



HAL
open science

Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : kava, cannabis et datura : aspects médicaux et médico-légaux

Yann Barguil

► **To cite this version:**

Yann Barguil. Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : kava, cannabis et datura : aspects médicaux et médico-légaux. Biologie végétale. Université de la Nouvelle-Calédonie, 2011. Français. NNT : 2011NCAL0034 . tel-02970699

HAL Id: tel-02970699

<https://unc.hal.science/tel-02970699>

Submitted on 19 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE LA NOUVELLE-CALEDONIE

ECOLE DOCTORALE DU PACIFIQUE, ED 469

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN CHIMIE DES BIOMOLECULES**

Soutenue le 04 mars 2011

Par

Yann BARGUIL

Né le 19/11/1962 à Casablanca

**Etude de trois plantes psychotropes
consommées en Nouvelle-Calédonie :
kava, cannabis et datura**

Aspects médicaux et médico-légaux

M. le Professeur Michel LHERMITTE : Rapporteur

M. le Docteur Christian STAUB : Rapporteur

M. le Docteur Pierre CABALION : Examineur

M. le Docteur Jean-Yves CHARLOT : Examineur

M. le Docteur Guy SOUTHWELL : Examineur

M. le Professeur Mohamed NOUR : Co-directeur

M. le Docteur Edouard HNAWIA : Co-directeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Michel LHERMITTE,
Professeur de Toxicologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de
l'Université de Lille 2,
Praticien Hospitalier, Chef de Service du Laboratoire de Toxicologie et des Génopathies du
CHRU de Lille.

Nous sommes très honorés et vous remercions très sincèrement d'avoir accepté d'être Rapporteur
de cette thèse.
Soyez assuré de mes sentiments amicaux.

A Monsieur le Docteur Christian STAUB,
Privat-Doctent à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève,
Responsable Recherche et Développement de l'Unité de Toxicologie et de Chimie Forensiques du
Centre Universitaire Romand de Médecine Légale.
Nous vous remercions d'avoir accepté d'être Rapporteur de cette thèse et sommes très honorés.
Soyez tout aussi assuré de mes sentiments amicaux.

A Monsieur le Docteur Pierre CABALION,
Ethnopharmacologiste, ancien Directeur de Recherches à l'Institut de Recherche pour le
Développement.
C'est grâce à vous que j'ai pu travailler sur le kava et d'autres plantes médicinales du Pacifique.
Vos connaissances des savoirs traditionnels, votre rigueur scientifique, votre humanisme sont
unaniment reconnus. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Jean-Yves CHARLOT,
Psychiatre des Hôpitaux, Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Hospitalisation Ouverte au
Centre Hospitalier Spécialisé Albert Bousquet (Nouvelle-Calédonie).
Notre collaboration quotidienne et votre vision de psychiatre humaniste rendent indispensable
votre présence dans ce jury.
Avec mes remerciements et toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur Guy SOUTHWELL,
Psychiatre des Hôpitaux, Médecin des Armées, Responsable de l'Unité Fonctionnelle de la
Province Nord de la Nouvelle-Calédonie au Centre Hospitalier Spécialisé Albert Bousquet.
Vous êtes le promoteur de l'étude « cannabis et commensaux » ; nous sommes impressionnés par
votre dynamisme et votre esprit scientifique.
Votre présence dans ce jury est pour nous indispensable.
Avec mes remerciements et toute mon amitié.

A mes deux Co-directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Mohamed NOUR,
Professeur de Chimie Organique au Département des Sciences et Techniques, Responsable de
l'équipe de Chimie des Substances Naturelles de l'Université de la Nouvelle-Calédonie.
Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez, et pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de diriger cette thèse.
Croyez en notre profonde et sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Edouard HNAWIA,
Maître de Conférences de Chimie au Département des Sciences et Techniques de l'Université de la Nouvelle-Calédonie.

Votre rigueur scientifique, vos connaissances des savoirs traditionnels, votre disponibilité et votre gentillesse à mon égard m'ont été précieuses.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Daniel Duhet,
Ancien pharmacochimiste à l'Institut de Recherche pour le Développement.

