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites. Au cours de son discours, il mentionne le cas d'un homme de 27 ans retrouvé mort dans son lit suite à une pneumopathie d'inhalation, également appelé syndrome de Mendelson. Ce phénomène est connu avec l'alcool et avec certains médicaments, mais dans ce cas, l'autopsie à révélé la présence exclusive de cannabis dans le sang. Le Docteur Mura précise alors à son auditoire que le sujet en question est décédé dans la nuit suite à une ivresse cannabique. Il a inhalé ses vomissements, ce qui a causé sa perte. (18)

2.2 Effets sur la conduite

Une étude française a montré que, sur 2003 conducteurs de moins de 30 ans décédés dans un accident de la route, 39,6% d'entre eux avaient consommé du cannabis et que 28,9% en avaient consommé dans les heures précédentes.
Le risque de sur-accident (odds-ratio) après avoir consommé récemment du cannabis est de 2 à 3. (19)

Des tests d'aptitude de conduite ont été menés sur circuit fermé en France en 1998 sur différents types de consommateurs (très occasionnels, occasionnels et régulier).

Les principaux résultats après consommation de cannabis ont été les suivants (1) :

- troubles de la vision, particulièrement la nuit, caractérisés par une mauvaise estimation des distances, un champ visuel rétréci, un temps de récupération après éblouissement allongé (les phares apparaissent comme des flashes) ainsi que des erreurs de vision des couleurs,
- des sorties de route en virage avec difficulté de poursuite d'une trajectoire, (20)
- des difficultés d'effectuer des marches arrière en tournant,
- des temps de réactions plus longs avec par conséquent des distances de freinage augmentées.

Pour étayer ces effets, un exemple, d'un conducteur (ayant consommé du cannabis au cours d'un dîner) responsable d'un accident de voiture en 1998 témoigne : « je ne ressentais aucune envie de somnoler mais j'éprouvais des difficultés à résister à l'intensité lumineuse des phares qui provoquaient comme des flashs à mon encontre. Tout à coup, j'ai eu un flash et j'ai été surpris de voir un véhicule qui se trouvait juste devant moi comme un mur, alors qu'initialement j'étais persuadé qu'il était plus éloigné. »(1).

D'autres études ont mis en évidence que les effets psychiques ressentis après la consommation isolée d'un joint de 9 mg de THC persistent pendant une durée de plus de deux heures, alors que dans le même temps la concentration sanguine a chuté pour se retrouver à 1 ng/ml. Il a été observé une altération de la capacité de conduire jusqu'à 24 heures après consommation de cannabis mais généralement, les effets persistent au minimum 4 heures après inhalation et au minimum 6 heures après ingestion en fonction de la quantité de principe actif à laquelle le sujet a été exposé. (10)

3. Dépendance

Dans le cas du cannabis, les experts s'accordent à dire que la dépendance physique est minime tandis que la dépendance psychique peut se manifester de façon modérée ou forte selon l'individu.

3.1 La dépendance physique

Elle se manifeste par l'apparition de troubles physiques, somatiques, associée à un arrêt brutal de consommation régulière d'une drogue. Il en décline des symptômes de sevrage tel que : anxiété, irritabilité, insomnie, gastralgie.

La longue rémanence du Δ9THC dans l'organisme, une décroissance de concentration en pente douce ainsi qu'un stockage important dans les lipides minimisent les symptômes de « manque » (2).

3.2 La dépendance psychique

Il faut savoir que les individus ne sont pas tous égaux au regard de la dépendance psychique. En effets plusieurs paramètres entrent en jeu tels que la régularité de consommation, leurs habitudes, leur personnalité, leur environnement ainsi que leur histoire personnelle. Ainsi certains auront plus de mal que d'autres à diminuer ou arrêter leur consommation (21).

On estime le nombre de très gros consommateurs de cannabis qui éprouvent des difficultés à abandonner la consommation de la drogue bien qu'ils le souhaitent à moins de 10 %.

Des études sur le rongeur en laboratoire ont permis d'établir et de mettre en évidence la dépendance psychique (2).

Celle-ci est caractérisée par un usage régulier et fréquent de cannabis et se manifeste par des préoccupations centrées sur la recherche du produit, la planification des prises et l'achat de la substance (21).

Ce phénomène de dépendance et de recherche de plaisir est lié à un accroissement de libération de dopamine déclenchée par le Δ9THC au niveau du noyau accumbens (2).

4. Le cannabis et autres toxicomanies

Il est commun qu'une même personne s'adonne simultanément à plusieurs drogues.

4. 1 Cannabis et tabac

Le cannabis est mêlé au tabac pour être fumé. Les effets psychoanaleptiques de la nicotine pallient les effets psycholeptiques du THC mais seulement à court terme, car la demi-vie de la nicotine est brève, tandis que celle du THC est très longue.

La nicotine qui a pour seul avantage de « tirer l'esprit vers le haut » en stimulant la concentration et l'activité idéatoire voit son effet annihilé par le cannabis. (2)

4. 2 Cannabis et alcool

Il s'agit d'une association fréquente et très délétère en matière d'accidentologie.
L'association de l'alcool et du cannabis aboutit à une addition des effets neurologiques (troubles de l'équilibre et de la coordination, conduite automobile altérée, ébriété) et même, pour certains, à un effet synergique. (17)

4. 3 Cannabis et héroïne

D'après la théorie de « l'escalade », la consommation du cannabis pourrait entraîner un risque accru d'usage ultérieur d'autres drogues (dont l'héroïne).

En effet, tous les héroïnomanes (ils sont 150000 en France) sont passés par le cannabis. Il a été suggéré que cela résultait du caractère illicite de ces deux drogues, les faisant se rencontrer dans les quartiers où on se les procure. (2)

En revanche, une étude du centre RAND (Institut américain de recherche en Politique des Drogues) contredit le fait que le cannabis agit comme une drogue d'escalades vers les drogues les plus dangereuses comme l'héroïne ou la cocaïne. L'étude conclut que la consommation de drogues dures par les adolescents est due à une prédisposition à le faire, qu'ils aient ou non consommé du cannabis antérieurement.

Afin de pouvoir déceler la consommation ou la polyconsommation de drogues sur les routes, nous allons voir dans la partie suivante les différents milieux biologiques exploitables.

2ème partie

METHODES DE DEPISTAGE ET DE DOSAGE DU CANNABIS

La lutte contre la consommation de stupéfiants nous amène à nous intéresser aux lois et peines encourues lors d'un contrôle effectué par les forces de l'ordre.

I. Aspect législatif en France

A. Textes de lois

Le cannabis est inscrit sur la liste des stupéfiants. Les Conventions des Nations Unies classent ces derniers en fonction de leur danger pour la santé, du risque d'abus et de leur valeur thérapeutique dans quatre tableaux. Le cannabis est classé dans le tableau I et IV correspondant pour le premier à une substance entraînant une dépendance et dont les propriétés présentent un sérieux risque d'abus et dans le second appartenant aux substances les plus dangereuses n'ayant qu'une valeur médicale ou thérapeutique très limitées. Selon les Conventions, toutes drogues classées doivent être uniquement utilisées à des fins médicales ou scientifiques. (22)

Ainsi, tout achat, détention, distribution ou mise en vente est considéré comme une violation des normes internationales et passibles de peines privatives de liberté.

Nous avons vu précédemment qu'il existe deux principales variétés de cannabis à savoir *Cannabis sativa* (utilisé pour ses fibres textiles) et *Cannabis indica* (utilisé pour ses propriétés psychotropes).Le règlement régissant l'exploitation industrielle des variétés de cannabis fixe le taux de THC autorisé dans les plants de 0.2%.(22)

- **Le 29 juillet 1991**

Une directive (91/439) du Conseil de la CEE relative au permis de conduire stipule que ce dernier ne doit pas être « délivré ou renouvelé à tout candidat ou conducteur en état de dépendance vis-à-vis de substances à action psychotrope ou qui sans être dépendant en abuse régulièrement ». Cette directive concerne à la fois les stupéfiants, les autres psychotropes ainsi que les médicaments. (23)

- **Loi Gayssot du 18 juin 1999** :

L'article L.235-1 du code de la route-ancien art.L. 3-1- issu de cette loi institue une recherche obligatoire des stupéfiants chez tout conducteur impliqué dans un accident mortel de la route.

Dans de telles circonstances, tous les conducteurs impliqués dans un accident doivent faire l'objet d'un contrôle de stupéfiant y compris les conducteurs blessés ou décédés, et cela, même si ils ne sont pas les auteurs présumés des faits d'homicide involontaire (exemple : lors d'un carambolage sur autoroute). (24)

Cette loi est appliquée à partir du 01/10/2001 et est évaluée par l'OFDT (l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies). (23)

- **Loi du 15 novembre 2001**

Elle autorise les officiers de police judiciaire à effectuer une recherche de stupéfiants chez tout conducteur impliqué dans un accident corporel. (25)

- **Loi Dell' Agnola du 3 février 2003**

Cette loi, institue un délit de conduite après usage de stupéfiants et étendant les circonstances de dépistage à tous conducteurs impliqués dans un accident corporel ainsi que des contrôles préventifs en l'absence d'accident ou d'infraction.(23)

B. Peines encourues

- **Article L 342-1**

Cet article indique clairement que la consommation de produits stupéfiants est interdite. Par conséquent, le code de la santé publique prévoie des peines pouvant s'élever jusqu'à 3 750 euros d'amende ainsi qu'un an d'emprisonnement. (26)

- **Article L.342-1-4 du code de la santé publique**

Toute incitation à la consommation ou au trafic de stupéfiants est passible de 5 ans de prison et 75 000 euros d'amende. (26)

- A**rticle 222-37 du code de la santé publique**

Tout individu se trouvant en possession d'un produit stupéfiant risque jusqu'à 10 ans d'emprisonnement et 7 500 000 euros d'amende. (26)

- **Article 222-37 du code pénal**

Toute vente ou donation de produits stupéfiants est susceptible d'entraîner une peine de 5 ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende. (26)

NB : tout mineur est considéré responsable pénalement à partir de 13 ans.