Cette thèse est le produit d'une très longue collaboration.

Avec mes remerciements et mon amical souvenir.

A Monsieur Camille ISNARD,

Ingénieur du CNAM, Président Directeur Général du Laboratoire COSMECAL.

Vous êtes le partenaire incontournable de nos travaux sur le kava.

Avec mes amitiés.

A mon collègue et ami le Docteur Erwan CHOBLET,

Pour son enthousiasme, sa participation active, son regard critique et ses corrections.

A Monsieur le Docteur Jean-Luc LEHERICY,

Médecin-Chef du Centre Hospitalier Spécialisé Albert Bousquet.

Pour nous avoir fait bénéficier de vos cas cliniques.

A Monsieur le Docteur Thierry GUILLAUDEUX,

Maître de Conférences, Université de Rennes 1 et chercheur de l'Unité Inserm U917

« Microenvironnement et cancers ».

Dans l'impatience de poursuivre notre collaboration.

A Monsieur le Docteur Pascal KINTZ, X'Pertise Consulting,

A Monsieur le Docteur Vincent CIRIMELE, Laboratoire ChemTox,

Pour les dosages de GC-MS et d'ICP-MS. Avec mes amitiés.

Au personnel du laboratoire de la Direction des Mines et de l'Energie de la Nouvelle-Calédonie pour les dosages d'ICP-AES.

A Madame Atika AMIR,

Pour sa rigueur scientifique, sa relecture attentive, ses corrections et sa gentillesse.

A Madame Jacqueline BERNUT,

Présidente du Conseil d'Administration du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie.

A Monsieur Christian BULOT,

Directeur du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie.

A Monsieur Dominique CHEVEAU,

Sous-directeur du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie.

A Madame Marie-José CONSTANS, notre indispensable documentaliste !

A Madame Annie BRUNET-FUSTER,
Procureure Générale près la Cour d'Appel de Nouméa.

A Madame Claire LANET,
Procureure de la République près le Tribunal de Première Instance de Nouméa.

A Monsieur Gérard FEY,
Premier Président près la Cour d'Appel de Nouméa.

A Mesdames et Messieurs les Magistrats du TPI et de la Cour d'Appel de Nouméa.

A Monsieur le Colonel Pascal BONNAUD.

A Monsieur le Chef d'escadron Eric PALUCH.

Aux OPJ de la BRIJ – CIC Nouméa.

Aux OPJ de la SR, et des BT, Gendarmerie Nationale.

Aux OPJ de la Police Nationale.

A Monsieur Gildas GUILLEMOT,
Divisionnaire des Douanes de la Nouvelle-Calédonie.

A Monsieur Eric L'HOSTIS,
Inspecteur, Chef de la Surveillance Douanière.

A Monsieur le Chef d'unité de la Brigade des Douanes de Nouméa.

A Monsieur l'Adjoint au Chef d'unité de la Brigade des Douanes de Tontouta.

En témoignage de reconnaissance.

A Messieurs Thierry MACKIE et Bernard POUTET, Société Médi-Services,
Nos indispensables mécènes !
Avec mes chaleureux remerciements.

A tous ceux qui me sont chers !

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
LE KAVA.....	14
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES	15
I. Contexte local	16
II. Rappel de ses propriétés.....	17
<i>Nature de la boisson.....</i>	<i>17</i>
<i>Composition de la boisson.....</i>	<i>18</i>
<i>Structures chimiques de certaines kavalactones</i>	<i>18</i>
A. <i>Activité sur le système nerveux.....</i>	<i>19</i>
B. <i>Autres effets pharmacologiques.....</i>	<i>28</i>
C. <i>Effets secondaires associés à la prise de kava.....</i>	<i>29</i>
D. <i>Modes de métabolisation.....</i>	<i>32</i>
E. <i>Toxicité.....</i>	<i>37</i>
F. <i>Hépatites aiguës liées au kava.....</i>	<i>39</i>
III. Recherches.....	42
A. <i>Fréquence et mode de consommation de la boisson en Nouvelle-Calédonie.....</i>	<i>42</i>
B. <i>Répercussions cliniques d'une consommation forte en milieu coutumier (Futuna).....</i>	<i>43</i>
C. <i>Répercussions biologiques d'une consommation chronique de kava.....</i>	<i>43</i>
D. <i>Question de santé publique néo-calédonienne face à la toxicité du kava.....</i>	<i>43</i>
E. <i>Intéactions enzymatiques liées à la consommation de kava.....</i>	<i>44</i>
F. <i>Projet d'étude épidémiologique.....</i>	<i>44</i>
G. <i>Diffusion locale, régionale et internationale de la réalité scientifique du dossier hépatotoxicité du kava en Nouvelle-Calédonie.....</i>	<i>44</i>
H. <i>Exploration des hypothèses diverses autour de cette toxicité.....</i>	<i>44</i>
ASPECTS MEDICO-LEGAUX	46
I. Contexte local	46
II. Dispositions légales.....	46
A. <i>Aspects judiciaires.....</i>	<i>46</i>
B. <i>Aspects juridiques dans les domaines des Transports et de la Santé.....</i>	<i>47</i>
III. Problématique.....	47
IV. Recherches.....	47
A. <i>Méthodes analytiques utilisées.....</i>	<i>48</i>
B. <i>Cas médico-légaux.....</i>	<i>48</i>
C. <i>Problème d'une réglementation portant sur la conduite automobile sous l'effet du kava.....</i>	<i>51</i>
CONCLUSIONS DU CHAPITRE KAVA.....	51
LE CANNABIS.....	54
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES	55
Contexte local.....	55
Rappel de ses propriétés.....	55
A. <i>Botanique.....</i>	<i>55</i>
B. <i>Présentations des produits dérivés.....</i>	<i>57</i>

C. Historique des usages	58
D. Composition chimique.....	59
E. Pharmacologie.....	66
F. Modes d'action au niveau cérébral	68
G. Effets somatiques du cannabis	71
Problématique de cette étude	82
Recherches effectuées dans le monde et en Nouvelle-Calédonie.....	82
A. Consommation de cannabis en milieu psychiatrique en Métropole.....	82
B. Consommation de cannabis en milieu psychiatrique en Nouvelle-Calédonie	83
C. Comparaison à des patients hospitalisés au CHT-NC	88
D. Eventuel rôle protecteur du cannabidiol.....	90
E. Exposés d'informations sur la réalité du cannabis en Nouvelle-Calédonie.....	92
ASPECTS MEDICO-LEGAUX	93
Contexte local.....	93
Dispositions légales.....	93
Problématique de cette étude	94
Méthodes de dosages et applications	94
A. Méthodes de dosage.....	94
B. Méthode de prospection	100
C. Analyse de cas	102
CONCLUSIONS DU CHAPITRE CANNABIS.....	114
LE DATURA	118
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES	119
Contexte local.....	119
Botanique	119
Propriétés pharmacologiques	121
A. Composition chimique.....	121
B. Rappel des propriétés.....	121
ASPECTS MEDICO-LEGAUX	123
Contexte local.....	123
Dispositions légales.....	124
Recherches	124
A. Analyse végétale.....	124
B. Analyse capillaire	125
C. Cas cliniques du Centre Hospitalier Territorial de NC	127
D. Autres études de cas en Métropole.....	132
CONCLUSIONS DU CHAPITRE DATURA	133
CONCLUSION GENERALE	134
BIBLIOGRAPHIE.....	140
KAVA.....	140
CANNABIS	147
DATURA	154
ANNEXES.....	156