En ce qui concerne la conduite, nous avons des peines qui s'adaptent en fonction du danger :

- Conduite sous emprise de drogues : 2 ans de prison, 4 500 euros d'amende et un retrait de points.
- Si le conducteur est sous l'emprise de drogues plus alcool : 3 ans de prison et 9 000 euros d'amende.
- En cas d'homicide par imprudence par un conducteur ayant consommé des stupéfiants : 7 ans de prison et 100 000 euros d'amende. (27)

Enfin, lorsque le conducteur est contrôlé positif à l'un des tests mis en place sur le bord de la route, son permis lui est retiré pour soixante-douze heures (le temps d'obtenir le résultat de confirmation sur un échantillon de sang). (28)

II. Protocole mis en place par les forces de l'ordre sur la route

A. Stupéfiants recherchés

Comme nous l'avons vu précédemment, une tolérance zéro est instaurée en France en matière de produits psychotropes au volant.

De nombreuses études épidémiologiques ont vu le jour depuis plusieurs années. Celles-ci ont mis en évidence que la consommation importante de substances psychoactives était impliquée dans un grand nombre d'accident de la route.

En effet, une étude, regroupant 16 laboratoires en France, menée du 1 er janvier 2005 au 31 décembre 2006 s'est intéressée à des automobilistes de moins de 30 ans décédés dans un accident de la voie publique.

L'objectif de cette étude est de démontrer la prévalence d'usage des stupéfiants, de l'éthanol ainsi que de la buprénorphine chez des automobilistes décédés dans un accident de la route.

Les résultats de cette étude incluant 908 échantillons sanguins sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Analyses réalisées	**Nombre de positifs**	**Prévalence**
THC-COOH (>2 ng/ml)	**902**	**316**	**35,0%**
THC (>0,5 ng/ml)	**902**	**249**	**27,6%**
Benzoylecgonine (>20 ng/ml)	**889**	**24**	**2,7%**
Morphine (>20 ng/ml)	**889**	**24**	**2,7%**
Amphétamines (> 20 ng/ml)	**885**	**10**	**1,1%**
Alcool (>0,5 g/L)	**453**	**137**	**30,2%**
Buprénorphine (> 0,5 ng/ml)	**329**	**3**	**0,9%**

Tableau 3 : Résultats de l'étude (22)

Il a été observé que le cannabis occupe la première place avec 35% de consommateurs et 27.6% de sujets ayant consommé dans les heures précédentes. De plus, dans 94.3% des cas, le THC était le seul stupéfiant présent.

Il a également été montré lors de cette étude une polyconsommation de produits psychotropes. En effet, l'association la plus fréquente avec le cannabis est la cocaïne (9 cas).

On note également une association cannabis- alcool chez 66 sujets de l'étude, ce qui représente 26.5% chez les conducteurs THC positifs. (29)

Ainsi, au regard des résultats d'études montrant que certains sujets se retrouvent au volant après une consommation importante de stupéfiants, la vigilance au bord de la route par les forces de l'ordre se tourne vers quatre classes de substances ou plantes classées comme stupéfiants :

- les **cannabinoïdes**

  Ils sont présents dans le cannabis sous formes de THC et de ses métabolites.

- les **amphétamines**

  Elles constituent un ensemble de produits de synthèse stimulants. Parmi les amphétamines et ses dérivés, on peut en citer les principales : la D-amphétamine (ou speed), la méthamphétamine (encore appelée ice, crystal ou yaba), la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) (ou ecstasy)(30). Sous l'emprise d'amphétamines, le conducteur va avoir un temps de réaction amélioré ainsi qu'une vigilance accrue mais en contre partie elles vont augmenter la prise de risque du conducteur et peuvent rendre l'automobiliste agressif.

- les **opiacés**

  Ils désignent une famille de produits d'origine naturelle, semi-synthétique, ou synthétique avec comme chef de file la morphine. On retrouve également l'héroïne qui est le résultat d'une transformation de la morphine. La consommation d'opiacés se manifeste au volant par une somnolence et un ralentissement de l'activité cérébrale.

- la **cocaïne et ses métabolites**

  Ils sont issus de la feuille de cocaïer.

  Elle peut être « sniffée » (on parle alors de « ligne de coke »), fumée sous forme de crack ou encore injectée en intraveineuse. (21) Ses effets au volant sont identiques aux amphétamines c'est-à-dire une augmentation de prise de risque, possibilité d'agressivité sur la route avec une augmentation de la vigilance.

B. Analyse comportementale du conducteur

1. Système DRE

Sur le bord des routes, les forces de l'ordre se doivent de savoir reconnaître les signes d'intoxication cannabique d'un conducteur lors d'un contrôle quelconque.

Afin de former les policiers, plusieurs protocoles d'évaluation ont été mis en place dont le système Drug Recognition Expert (DRE) qui est un programme américain reconnu partout dans le monde.

Ce programme vise à former et à soutenir les policiers pour la détermination et la vérification de l'usage de drogues au volant ainsi que l'obtention d'une condamnation.

Il est encadré par des agents de police experts dans la détection d'usage de drogues au volant et s'applique lorsque l'on administre un alcootest à un conducteur et que le résultat de celui-ci ne concorde pas avec le comportement de l'automobiliste qui présente des facultés de conduite affaiblies.

Dans ce cas, lors d'une suspicion de consommation de produits stupéfiants, l'agent de police recherche des signes montrant des facultés affaiblies par l'effet d'une drogue comme par exemple : un conducteur confus, avec un temps de réaction ralenti, difficulté à traiter une information, perte de mémoire, le blanc des yeux injecté de sang, pupilles dilatées, manque de coordination…

Ce protocole considéré comme fiable dans 95% des cas a été adopté par de nombreux pays comme l'Australie, l'Angleterre, la Norvège, la Suède ou encore 36 états des Etats-Unis. (31)

2. En France

Les forces de l'ordre françaises procèdent pareillement sur le bord des routes.
En effet, lors d'un contrôle routier, elles étudient le comportement du conducteur.

Si le sujet semble perturbé, on commence l'examen par un test éthylique. Si celui-ci est négatif, un examen comportemental peut commencer. Ce dernier correspond à la recherche de signes indiquant l'imprégnation de drogues (comme dans le protocole DRE) : yeux rouges, pupilles dilatées (pour le cannabis et myosis pour l'ecstasy), manque de coordination…

De plus, les agents de police sont parfois accompagnés de chiens spécialement dressés pour reconnaitre tous les types de stupéfiants. Si le chien détecte une odeur de stupéfiant, il gratte à l'endroit donné ou s'assoit devant la personne qui sent la drogue. Dans ce cas de figure la police procède alors à une fouille du véhicule et de ses passagers ainsi qu'à une recherche de produits stupéfiants sur le conducteur. (28)

Lors d'un contrôle d'alcoolémie sur les routes, les policiers remplissent les feuilles A, B et C qui correspondent à une étude du comportement de l'individu et les résultats des épreuves de dépistage et des analyses de sang. Pour les stupéfiants, c'est la même procédure, les fiches à remplir sont (cf.annexe 2) :

- La fiche « D » : Résultats des épreuves de dépistage.

- La fiche « E » : Résultats de l'examen clinique et médical (cette fiche est remplie que lorsque les épreuves de dépistage se révèlent positives ou sont refusées.)

- La fiche « F » : Résultats des analyses de sang.

C. Prélèvement et dépistage

Lors d'investigations auprès des automobilistes, que ces derniers soient ou non impliqués dans les accidents, les forces de l'ordre recherchent les quatre classes de stupéfiants (cannabinoïdes, opiacés, amphétamines et cocaïne) à l'aide de différents kits.

En effet la détection de ses drogues peut se faire dans différents milieux biologiques que nous allons développer ci-dessous.

Mais avant, il est important de rappeler que quelque soit le milieu biologique utilisé pour le dépistage, les concentrations de drogue dépendent de nombreux facteurs à savoir :

- la dose consommée
- la qualité du produit
- le mode de consommation
- la fréquence
- le métabolisme du consommateur
- le poids du sujet
- son état de santé…

1. Dans l'urine

Ce milieu de dépistage est utilisé dans de nombreuses circonstances : accidents de la voie publique, lutte antidopage, dépistage de toxicomanies en milieu de travail, suivi de toxicomanes bénéficiant d'un traitement de substitution.

➢ Elément recherché

Comme nous l'avons vu dans ma première partie de thèse, le Δ9THC est éliminé dans l'urine sous différentes formes à savoir : -THC-COOH

- THC inchangé à l'état de traces
- 11-OH-THC

Pour ce dépistage, on recherchera le composé majoritairement présent dans l'urine, c'est-à-dire le THC-COOH. En effet, il a été observé des concentrations élevées de l'ordre de 50 à 500ng/ml chez un sujet fumant un joint par jour et jusqu'à plusieurs milliers de ng/ml chez de gros consommateurs réguliers (Baselt, 1984 ; Meatherall et Warren, 1993). (7)

➢ Mode d'utilisation au bord de la route

Afin d'être autorisé à effectuer un test urinaire sur les conducteurs, les forces de l'ordre doivent remplir certaines conditions. En effet, ce dépistage nécessite du matériel particulier comme un camping car ou autre permettant le prélèvement ainsi que la présence d'un médecin ou d'un étudiant en médecine autorisé à exercer à titre de remplaçant. (24) La miction urinaire doit être émise sur place, dans un local WC, sans point d'eau et dont l'eau des sanitaires est colorée à l'aide d'un additif. En cas d'absence de médecin les agents de

police sont contraints de se rendre aux urgences et d'attendre avec la personne testée, ce qui limite fortement le nombre de contrôles.

La languette du kit est alors plongée dans l'urine récoltée dans un flacon. Grâce à une méthode immunochromatographique, le résultat qualitatif est obtenu en 5 à 10 minutes.

La positivité du test se traduit par l'apparition d'une bande pour le produit présent.

Les seuils de détection pour ce type de kit sont :

- pour le cannabis : 50 ng/ml
- pour les amphétamines : 1000 ng/ml
- pour les opiacés : 300 ng/ml
- pour la cocaïne : 300 ng/ml (32)

Il existe également des méthodes plus fréquemment employées comme la technique enzymatique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) ou encore l'immunopolarisation de fluorescence. Elles sont toutes deux automatisables et utilisées à l'hôpital. Elles utilisent un anticorps spécifiques de la molécule à rechercher comme par exemple pour le cannabis, l'anticorps est dirigé contre le THC-COOH. (7)

En cas de résultat positif, il est indispensable d'effectuer un test de confirmation sanguin qui s'effectue à l'hôpital en service de toxicologie. Là, l'échantillon sanguin permettra de confirmer ou non la positivité du test et donnera également des informations quantitatives sur la drogue décelée.

- **Variations de concentrations dans le temps**

Comme nous l'avons vu précédemment, le THC se transforme en 11-OH-THC qui s'oxyde en THC-COOH.

Ce dernier apparaît dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation et dans l'urine dans les 30 minutes.

De plus nous savons que l'élimination est lente dans les urines du fait de la forte fixation tissulaire du THC. Enfin, elle varie selon les sujets en fonction de divers paramètres tels que la dose inhalée ou encore la fréquence de consommation. En effet, Lemberger et coll. (1971) ont démontré que les consommateurs réguliers étaient capables de métaboliser le THC plus rapidement que les sujets naïfs de cette drogue.

Huestis et coll. (1998a) ont calculé les demi-vies d'élimination du cannabis. Pour cela, ils ont analysé les urines de sujets ayant fumé un « pétard » contenant 1,75% ou 3,55% de THC pendant 14 jours. Les valeurs relevées étaient comprises entre 44 et 60 heures.

Enfin, Smith-Kielland et coll. (1999) ont montré que du THC-COOH pouvait être présent dans l'urine 27 jours après arrêt de la consommation chez de gros fumeurs. (7)

Ainsi, des concentrations élevées de THC-COOH dans l'urine suggèrent une consommation récente ; cependant, la présence de cet acide dans l'urine pendant plusieurs jours rend imprécise la détermination de l'instant de consommation et rend ainsi difficile l'affirmation ou non que le conducteur était sous l'emprise du cannabis.

Le seuil de dépistage fixé à 50 ng/ml permet de pouvoir écarter tout risque de positivité après inhalation passive. En effet, Wingert (1997) proposait d'abaisser le seuil à 20ng/ml mais Cone et coll. (1987) ont démontré la positivité du test après inhalation passive. Les conditions de l'étude étaient les suivantes : les sujets étaient placés dans une pièce de 12,6m3 sans ventilation. Les tests étaient positifs après avoir été exposé à 16 cigarettes contenant 2,8% de THC, une heure par jour pendant 6 jours consécutifs.

Dans les mêmes conditions d'exposition mais dans une pièce de 30m3, Giardino (1997) à analysé les concentrations maximales de THC-COOH qui étaient de l'ordre de 4,4 ng/ml, ce qui est largement en-dessous de 20ng/ml. (7)

- **Risques de falsification**

Afin de passer entre les mailles des filets des policiers, si je peux me permettre, certains usagers ont recours à divers procédés permettant de fausser les résultats.

En effet, les tests urinaires étant utilisés dans différents contexte, que se soit sur la route, au travail ou encore sur une compétition sportive, certains n'hésitent pas à utiliser des diurétiques, absorber des grands quantités de liquide, prendre des médicaments entrainant une modification du ph urinaire ou encore d'autres comme l'ibuprofène et l'aspirine entrainant des interférences et rendant le dépistage d'autant plus difficile.

D'autres techniques, in vitro cette fois-ci, correspondent à l'addition dans l'urine émise de produits tels que des alcalis, du nitrite de potassium ou de sodium, du savon, du chlorure de sodium…(7)

- **<u>Avantages et inconvénients de l'urine</u>**

Chaque milieu biologique exploité dans la recherche de cannabis comporte à la fois des intérêts parfois non négligeables ainsi que des limites.

Le dépistage urinaire présente de nombreux avantages dont les principaux sont :

- l'existence d'une multitude de tests de dépistage rapide conçus pour l'urine
- la présence en forte concentration de l'acide recherché (THC-COOH)
- utilisation du kit de façon mobile
- rapidité de réponse du test : 5 à 10 minutes
- besoin de seulement quelques gouttes d'urine

En contrepartie, il existe également de nombreux inconvénients poussant à développer le dépistage par méthode salivaire.

Les principaux inconvénients sont les suivants :

- le recueil urinaire n'est pas facile car il peut présenter un caractère humiliant.
- La nécessité d'avoir un matériel particulier tel que le camion sanitaire ou équivalent ainsi que la présence d'un médecin.
- Les possibilités d'adultération.
- L'impossibilité de distinguer une consommation récente d'une consommation datant de quelques jours.
- Prix du kit de dépistage qui est d'environ 36 ,70 euros TTC.
- Coût de l'opération de dépistage tant en terme de temps utilisé pour un conducteur contrôlé positif qu'en terme de coût total des examens.
  En effet, le test à beau être positif dans l'urine, il ne le sera peut être pas dans le sang (lors du dosage de confirmation) car comme nous l'avons étudié auparavant, le taux de THC décroît très rapidement dans le sang. Ce qui aboutira alors à un résultat négatif.

Il est important de signaler que le temps moyen d'un dépistage de stupéfiant lorsque celui-ci est positif est de l'ordre d'une heure et demie, ce qui limite ainsi le nombre de dépistages pouvant être effectués le temps d'une nuit sur le bord de la route.

Pour ces différentes raisons, les forces de l'ordre attendent beaucoup du test salivaire mis en place afin de pouvoir optimiser leur rôle de prévention en terme de sécurité routière.

2. Dans La salive

En matière de dépistage salivaire, la France est un peu à la traîne par rapport à d'autres pays européens comme la Suisse et l'Allemagne.

La salive se présente comme un bon milieu de dépistage en raison de sa facilité d'accès et de son recueil non invasif.

Mis en place depuis le début juillet 2008, le test salivaire a pour objectif de dissuader les conducteurs à consommer de la drogue (cannabis, cocaïne, opiacés, amphétamines, ecstasy…)

- **Elément recherché**

Une fois inhalé, le THC contenu dans le chanvre se retrouve dans la circulation sanguine et se fixe de façon importante aux protéines plasmatiques (87% à 94%) ce qui rend son passage du sang à la salive quasiment nul. Il en résulte donc que la présence de THC dans la salive est essentiellement due à une séquestration buccodentaire. (7)

Nous développerons ce mécanisme dans la troisième partie de ce travail.

Ainsi, la recherche d'une conduite sous l'emprise de cannabis se fera dans la salive par la détection de THC (molécule mère du chanvre).

- **Mode d'utilisation sur la route**

De nombreuses études ont été effectuées dans différents pays afin d'analyser différents kits de dépistages tels que : DrugWipe®, Cozart®collector, Intercept®, OraLine®, Salivette®…(33)

Trois types d'accessoires peuvent être utilisés pour récolter la salive, à savoir :

- des languettes (frottées sur la langue)
- une éponge sucette (placé dans la bouche à la manière d'une sucette pendant environ 8 minutes)
- un bâtonnet (mis en bouche au contact de la salive) (34)

Nous nous intéresserons ici au kit de dépistage mis en place en France par le Docteur en pharmacie Pierre Augis, à savoir le Rapid Stat®.Celui-ci est utilisé par les gendarmes et les

policiers en cas d'accident de la circulation, d'infraction au code de la route de la part du conducteur ou encore à la sortie des discothèques ou des concerts.