LISTE DE PUBLICATIONS

1. Barguil Y, Mandeau A, Genelle B, Dericke T, Vara A, Mouquet-Leeman C, Duhet D, Cabalion P. Kava and gamma-glutamyltransferase increase: hepatic enzymatic induction or liver function alteration? *Brit Med J eletters* 2001, 21 March
2. Barguil Y, Mandeau A, Collignon J, Beata K, Duhet D. Identification de kavalactones dans le sang, la salive et l'urine par CLHP/BD, approche cinétique et application à la toxicologie clinique et médicolégale. *Ann Toxicol Anal* 2001 ; 13 : 139
3. Cabalion P, Barguil Y, Kritsanida M, Duhet D, Pichon P. Toxicité hépatique due à *Piper methysticum* Forst. f. et recherches sur le kava en Nouvelle-calédonie *Ethnopharmacologia* 2002 ; 28 : 13-17
4. Barguil Y. Le kava est-il responsable de dépendance ? *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2002 ; 26 : 12
5. Barguil Y. Le cannabis. Faibles risques de dépendance mais toxicité neuro-comportementale importante. *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2002 ; 26 : 9
6. Barguil Y, Sebat C, Cabalion P, Müller A. Intérêt potentiel du kava dans le traitement de la douleur chronique. *Douleurs* 2002 ; 5: 226-32
7. Cabalion P, Barguil Y, Duhet D, Mandeau A, Warter S, Russmann S, Tarbah F, Daldrup Th. Kava in modern therapeutic uses: to a better evaluation of the benefit/risk relation. Researches in New Caledonia and Futuna. *Curares* 2003 ; 26 : 245-62
8. Russman S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia. *Eur J Gastroen Hepat* 2003; 15: 1033-6
9. Russmann S, Barguil Y, Wenk M, Cabalion P, Choblet E, Rentsch K, Lauterburg BH. Traditional aqueous kava extracts inhibit cytochrome P4501A2 in humans – protective effect against environmental carcinogens? *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 453-4
10. Laroche S, Cabalion P, Barguil Y. Typologie de la consommation de kava en Nouvelle-Calédonie, profils d'après enquêtes «à dire de buveurs». *Ethnopharmacologia* 2005 ; 35 : 19-31
11. Barguil Y. Le kava, l'avis du biologiste : un produit psychotrope non réglementé en Nouvelle-Calédonie. *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2005 ; 43 : 27
12. Barguil Y, Cirimele V, Charlot JY, Duhet D, Villain M, Kintz P, Choblet E. Teneurs en delta-9 tétrahydrocannabinol de la marijuana saisie en Nouvelle-Calédonie (2004 – 2005). *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2005 ; 43 : 27
13. Kintz P, Villain M, Barguil Y, Charlot JY, Anger JP, Cirimele V. Testing for atropine and scopolamine in hair after *Datura innoxia* abuse. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 454-7

14. Barguil Y, Mermond S, Kintz P, Villain M, Choblet E, Cirimele V, Cabalion P, Duhet D, Charlot JY. L'abus de kava et de Daturas en Nouvelle-Calédonie : une pratique inquiétante. *Anal Toxicol Anal* 2006 ; 18 : 33-43
15. Goldberg M, Goldberg P, Salomon C, Hamelin C, Haramburu F, Barguil Y. Enquête épidémiologique sur la toxicité du kava et hépatotoxicité en Nouvelle-Calédonie. Etude de faisabilité. Rapport Inserm-IRD. 2006 ; 19 p + annexes.
16. Barguil Y, Kintz P, Villain M, Fogliani B, Cirimele V, Choblet E, Hnawia E, Nour M. Profils cannabinoïdes et multiélémentaires : intérêt judiciaire. *Ann Toxicol Anal* 2009 ; 21 : 98
17. Barguil Y, Cabalion P, Guillaudeux T, Isnard C, Choblet E, Hnawia E, Nour M. Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne. Exemple du kava (*Piper methysticum* Forst f.) : questions, éléments de réponses et perspectives. *Ethnopharmacologia* 2010 ; 45: 27-34