L'utilisation de ce kit sur le bord de la route nécessite une formation des forces de l'ordre.

En effet afin d'assurer un résultat optimal, les agents de police utilisant ce kit doivent suivre une formation sur l'utilisation du test.

Leur formation porte sur l'utilisation du kit en lui-même avec les différentes étapes à suivre ainsi que sur la lecture du test qui ne doit pas être effectuée au-delà de la huitième minute.

Le détail des étapes à suivre sera développé dans la troisième partie de cette thèse.

J'énoncerai dans ce paragraphe les différentes étapes effectuées lors d'un contrôle sur un conducteur que nous reverrons dans le détail dans la troisième partie de ce travail.

L'accessoire utilisé ici est un collecteur de salive sous forme de bâtonnet. Ce dernier est placé dans la bouche du conducteur et frotté pendant environ 15 secondes par face (face interne joue gauche + face interne joue droite) ceci en effectuant des mouvements rotatifs.

Une fois la salive collectée, le collecteur est plongé dans une solution tampon, puis le mélange salive-tampon est alors versé dans un dispositif d'incubation qui sera lui-même percé permettant la migration des composés sur la plage de lecture.

On attendra alors 8 minutes avant d'affirmer ou non la présence de drogue qui se caractérise par l'absence de trait en face du produit stupéfiant recherché.

Ainsi la durée totale du test est d'environ 13 minutes, ce qui est un gain de temps considérable pour les forces de l'ordre. (35)

Les seuils de positivité relatifs au Rapid STAT® sont :

- amphétamines : 25 ng/ml
- benzodiazépines : 25 ng/ml
- cocaïne : 12 ng/ml
- méthamphétamines (y compris MDMA/ Ecstasy) : 25ng/ml ; 50 ng/ml
- opiacés : 25 ng/ml
- THC (molécule mère) : 15 ng/ml

En cas de positivité du test (absence de trait en face de l'une des drogues), le sujet est alors soumis à une prise de sang afin de quantifier le produit.

- **Variations des concentrations au cours du temps.**

Les concentrations de THC retrouvées dans la cavité buccale varient en fonction de la quantité de chanvre inhalé ainsi que de la teneur des joints.

On en déduit alors aisément que les concentrations observées dans les minutes qui suivent la fin de l'inhalation sont très importantes (de 50 à 1000ng/ml) pour décliner rapidement dans les heures qui suivent.

Il a été montré que par des méthodes analytiques sensibles, le THC reste détectable dans la salive pendant 4 à 6 heures en moyenne (Maseda et coll., 1986 ; Gross et coll., 1985), voire pendant 10 heures pour de fortes doses inhalées (Cone, 1993). (7)

De plus, des travaux ont été effectués et récemment publiés (septembre 2004) par M. Huestis et E. Cone, sur la détection dans la salive et le plasma du cannabis après la consommation d'un joint. (36) Leurs études expérimentales portaient sur six sujets à qui ont faisaient fumer une cigarette contenant soit une dose usuelle aussi appelée « dose de rue » (soit 1,75% de THC) soit une cigarette contenant une dose élevée de THC à savoir 3,55%.

La durée de détection était calculée en fonction du seuil de positivité du test mis en place sur les routes qui est de 15ng/ml.

Les résultats ont montré des temps de détection variable d'un sujet à l'autre.

En effet pour la cigarette contenant 1,75% de THC le temps de détection varie entre 20 et 45 minutes selon l'individu.

Pour le joint contenant une forte dose de THC, le temps varie entre 25 min et 4h10. (Cf les tableaux annexe 1).

Il est donc difficile de pouvoir donner un temps de détection précis de la consommation de cannabis, au regard des différents résultats rencontrés dans la littérature.

Cependant, la positivité du test reflète une consommation récente contrairement au test urinaire qui lui ne permet pas d'estimer le temps entre la consommation et le dépistage.

- **Risques de falsification**

L'un des avantages du dépistage salivaire est de se faire de manière directe sur la route. L'agent de police effectue lui-même le dépistage et peut ainsi confirmer que la salive appartient réellement au conducteur.

Les tentatives de falsification sont de ce fait limitées voire quasi inexistantes.

Cependant une étude menée sur le test Oratect® estime que 30 minutes suffisent pour que les particules de nourriture ou autre procèdent au nettoyage de la cavité buccale (un bain de bouche par exemple). (37)

En effet, le dépistage reposant sur les dépôts de THC dans la cavité buccale, il suffit d'un bain de bouche, d'un brossage de dents ou encore la prise de nourriture pour diluer le THC présent dans la bouche. Les concentrations de THC étant diminuées, le dépistage sera alors plus difficile.

Enfin, lors de la même étude, il a été démontré que la prise de nourriture, de boissons (les plus fréquentes) ou encore de produits d'hygiène (dentifrice, bain de bouche…) n'entrainaient en aucun cas des résultats faussement positifs. (37)

- **Avantages et inconvénients**

Le dépistage salivaire reste une méthode relativement récente et comporte certains avantages dont les principaux sont :

- Une utilisation aisée.
- Un prélèvement non traumatique.
- Utilisé chez les personnes handicapées et celles qui ont peur du sang
- Un dépistage fait par l'agent de police directement. Plus besoin d'être assisté d'un médecin ou d'une structure mobile particulière.
- La rapidité du dépistage permet d'augmenter le nombre de contrôles.
- Il reflète une consommation récente de produits stupéfiants.
- Détecte de nombreux xénobiotiques.
- Coût du kit autour de 9 euros.

Cependant il existe encore des points négatifs dont :

- Le laps de temps court pour la détection
- Détection uniquement des résidus buccodentaire, ce qui peut entrainer un résultat faussement négatif en cas de nettoyage de la cavité buccale.
- Certains auteurs estiment que les différents tests salivaires manquent de sensibilité.
- Nécessite une formation des forces de l'ordre pour son utilisation.

1. Dans Le sang

Le test sanguin pour la recherche de produits stupéfiants est réalisé lors de résultats positifs pour un test urinaire ou salivaire afin de confirmer et de quantifier la ou les drogues présentes dans l'organisme de l'automobiliste.

Nous rechercherons dans le sang la présence des cannabinoïdes suivants :

- THC
- THC-COOH
- 11-OH-THC

Nous reviendrons sur ce milieu de dépistage dans le troisième paragraphe de cette partie intitulée : Dépistage de confirmation et analyse quantitative.

2. Dans La sueur (7)

Ce milieu biologique constitue un très mauvais milieu d'investigation.

En effet, la sueur est exposée à une contamination par l'environnement et de plus, elle ne permet pas de déceler une contamination récente puisque le THC présent dans ce milieu est entièrement dépendant du dernier lavage.

Il faut également savoir que le THC, contrairement à d'autres substances comme la cocaïne ou les amphétamines, est excrété en très faible quantité dans la sueur, en raison d'un pKa peu favorable (Kintz, 1998).

Enfin, un test de dépistage, le Drugwipe® (Allemagne) , a été proposé pour déceler la présence de cannabis par simple essuyage du front. Mais les résultats des travaux effectués sur cette méthode n'ont pas été concluants .En effet, il a été relevé de nombreux résultats faussement négatifs (Mura. et coll., 1999), expliqués par le fait que le Drugwipe® est essentiellement conçu pour mettre en évidence le THC-COOH qui est absent de la sueur. Enfin, de nombreux résultats se sont révélés positifs alors que les sujets étudiés ne présentaient pas de THC dans le sang (Samyn et Van Haeren, 2000).

3. Dans Les cheveux

Ils incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur.

Si l'analyse des cheveux ou autres phanères ne permet pas de mettre en évidence une consommation récente de stupéfiants, elle présente néanmoins un intérêt considérable.

En effet l'analyse séquentielle du cheveu renseigne sur le vécu toxicomaniaque d'un individu.

Chaque centimètre de cheveu correspond à peu près à un mois de pousse.

Le cannabinoïde recherché est le THC (molécule mère).

L'étude séquentielle du cheveu permet d'établir un calendrier d'exposition et permet de vérifier que le sujet à arrêté de consommer lorsqu'il s'agit de restituer un permis de conduire après suspension de celui-ci pour infraction à la législation. (1)

L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux, réalisée par GC-MS (chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse), permet d'établir la chronicité et le niveau de consommation, ce qui n'est pas possible par l'analyse urinaire. (7)

Ce milieu de prélèvement a donc de nombreux avantages tels que :

- en cas de litiges concernant les résultats des analyses urinaires
- montrer l'abstinence d'un sujet
- utilisé dans le cadre de la lutte antidopage
- établir un calendrier des consommations
- suivi d'une toxicomanie…

III. Dépistage de confirmation et analyse quantitative

La confirmation d'une consommation de cannabis au volant se fera à l'aide d'une prise de sang qui sera analysée après un résultat positif avec un test urinaire ou salivaire.

B. Conditions d'utilisation

Si le sang constitue un milieu idéal pour la confirmation d'une consommation de stupéfiants, il ne peut être utilisé pour un dépistage rapide sur les routes, tout d'abord par le caractère invasif de son prélèvement mais aussi car son exploitation analytique fait appel à des méthodes réalisables en laboratoire.

Il est donc utilisé :

- Pour confirmer un test urinaire ou salivaire positif.
- En cas d'accident mortel
- En cas d'accident corporel grave
- Pour quantifier la ou les drogues présentes.

C. Méthodes de dosage

De nombreuses techniques sont potentiellement utilisables pour la recherche de cannabis dans le sang.

Les méthodes immunochimiques ne sont pas utilisées pour ce milieu en raison d'une faible sensibilité et d'une mauvaise spécificité.

Actuellement, la méthode la plus fiable est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS). (1)

Kintz et coll. (1996) ont proposé une méthode utilisant une extraction liquide-liquide et des étalons internes deutérés. Cela permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,4 ng/ml pour le THC et de 0,2 ng/ml pour le THC-COOH.

La société française de toxicologie analytique a validé et recommande cette méthode dans le cadre de la sécurité routière (Deveaux et coll., 1996).

L'analyse du sang par GC-MS permet également d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. En effet, Huestis et coll. (1992c) ont permis de préciser, avec un intervalle de confiance de 92%, si il s'agissait d'une consommation récente ou non à l'aide d'un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de THC et de THC-COOH, à savoir :

Log T (en h) = [0,576 x log (THC-COOH/ THC)] – 0,176.

D. Valeurs seuils

Les concentrations de THC ou de ses métabolites dans le sang ainsi que la durée des effets dépendent de la dose consommée, du mode de consommation et de l'expérience du sujet.

Comme nous l'avons vu précédemment, après administration de cannabis, on observe un pic plasmatique au bout de quelques minutes. Celui-ci décroit très rapidement pour atteindre environ 30% de la valeur initiale au bout de 10 minutes ou encore 5 à 10 % de sa valeur initiale au bout d'une heure (d'après Ward et Dye, 1999) et enfin atteindre les valeurs proches des limites de détection 2 heures après.(18)

Les seuils de positivité proposés et recommandés par la Société française de toxicologie analytique dans le cadre de la sécurité routière sont pour le cannabis :

- Pour le THC : 0.5 ng/ml
- Pour le THC-COOH : 1 ng/ml
- Pour le OH-THC : 5 ng/ml

Ainsi en comparaison avec l'urine, nous nous retrouvons dans le sang avec une fenêtre de détection plus étroite et des concentrations plus faibles.

Enfin, sur le plan médico-légal, les experts judiciaires s'accordent à reconnaître le sang comme le milieu de choix pour caractériser une éventuelle conduite automobile sous l'influence d'une substance psychoactive, bien qu'à ce jour il soit admis qu'il est difficile de

fixer un seuil définitif de concentration au-delà duquel la vigilance est modifiée (Kintz et coll., 2000). (17)

Cependant, on peut retrouver dans la littérature internationale quelques données telles que :

- l'apparition de conjonctives injectées dès que la concentration plasmatique atteint 5 ng/ml.
- l'apparition d'effets psychiques à partir de 9 ng/ml de concentration.
- Les effets maximum sur le système nerveux central semblent atteints lorsque le THC et le THC-COOH sont à des concentrations équivalentes. (1)

Toutes ces données sur le dépistage et le dosage des stupéfiants ont permis aux forces de l'ordre d'utiliser un test de dépistage rapide du cannabis dans la salive, effectué lors des contrôles routiers.

3ème partie

DEPISTAGE SALIVAIRE SUR LES ROUTES EN FRANCE

La dernière nouveauté en termes de dépistage de stupéfiants, est l'utilisation de la salive comme milieu d'investigation. Nous verrons ainsi dans cette partie comment le cannabis se retrouve dans la salive et comment le dépistage salivaire se déroule.

I. La salive

E. Origine et composition

L'origine de la salive vient majoritairement de trois paires de glandes salivaire à savoir ; les glandes parotides (les plus volumineuses) notées en 1 sur la figure ci-dessous, les glandes maxillaires (situées dans le plancher de la bouche, n° 2) et la glande sublinguale en n° 3 sur la figure ci-dessous. Cette sécrétion présente un aspect liquidien, incolore, insipide et filant. (38)

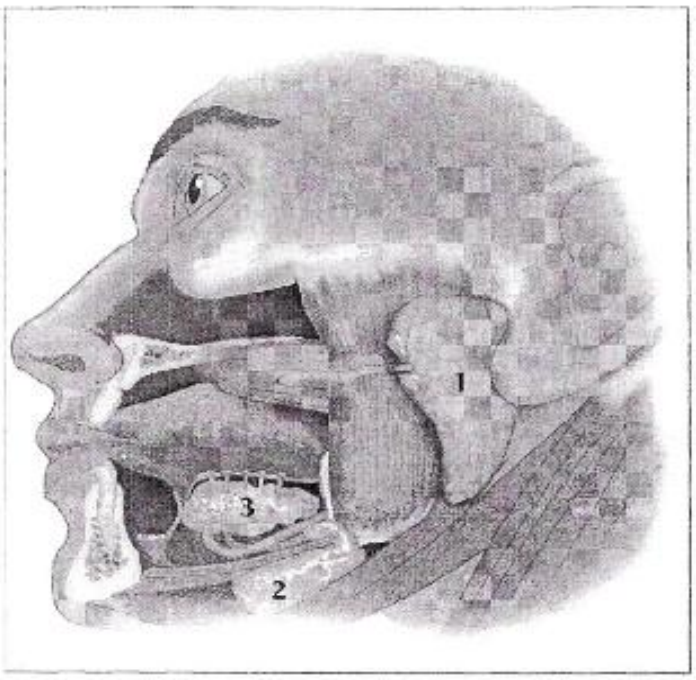


Figure 11 : Position anatomique des trois principales paires de glandes salivaire. (38)

Son rôle est d'humidifier les muqueuses de la bouche et d'humecter les aliments ainsi que de commencer la digestion des glucides par l'intermédiaire d'une enzyme : la ptyaline.

Elle se compose majoritairement d'eau (99%), de sels minéraux, de protéines telles que des mucines (qui ont un rôle de lubrification) ainsi que des enzymes de digestion.
La concentration de la salive en termes d'électrolytes varie en fonction du rythme circadien.
De plus, le volume de salive peut être augmenté ou à l'inverse diminué par différents facteurs.

En effet il peut être augmenté par la stimulation d'éléments olfactifs, par une stimulation mécanique avec le chewing gum par exemple, par une douleur, un changement hormonale lors de la grossesse ou encore par une stimulation sympathomimétique ou parasympathomimétique d'une drogue.

A l'inverse une diminution de sécrétion salivaire peut être observée lors de la ménopause, d'un état de stress, de la consommation de drogues telles que le cannabis ou les amphétamines ou encore lors de l'utilisation de médicaments tels que les anti-parkinsonniens, les anti-histaminiques, les anti-dépresseurs...(39)

En moyenne, nous produisons 500-1500 ml de salive par jour soit entre 0 et 6 ml/min.

F. Passage du cannabis du sang à la salive

Le passage des cannabinoïdes du sang vers la salive est très faible.
En effet, le passage de la plupart des stupéfiants du sang vers la salive semble se faire par simple mécanisme de diffusion passive dépendant de leurs propriétés physicochimiques (pKa, liposolubilité, poids moléculaire et configuration spatiale), de leur liaison aux protéines plasmatiques ainsi que des pH plasmatique et salivaire. (39)

Ce qui explique que le passage du THC et du THC-COOH vers la salive est quasiment nul du fait d'une forte fixation aux protéines plasmatiques (87% à 94%).
Les auteurs admettent que la présence de THC (molécule mère) dans la cavité buccale est presque exclusivement due à une séquestration bucco-dentaire lors de l'inhalation d'un « joint ». (7)

G. Différentes méthodes de collection de la salive

De nombreuses études ont été menées sur les tests salivaires dans le monde entier.
Il existe ainsi différents prototypes qui ont été introduits pour un dépistage rapide des substances psychotropes dans la salive tels que :

- Le *Drugwipe* (securetec, Allemagne)
- Le système *Rapiscan* (Cozart Bioscience Ltd.,UK)
- Le dispositif *Drager* (Allemagne)
- *Oraline* (Sun Biomedical, USA)
- L' *Oralstat* (pour l'American biomedica)
- L' *Ultimed Salivascreen* (USA)…(40)

En pratique, un échantillon de salive peut être collecté en crachant dans un récipient, en balayant la bouche avec un coton-tige ou équivalent , ou encore en stimulant la production salivaire en mastiquant un matériel inerte tel que le téflon, ou en utilisant des matières acidulées.(41)

Prenons l'exemple du *Drugwipe*. Ce prototype permet la détection du cannabis, des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés.
Il s'utilise par frottements au niveau des deux joues pendant 15 secondes.

L'étude Rosita-2 (2005) qui avait pour objectif l'évaluation des tests salivaires de détection de drogues au bord des routes a eu lieu dans six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, Finlande, France et Norvège) ainsi que quatre états américains (Floride, Utah, Washington, Wisconsin).

Les résultats de cette étude ont montré pour les cannabinoïdes une sensibilité de 46% (entre 0% à 74% selon le type de test) et une spécificité de 92% (entre 70% et 100%). (40)

Au vu de ces résultats, nous pouvons voir que la fiabilité des tests de détection de cannabis dans la salive doit encore être améliorée. En effet, plus de 50% des échantillons positifs au cannabis ne sont pas détectés par les tests rapides.