LISTE DES THESES DIRIGÉES

1. Chapuis-Lemaigne C. Synthèse bibliographique des effets pharmacologiques du kava. Thèse de Doctorat en Médecine, 1998 Lille II
2. Mandeau A. Le kava : effet d'une consommation chronique sur les paramètres biologiques. Thèse de Doctorat en Pharmacie, 2001 Lyon I
3. Le Galliot D. Cannabis et accidents de la voie publique. A propos d'une étude réalisée sur la ville de Nouméa (Nouvelle-Calédonie). Thèse de Doctorat en Médecine, 2001 Bobigny
4. Kritsanida M. Etude des paramètres biologiques chez les gros buveurs de kava en Nouvelle-Calédonie, et de la métabolisation des principales kavalactones. Mémoire de DUR (Diplôme Universitaire de Recherche), Faculté de Pharmacie, 2003 Paris V
5. Warter S. Etude de populations exposées au kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna. Contribution à la connaissance de la toxicité du kava. Thèse de Doctorat en Médecine, 2003 Strasbourg
6. Tabary M. Consommation de cannabis en Nouvelle-Calédonie. Etat des lieux en 2008. Etudes réalisées au laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie. Thèse de Doctorat en Médecine, 2009 Strasbourg
7. Guégan A. Le cannabis en Nouvelle-calédonie. Thèse de Doctorat en Pharmacie, 2010 Paris V

« Le kava adoucit les caractères. Jamais les buveurs ne deviennent coléreux, méchants, querelleurs ou bruyants, comme cela arrive avec l'alcool »

L Lewin, 1886
Phantastica

« La mari n'a pas atterri sur la table basse, que déjà Dowst la chope, ouvre la blague en plastique et renifle – ou pour mieux dire s'en respire plein les bronches... »

TC Boyle, 1984
Budding Prospects

- « ...El enyerbado vuela asi.
- Asi como los pajaros ?
- No, asi como los enyerbados. »

- « ...Un homme qui a pris de l'herbe du diable vole ainsi.
- Comme les oiseaux ?
- Non. Il vole comme un homme qui a pris de cette herbe. »

Carlos Castaneda, 1968
The Teachings of Don Juan
A yaqui Way of Knowledge

« *Blind as a bat, mad as a hatter, red as a beet, hot as hell, dry as a bone* »

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG : 2-Arachidonoyl glycérol
AEA : Arachidonoyl éthanamide
ALAT : Alanine-aminotransférase
AMP : Adénosine MonoPhosphate
ASAT : Aspartate-aminotransférase
ATP : Adénosine TriPhosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVP : Accident de la Voie Publique
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BZD : Benzodiazépine
CBD : Cannabidiol
CBN : Cannabinol
CHS : Centre Hospitalier Spécialisé
CHT-NC : Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie
CIF : Cannabis Influence Factor
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CLHP-BD : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à un détecteur à Barrettes de Photodiodes
Cofrac : Comité Français d'Accréditation
COX : Cyclooxygénase
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
CYP : Cytochrome P450
DAD : Diode-Array Detector
DC50 : Dose Cytotoxique tuant 50 % des cellules
DITTT : Direction des Infrastructures, de la Topographie et des Transports Terrestres
DL50 : Dose Létale tuant 50 % des animaux
DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ED50 : Effective Dose 50
EEG : Electro-encéphalogramme
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK : Extracellular signal-regulated kinase
ESI : Electrospray ionization
F : Féminin
FAAH : Fatty Acid Amid Hydrolase
FSH : Follicle-stimulating Hormone
GABA : Gamma-aminobutyric acid
GC : Gas Chromatography
GC-MS : Gas Chromatography/Mass Spectrometry
GC-TOF-MS : Gas Chromatography/Time-Of-Flight Mass Spectrometry
GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase
GSH : Glutathion, forme réduite
HAM-A : Hamilton Anxiety Scale
IC50 : Half maximal Inhibitory Concentration
ICP-AES : Inductively Couple Plasma-Atomic Emission Spectrometry
ICP-MS : Inductively Couple Plasma-Mass Spectrometry

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRD : Institut de Recherche pour le Développement
IV : Intra-Veineux
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
KL : Kavalactone
KQ : Kavaquinone
LC/MS : Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
LC/MS/MS : Liquid Chromatography/tandem Mass Spectrometry
LD : Limite de Détection
LDH : Lactico-deshydrogénase
LH : Luteinizing Hormone
LQ : Limite de Quantification
M : Masculin
MCA : Medecines Control Agency
MRM : Multiple Reaction Monitoring
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate, forme réduite
NC : Nouvelle-Calédonie
NMDA : N-methyl-D-aspartate
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OLIFE : Oxford Liverpool Inventory of Life Experience
ONU : Organisation des Nations Unies
PANSS : Positive and Negative Symptoms Scale
PDI : Peter's Delusion Inventory
PGE2 : Prostaglandine E2
PIB : Produit Intérieur Brut
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
REM : Rapid Eye Movement
SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SNC : Système Nerveux Central
THC : Tétra-Hydro-Cannabinol
THC-COOH : 11-nor-9-carboxy- δ -9-THC
THC-OH : 11-hydroxy- δ -9-THC
TPI : Tribunal de Première Instance
TTX : Tétrodoxtine
TxA : Thromboxane
TXS : Thromboxane Synthase
UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
VADS : Voies AéroDigestives Supérieures
VIH : Virus de l'Immuno-déficience Humaine