Tout ceci s'explique par le seuil de détection qui est de l'ordre de 15ng/ml et par la cinétique du cannabis.

Le graphique ci-dessous montre bien des concentrations de la molécule mère très importante quelques minutes après l'inhalation de cannabis, puis une diminution très rapide pour atteindre des valeurs inférieures au seuil de détection au bout de 1H30 environ.

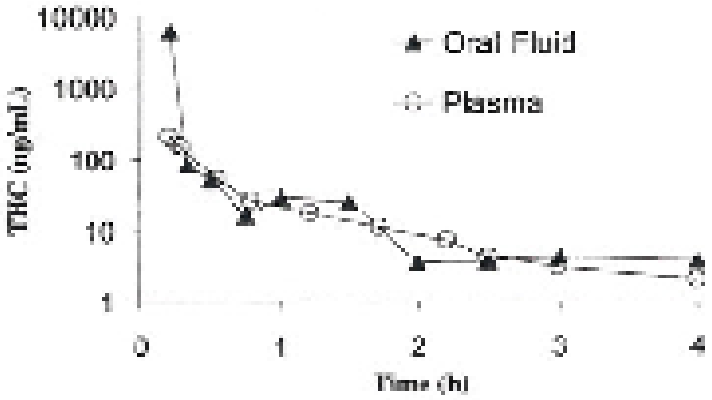


Figure 12 : Concentrations du THC dans la salive
et le sang au cours du temps.

II. Le test salivaire « Rapid Stat »

A. Présentation du Kit (35)

Figure 13 : Le « Rapid stat »

Le kit mis en place sur le bord des routes en France est le « Rapid Stat » (photo ci-dessus).

Il comprend avec son système clip :

- Un dispositif d'incubation et cassette de test.
- Un collecteur avec champ d'arôme.
- Une fiole contenant la solution tampon.

Son stockage :

Le test « Rapid Stat » se conserve à une température de 2°C- 30°Celsius.

Avant d'utiliser le test, il doit être mis en température de 10°C-35°C.

Date de péremption :

Sa date de péremption est au minimum de 18 mois et au maximum de 23 mois.

Tout test utilisé périmé sera irrecevable en cas de dépistage positif.

Drogues détectées :

- Amphétamines
- Benzodiazépines
- Cocaïne
- Méthamphétamines (incluant MDMA/ Ecstasy)
- Opiacés
- THC (molécule mère).

Ce kit permet d'obtenir un résultat au bout de 7 à 13 minutes.

Il est utilisé par les forces de l'ordre directement, et ne nécessite plus la présence d'un médecin ainsi que d'une structure spécialisée. La seule obligation est d'avoir suivi une formation sur l'utilisation du kit.

B. Mode d'utilisation

1. Collection de l'échantillon :

Pour augmenter la salivation du donneur, frotter sur le « champ d'arôme » pendant 4 secondes afin d'activer l'odeur.

Le collecteur est composé d'une microfibre unique et fine permettant une absorption rapide de la salive et des drogues susceptibles d'être présentes.

Avec ce matériel, il n'est plus nécessaire de recueillir un volume important de salive. En effet, 0,15 ml à 0,30 ml de salive sont suffisant pour détecter les concentrations des différentes drogues.

L’agent de police demande ensuite au donneur de mettre le collecteur dans la bouche et de le frotter 15 secondes par face (face interne joue gauche + face interne joue droite) ceci en faisant des mouvements rotatifs dans la bouche.

Figure 14 : Collection de salive.

2. Evacuation du collecteur et utilisation de la solution tampon :

Pendant que le donneur collecte sa salive, le policier enlève le film scellé de la fiole contenant la solution tampon.

Une fois la collection de salive effectuée, on plonge le collecteur dans la fiole.

Puis, on agite et tourne rapidement dans les deux sens le collecteur pendant 10 secondes pour évacuer la salive dans la fiole.

Ensuite, on retire le collecteur de la fiole et on le remet dans son tube.

On referme la fiole avec son bouchon compte-gouttes puis on dépose 7 gouttes de la solution tampon-salive dans chaque orifice du dispositif d’incubation.

Figure 15 : Le collecteur est plongé dans la solution tampon.

3. Le dispositif d’incubation :

Une fois les deux chambres d'incubation remplies des 7 gouttes de la solution tampon-salive, fermer l'abattement jusqu'à l'arrêt.

Puis, une fois fermé hermétiquement, agitez le test pendant environ 10 secondes.

La phase d'incubation de 4 minutes démarrera alors.

Une fois la phase d'incubation terminée, il faut casser la butée et presser le couvercle à fond.

Ce dernier est composé de deux picots qui percent alors la membrane plastique ce qui permet de déclencher la migration du test.

A partir du moment où l'on presse le couvercle à fond, le test doit impérativement rester à plat pour permettre la migration des composés.

4. Lecture du test

Le test comporte deux lignes de contrôle afin de s'assurer de la validité du test.

Si toutes les lignes sont formées, c'est-à-dire à la fois les lignes de contrôle et toutes les lignes de drogues, cela signifie que le test est négatif .Le donneur n'a donc pas consommé de drogues.

En revanche, si une ou plusieurs lignes de drogue ne sont pas formées, on s'accordera 8 minutes avant d'affirmer que le test est positif (comme nous le montre la photo ci-dessous).

Figure 16 : Lecture du test de dépistage.

Nous avons ici un test positif au THC ce qui signifie que notre donneur à consommé du cannabis il y a peu de temps.

L’interprétation du test est le moment le plus délicat, car toute ligne, épaisse ou fine, fortement ou faiblement colorée est une ligne et le résultat est négatif. De plus, au-delà de la huitième minute, le test ne doit pas être lu.

La photo ci-dessous montre ici un test invalide qui s’explique par l’absence d’une ligne de contrôle.

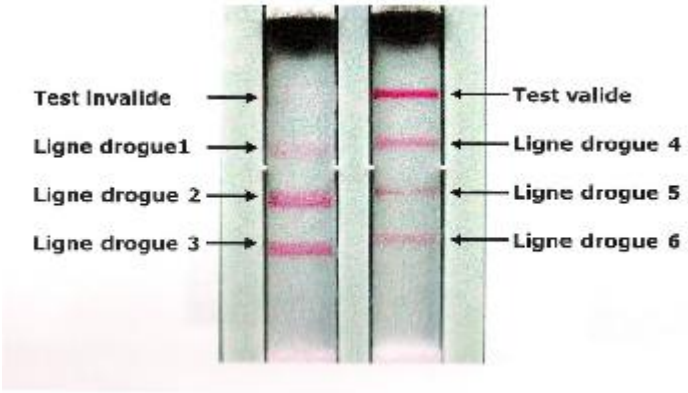


Figure 17 : Exemple de test invalide.

Vous pourrez trouver en annexe 3 le récapitulatif de la procédure d’utilisation du « Rapid Stat ».

C. Valeurs seuils (37)

Comme tout kit de dépistage de drogue, il existe des valeurs seuils de détection.
Ici, les concentrations minimales de détection sont :

- Amphétamines : 25ng/ml
- Benzodiazépines : 25ng/ml
- Cocaïne : 12ng/ml
- Méthamphétamines : 25ng/ml

- Ecstasy : 50ng/ml
- Opiacés : 25ng/ml
- Cannabis (THC) : 15ng/ml

D'après les recherches effectuées au cours de ce travail de thèse et connaissant le seuil de détection du cannabis on peut donc estimer un délai de détection d'un peu moins deux heures. Ce qui est relativement faible comme délais sachant que le sujet peut toujours être sous les effets de la drogue tout en étant négatif au dépistage.

Certains experts internationaux considèrent qu'il faudrait pouvoir déceler le THC à partir de 4ng/ml de salive. Car selon ces experts, c'est le seuil au-dessus duquel on estime que les effets de la drogue sont réels.

H. Avantages du « Rapid Stat »

Comme nous l'avons vu précédemment le « Rapid Stat » présente de nombreux avantages par rapport à la méthode urinaire.
En effet, on peut noter :

- facile d'utilisation
- prélèvement non traumatique
- peu de falsification possible car directement fait par l'agent de police qui certifie la provenance de la salive.
- Pas besoin de médecin ni de structure adaptée (différence majeure avec l'urine).
- Rapidité du résultat, ce qui permet d'augmenter le nombre de contrôles.
- Coût aux alentours de 9 euros.

I. Limites et inconvénients du test :

- laps de temps de détection relativement court (moins de deux heures)
- détection uniquement sur les résidus buccodentaires ce qui peut entrainer des résultats faussement négatifs en cas de nettoyage au

préalable de la bouche par une prise de nourriture, un brossage de la cavité buccale ou encore un bain de bouche.

- Le kit de détection n'est pas assez sensible.
- Une formation est obligatoire pour les forces de l'ordre pour l'utilisation du kit.
- Interprétation des résultats pas toujours évidente avec les lignes qui apparaissent plus ou moins bien.
- Ne donne pas d'informations sur les concentrations présentes et nécessite alors un dosage sanguin qui entraine d'autres coûts.

J. Quelques chiffres sur les dépistages effectués au CHU de Nantes :

Comme nous l'avons vu précédemment, une fois le dépistage salivaire positif, l'individu subit alors une prise de sang qui est montée au laboratoire de toxicologie pour un dosage de la ou des drogues présentes.

Sur un échantillon de 22 personnes positives à la salive, on a pu observer que :

- L'âge varie de 19 ans à 52 ans avec une moyenne de 26 ans.
- Le sexe est majoritairement masculin (même si il faut émettre une réserve sur ce critère car je pense que les forces de l'ordre effectuant les contrôles se focalisent plus sur la gente masculine).
- 15 cas se sont révélés positifs dans le sang avec des concentrations de THC comprises entre 0,5 ng/ml et 9,7 ng/ml. Rappelons que le seuil de détection est de 0, 5 ng/ml dans le sang pour le THC et que son temps de détection est assez court, ce qui explique les résultats négatifs pour les 7 autres individus.
- Les concentrations de THC-COOH varient de 3,8 ng/ml à 62,4 ng/ml avec une moyenne de 18,55 ng/ml.
- Pour le 11-OH-THC on a relevé des concentrations allant de 0,5 ng/ml à 5,4 ng/ml.
- Une association cannabis et morphine à été observée pour deux cas.

Ces chiffres ne sont pas représentatifs de la réelle consommation de cannabis au volant en Loire-Atlantique dû fait de son nombre limité ici de résultats.

Ces chiffres permettent seulement de montrer la fenêtre de détection étroite dans le sang avec des résultats positifs dans la salive et négatifs dans le sang.

III. Comparaison des différentes méthodes de dépistage.

Pour terminer, voici un tableau récapitulatif qui montre les différences entre les différents milieux biologiques exploitables pour la recherche de cannabis.

	Sang	**Urine**	**Salive**	**Cheveux**	**Sueu**
Cannabinoïdes majoritaires	THC THC-COOH 11-OH-THC	THC-COOH	THC	THC	THC
Délai max de détection	THC :quelques minutes à 12h. THC-COOH : 6 à 48h 11-OH-THC : 5 à 6h	- consommation occasionnelle : 2 à 7 jours - consommation régulière : 7 à 21 jours	THC : environ 2h	THC : infini	THC très variab 30 min 12h
valeurs seuils	THC : 0,5 ng/ml THC-COOH : 2ng/ml 11-OH-THC:	50 ng/ml	15ng/ml		
Intérêt	Confirmation Identification Dosage (quantification)	Dépistage d'une consommation	Dépistage d'une consommation récente	Révélation et suivi d'un usage régulier	Peu d'intér
Coût	216 euros pour une recherche globale 59,40 euros pour la recherche d'un stupéfiant	36,7 euros TTC	environ 9 euros		
Fiabilité	Elevée	Parfois faible	Correcte	Très faible	Correc

Réalisation sur la route	non	Application limitée	oui	non	oui

Tableau 4 : Comparaison des différentes méthodes de dépistage

Nous avons ici résumé les grands points de chaque milieu biologique exploitable.

Nous pouvons noter ici une différence de coût entre les milieux biologiques. En effet, le test salivaire présente ici des avantages importants par rapport à l'urine avec un dépistage moins cher ainsi qu'avec un temps de détection plus court qui nous permet de savoir directement si il y a eu une consommation récente ou non de cannabis.

De plus, l'urine et la salive nous permettent actuellement une rapidité d'obtention des résultats sanguins. En effet ceci s'explique par le fait que lorsque l'on détecte un ou plusieurs stupéfiants dans la salive ou l'urine, on ne recherchera alors dans le sang que la ou les drogues identifiées lors du dépistage rapide. Ceci à pour voie de conséquence une diminution des coûts de dosage dans le sang (car la recherche d'une drogue = 59, 40 euros alors qu'un dosage de toutes les familles revient à 216 euros) et un gain de temps avec une obtention des résultats plus rapides.

Ce tableau nous montre bien l'évolution qu'il y a eu autour de la sécurité routière en terme de dépistage de drogues au volant. Nous avons des kits de dépistage de plus en plus faciles d'accès avec la salive, des contrôles qui peuvent s'intensifier car il y a gain de temps lors du prélèvement, des coûts moindres en matériel, une quantification de stupéfiants dans le sang plus rapide permettant aux forces de l'ordre de réagir plus rapidement.

Pour terminer, la salive possède un autre avantage par rapport à l'urine, c'est que lorsque la personne est contrôlée positive dans la salive il y a plus de chance qu'elle soit également positive dans le sang que si on avait pris un échantillon d'urine. Ceci s'explique par la pharmacocinétique du cannabis dans le sang et l'urine que nous avons vu ultérieurement.

En effet un test de dépistage positif dans l'urine peut se révéler négatif dans le sang si la consommation du produit n'est pas très récente, et toujours par rapport au prix des examens, on se retrouve dans ce cas avec des coûts qui restent non négligeables pour au bout du compte ne pas avoir de poursuites judiciaires à l'encontre du conducteur.

Conclusion

Comme nous avons pu le voir tout au long de ce travail, le cannabis se présente, en matière de sécurité routière, comme une drogue aux effets les plus pervers.

En effet, elle possède une réelle toxicité neurocomportementale des plus redoutables pour le sujet ayant à effectuer des fonctions complexes telles que la conduite automobile.

On a pu noter que le dépistage salivaire du cannabis présente des avantages non négligeables par rapport au dépistage urinaire :

- Gain de temps pour les forces de l'ordre qui peuvent ainsi potentialiser leurs contrôles
- Souplesse d'intervention consécutive à la non nécessité de la présence d'un médecin et de structure adaptée.

En revanche, nous avons pu voir au cours de cette thèse les limites du dépistage salivaire qui pour le moment avec le « Rapid Stat » manque encore de sensibilité. En effet, il faudrait pouvoir arriver à un seuil de détection de l'ordre de 4 ng/ml pour le cannabis afin d'avoir une fenêtre de détection plus importante.

De plus, j'ai pu noter que dans la littérature scientifique, il y a encore des zones d'ombres ou mal définies au sujet de la quantification du degré d'altération cognitive lié à la consommation de ce produit et éventuellement les seuils d'apparition de ces effets en fonction des quantités consommées .

En effet, l'analyse des effets du cannabis est bien plus complexe que celle de l'alcool qui présente une cinétique simple et relation claire entre sa concentration sérique et le degré d'altération cognitive.

Nous pouvons donc en conclure que la recherche en termes de sécurité routière pour le dépistage du cannabis avance à petits pas et nécessite encore quelques améliorations.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. MURA, A. PIRIOU

Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile

2. CONSTENTIN.J

Nouveau regard sur le cannabis, faculté de médecine et de pharmacie de Rouen
www.univ-rouen.f

3. Wikipedia

http://fr.wikipedia.org/wiki/histoire_du_chanvre

4. DIDIER POL

Petite histoire naturelle des drogues psychotropes
www.didier-pol.net

5. P. MURA, B. BRUNET, Y. PAPET, T. HAUET

Cannabis sativa var. *indica* : une plante complexe aux effets pervers.
Annales de toxicologie analytique, vol 16, n°1, 2004.

6. Wikipedia

http://fr.wikipedia.org/wiki/cannabis

7. P. MURA, A. PIRIOU

Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ9-THC

8. LEMBERGER, AXELROD, KOPIN

Metabolism and disposition of thetrahydrocannabinols in naïve subjects and chronic marihuana users.
Acad Sci, 1971, 191 : 142-154

9. HUESTIS, SAMPSON, HOLICKY, HENNINGFIELD, CONE

Characterization of the absorption phase of marijuanasmoking.
Clin Pharmacol, 1992, 52 : 31-41

10. J.P GOULLE, E. SAUSSEREAU, C. LACROIX

Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)
Annales pharmaceutiques françaises (2008) 66, 232-244

11. MU ZHUANG KIRBY HAMPSON

Cannabinoid receptors differantially modulate potassium A and D currents in hippocampal neurons in culture
J. Pharmacol. Exp, 1999, 291 : 893-902

12. MACKIE, LAY, WESTENBROECK, MITCHELL

Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q type calcium currents in AT T20 celles transfected with rat brain cannabinoid receptor
J. Neurosci, 1995, 15 : 6552-6561

13. BOUALALA POINOT CHAZEL BOURRIE

Activation of mitogen activated protein kinase by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1
Biochem, J, 1995, 312 : 637-641

14. GIFFORD BRUNEUS GATLEY LAN MAKRIYANNIS

Large receptor reserve for cannabinoid actions in the central nervous system
J. Pharmacol. Exp THER, 1999, 131 (3) : 645-650

15. CHAMAYOU J.

Les dangers du hashish : les dernières découvertes scientifiques sur le cannabis.
Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, thèse pour le doctorat en médecine, 2002.

16. DENICKER, COLONNA, LOO, PETIT

Pharmacopsychose et syndrome déficitaire.