Avant-propos

En 1994 nous avons établi une convention de collaboration entre le Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie et le Centre IRD de Nouméa (Institut de Recherche pour le Développement); Pierre Cabalion m'a proposé alors de travailler sur le kava dont la consommation commençait à prendre de l'ampleur sur le Territoire et alors que les médicaments à base de kava ou d'extraits de kava connaissaient un véritable engouement en Europe et aux Etats-Unis. Avec Daniel Duhet, pharmacochimiste à l'IRD, nous avons débuté à trois de modestes travaux atteignant rapidement les frontières du réalisable en Nouvelle-Calédonie. Cependant, nous avons eu la chance de trouver des partenaires extérieurs travaillant dans des domaines spécialisés divers tels que la pharmacologie clinique, la médecine légale, la toxicologie analytique, l'immunologie et l'industrie. Dès lors, nous avons pu confronter nos idées, vérifier nos premiers résultats et progresser dans la connaissance de cette boisson traditionnelle.

S'agissant d'une boisson tranquillisante parfois associée à la consommation de cannabis, et devant l'ampleur de l'augmentation de la consommation de cannabis en Nouvelle-Calédonie, je me suis naturellement intéressé à cette plante également.

Enfin, il convenait de traiter le datura puisque lui aussi est parfois responsable d'intoxications aux manifestations cliniques spectaculaires, utilisé seul ou en association au cannabis, plus rarement au kava par un consommateur à la recherche de sensations fortes, ou administré à son insu par un proche dans un acte de vengeance.

Ainsi, dans ce propos, j'aurai traité des trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie. Ce mémoire présente la synthèse de ces années de travaux en collaborations, dresse un état des lieux de l'usage de ces trois plantes importées en Nouvelle-Calédonie mais n'oublie pas non plus de traiter de perspectives médico-légales ou médicales.

Gardons à l'esprit les propos d'Olievenstein (1) : « les plantes ne sont pas des drogues en elles-mêmes, mais leurs propriétés pharmacologiques particulières peuvent conduire certains sujets à en faire un usage toxicomaniaque ».

LE KAVA

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

I. Contexte local

Le kava (*Piper methysticum* Forst f appartient à la classe des Dicotylédones, à l'ordre des Pipérales et à la famille des *Piperaceae*. Cette famille rassemble de 1500 à 2000 espèces réparties en 15 à 20 genres dont les deux principaux sont *Piper* et *Peperomia*. Le genre *Piper* comprend des centaines d'espèces dont environ une dizaine utilisée en tant qu'épice (*Piper nigrum*) ou substance médicinale (*Piper betle*). *Piper methysticum* est une plante vivace, buissonnante ou arbustiforme de 1 à 4 mètres de hauteur. C'est un arbuste pérenne, robuste, érigé à tiges dressées ou ramifiées.

Suivant la tradition océanienne, la boisson « kava » est obtenue par extraction du rhizome de la plante *Piper methysticum* et consommée sur certaines îles du Pacifique, dans un contexte cérémoniel (au Vanuatu, en particulier). Bien avant l'année 2000, des migrants ni-vanuatus ont introduit en Nouvelle-Calédonie (NC) une consommation régulière du kava dans un contexte coutumier importé. Depuis, des débits de boisson (ou « nakamals »), sont vite apparus au grand jour grâce à l'intérêt suscité par la boisson d'abord par un public connaissant le Vanuatu puis chez de nouveaux clients de diverses origines ethniques. Le succès est tel actuellement que le nombre estimé de ces consommateurs réguliers en NC est de l'ordre de 5 000, soit près de 3% de la population locale (2). Au siècle précédent, les propriétés sédatives à faible dose d'extraits de cette plante du Pacifique (et de la boisson) avaient déjà attiré l'attention d'industriels de la pharmacie (principalement allemande). Leurs recherches avaient conduit à la mise sur le marché pharmaceutique d'un type de produit largement diffusé en Europe (« Laitan® » entre autres) utilisé comme sédatif et contenant principalement un extrait de kava associé à une kavalactone de synthèse (3). Or, au cours de l'année 2000, des accidents de cytotoxicité hépatique chez des malades en Europe ont conduit l'Union Européenne à interdire l'usage de ce type de médicament (4). La contradiction entre cette interdiction en Europe et une consommation extrêmement fréquente de la boisson kava en Nouvelle-Calédonie, associée avec une apparente rareté des accidents hépatiques sur place m'ont conduit à m'interroger sur les particularités de sa consommation en Océanie, l'aspect sanitaire de son usage local en Nouvelle-Calédonie et à émettre des hypothèses sur cette contradiction.

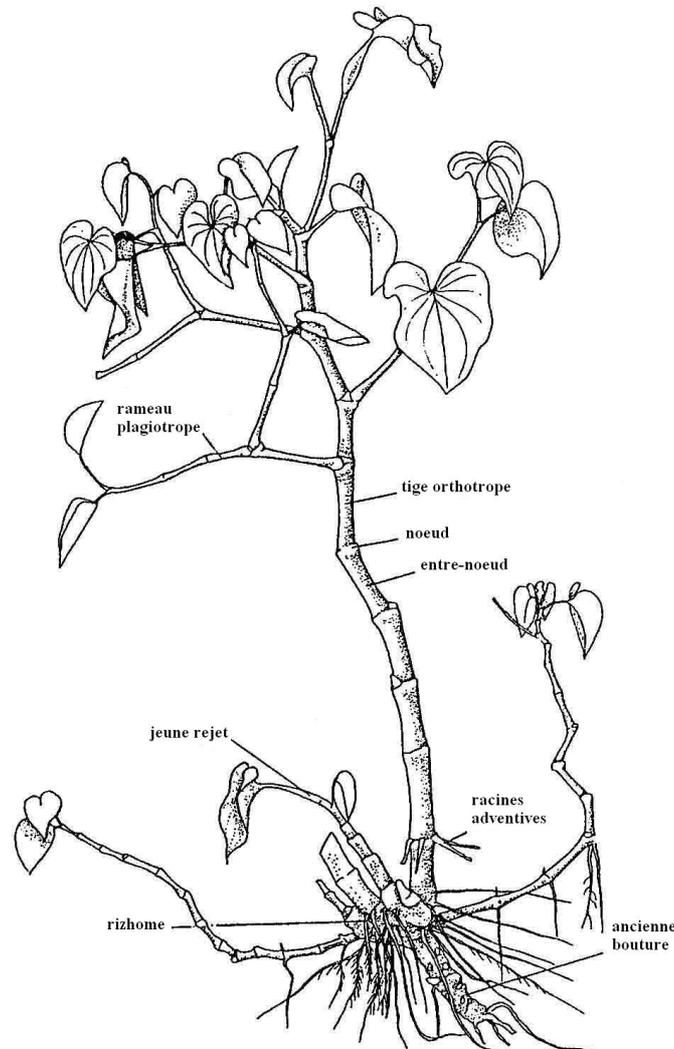


Feuilles et fleur de kava (Photo : P Cabalion)