Evol Psychiat, 1979, 44 : 288

17. INSERM

Ccannabis quels effets sur le comportement et la santé
Expertise collective, 2001

18. AUDITION DE P. MURA LE 12 FEVRIER 2003

3 juin 2003- Auditions de la Commission d'enquête sénatoriale française sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites.
http://www.reseauvoltaire.net/imprimer9907.html

19. B. BRUNET, C. DOUCET, N. VENISSE, T. HAUET, W. HEBRARD, Y. PAPET, G. MAUCO, P. MURA

Toxicocinétique et distribution tissulaire du delta-9-tétrahydrocannabinol : étude chez le porc.
Annales de tox. Anal., 18, n°4, 2006

20. H. DELACOUR, A. SERVONNET, V. GARDET

Lettre à la rédaction : Dépistage du cannabis dans les urines : attention à l'acide niflumique.
Annales de tox. Anal. , 17, n°3, 2005

21. MILDT, CFES

Drogues et dépendances
Le livre d'information
Avril 2006

22. A. VERSTRAETE, M. DEVEAUX, I. MOREL

Aspects légaux de la consommation de cannabis et de la conduite sous son influence en Europe et dans le monde.
Annales de tox. Anal., 19, n°2, 2007

23. Les stupéfiants et la conduite

www.securite-routiere.org/usagers/stupefiants.html

24. BULLETIN OFFICIEL DU MINISTERE DE LA JUSTICE

N° 83, 1er juillet- 30 septembre 2001.
http://www.justice.gouv.fr/bulletin-officiel/dacg83e.htm

25. F. FACY, M-B. BIECHELER-FRETEL

Cannabis et conduite : les tests de dépistage
Numéro spécial Toxibase-Crips.

Revue Toxibase n° 12/ lettre du Crips n°70

26. CENTRE DE GESTION DE LA FONCTION PUBLIQUE

Législation sur le trafic et l'usage des substances vénéneuses classées stupéfiants
www.cdg67.fr, 08/05

27. www.studyrama.com/avt.php

28. http:// www.securiteroutiere.gouv.fr

2006

29. J. SIMONIN, G. SALQUEBRE, V. CIRIMELE, P. KINTZ

Criblage de 4 classes de stupéfiants dans la salive par LC-MS/MS
Annales de tox. Anal., 19, n°2, 2007

30. LABORATOIRE PASTEUR CERBA

Détection des conduites addictives au laboratoire, n°60, 2005

31. CENTRE CANADIEN DE LUTTE CONTRE L'ALCOOLISME ET LES TOXICOMANIES (CCLAT)

Le cannabis au volant
www.ccsa.ca

32. J-P. ANGER, M. DEVEAUX, G. PEPIN, P. MURA, A. VERSTRAETE, P. KINTZ

Forum stupéfiants et conduite automobile
Paris assemblée nationale, 18 mai 2001

33. VICTORIAN INSTITUTE OF FORENSIC MEDICINE AND DEPARTMENT OF FORENSIC MEDECINE, MONASH UNIVERSITY

Drug testing in oral fluid
Clin Biochem, 27, august 2006

34. TOLI

Test salivaire de dépistage des drogues
Article du 24 octobre 2008
http://www.web-libre.org/dossiers/test-salivaire-drogues, 5463.htm

35. P. AUGIS

Entraînement Rapid Stat
PAC sarl Biotech &Detect 450 rue de la vallée 77950 Rubelles

36. M. HUESTIS, E. CONE

Relationship of Δ9-THC concentration in oral fluid and plasma after controlled administration of smoked cannabis.
JAT., 28 : 394-399. 2004

37. R. C. WONG, M. TRAN, J.K. TUNG

Oral fluid drug tests : effects of adulterants and foodstuffs
Forensic science international 150 :175-180, 2005

38. L. C. MARTENS

The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva
5 april 2005

39. INTRODUCTION AND REVIEW OF COLLECTION TECHNIQUES AND APPLICATIONS OF DRUG TESTING OF ORAL FLUID

The drug monit, 30, n°2, april 2008

40. A. VERSTRAETE, E. RAES

Tests salivaires pour la détection de conduite sous influence : résultats de l'étude, Rosita-2
Annales de tox. Anal., 18, n°3, 2006

41. D.J. CROUCH

Oral fluid collection : the neglected variable in oral fluid testing.
Forensic science international, 150 :165-173, 2005

Index des figures

Figure 1 : Plant de cannabis……9

Figure 2 : Feuille de cannabis…….9

Figure 3 : « Joint »……12

Figure 4 : Pipe à eau……..12

Figure 5 : Résine de cannabis ou shit……12

Figure 6 : Huile de cannabis……. 12

Figure 7 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans le *Cannabis sativa*. (6)……14

Figure 8 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation selon Nahas.(39)..17

Figure 9 : Principales voies métaboliques du THC (3)…….19

Figure 10 : Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison présynaptique…… 24

Figure 11 : Position anatomique des trois principales paires de glandes salivaire. (32)…… 53

Figure 12 : Concentrations du THC dans la salive et dans le sang au cours du temps…….56

Figure 13 : Le « Rapid stat »…….57

Figure 14 : Collection de salive……. 59

Figure 15 : Le collecteur est plongé dans la solution tampon…….. 59

Figure 16 : Lecture du test de dépistage……. 60

Figure 17 : Exemple de test invalide…… 61

Index des tableaux

Tableau 1 : Evolution des teneurs en THC observées en France pour la « résine » de 1993 à 2000.(3)……...…11

Tableau 2 : Détermination des différents chimiotypes selon Fournier. (3)……...…….14

Tableau 3 : Résultats de l'étude. (14)……..35

Tableau 4 : Comparaison des différentes méthodes de dépistage ……..64

Annexes

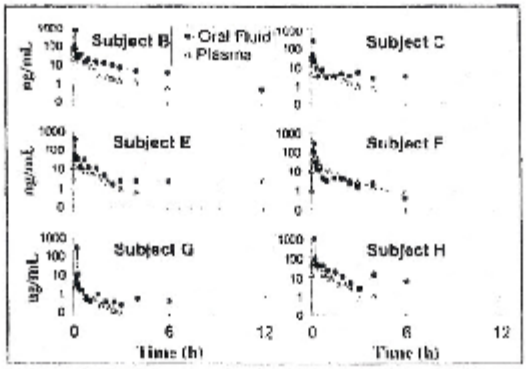
Annexe 1 : Durée de détection du cannabis dans la salive et le plasma après consommation de « joints ».

Annexe 2 : Fiches D, E et F utilisées sur le bord des routes.

Annexe 3 : Récapitulatif de la procédure d'utilisation du « Rapid stat ».

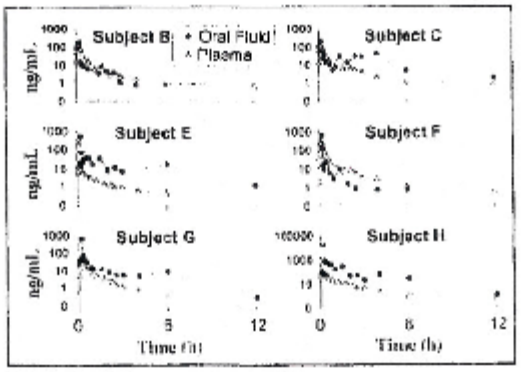
Annexe 1 :

I - *Cigarette contenant 1,75% de THC*
(dose normale ou usuelle, dite "dose de rue")



Sujet	B	E	G	C	F	H
Durée de détection salivaire (LD < 15 ng/ml)	20 min	45 min	20 min	30 min	30 min	40 min

II - *Cigarette contenant 3,55% de THC (dose élevée)*



Sujet	B	E	G	C	F	H
Durée de détection salivaire (LD < 15 ng/ml)	25 min	1h50	4h	4h10	1h25	4h15

Annexe 2 :

Annexe 3 :

1. Doner le collecteur au donneur.

2. Enlever le film scellé

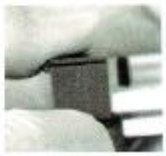
3. Evacuer la salive dans la fiole

4. Fermer la fiole avec le compte-gouttes

5. Déposer 7 gouttes de la solution tampon-salive dans le chambries d'incubation.

6. Fermez le couvercle jusqu'à la butée.

7. Casser la butée et presser le couvercle à fond.



UNIVERSITE DE NANTES **Année de la soutenance :**

FACULTE DE PHARMACIE **2009**

Nom – Prénoms : LE GUENNEC Stéphanie

Titre de la thèse : DEPISTAGE DU CANNABIS PAR METHODE SALIVAIRE SUR LES ROUTES.

Résumé :

Les effets réels du cannabis sur l'organisme sont longtemps restés méconnus. Pourtant, cette drogue est largement consommée dans le monde entier et est à l'origine d'une augmentation des accidents de la route.

On connaît depuis quelques années des progrès en termes de sécurité routière avec une formation des forces de l'ordre sur les conséquences de la consommation de cannabis.

Les progrès scientifiques ont permis de mettre au point un dépistage de consommation récente de cannabis dans la salive utilisé par les forces de l'ordre. Celui-ci présente de nombreux avantages par rapport au dépistage urinaire.

En France le test de dépistage utilisé est le « Rapid Stat ». Nous en étudions ici le fonctionnement.

MOTS CLES : CANNABIS, PHARMACOLOGIE, DEPISTAGE, DOSAGE, SALIVE, RAPID STAT.

JURY

PRESIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Catherine GANIERE, Maître de Conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Marie GENARD, Docteur en Parmacie
Pharmacie Blancher, rue Félibien 44000 NANTES

LE GUENNEC Stéphanie
9, rue de la Chevalerie
44300 NANTES