II. Rappel de ses propriétés

Nature de la boisson

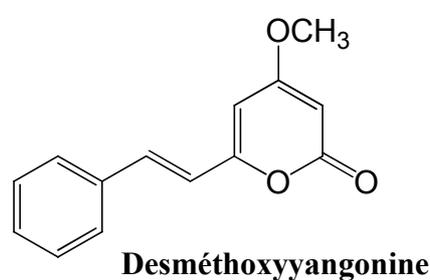
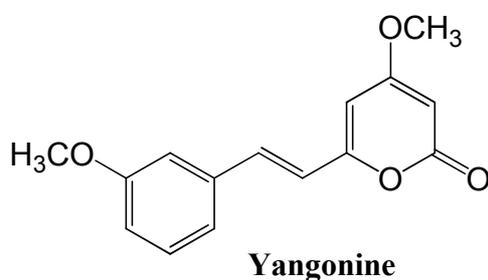
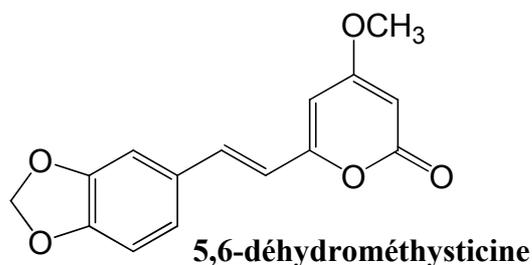
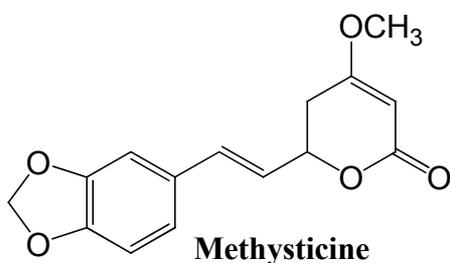
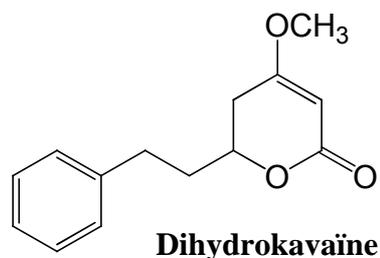
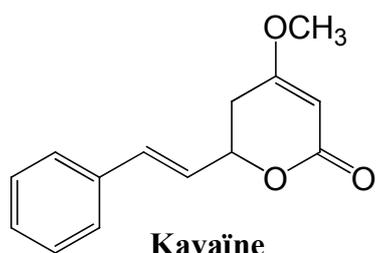
La pipéracée citée concentre des composés actifs spécifiques dans le rhizome. Après une période de séchage (ou en l'absence pour le kava consommé frais - kava dit « vert » -), la racine est broyée, puis fait l'objet d'une macération dans de l'eau. Au bout de quelques heures, après filtration des particules végétales, un liquide blanchâtre est filtré qui fait l'objet d'une consommation selon un « rituel » variable, mais souvent collectif. Cette activité est devenue exclusivement commerciale en Nouvelle-Calédonie et suscite une culture de la plante dans divers endroits en parallèle avec une importation des racines sèches du Vanuatu.



Aspect général de *Piper methysticum* Forst f. d'après Lebot et Cabalion, 1986 (5)

Composition de la boisson

L'extrait pharmacologiquement actif de la plante est constitué essentiellement d'une dizaine de γ -lactones présentes dans la boisson et appelées kavalactones. On peut classer ces lactones en trois familles : celles de la kavaïne, de la méthysticine et de la yangonine avec des variations touchant les substitutions sur le cycle aromatique.



Structures chimiques de certaines kavalactones

Leurs propriétés chimiques sont propres aux γ -lactones avec la possibilité à température modérée de décomposition thermique et de destruction du cycle lactone. Dans les extraits de la plante, le mélange de molécules de structures chimiques proches conduit à des difficultés de séparation analytique de ce mélange : ces lactones cristallisent entre elles (formant des syncristaux) et leur chromatographie liquide est délicate. Par ailleurs, la chromatographie en phase gazeuse se heurte aux problèmes conjoints de volatilité modérée et d'instabilité thermique notamment concernant la méthysticine. La chromatographie liquide haute performance (CLHP)

permet de les séparer de façon à pouvoir proposer une méthode de dosage crédible, la chromatographie gazeuse venant en appoint dans certains cas.

Une remarque doit être faite concernant l'isomérisation optique. Toutes les kavalactones ayant une liaison saturée sur le cycle lactone (c'est-à-dire la kavaïne, la 7-8 dihydro-kavaïne, la méthysticine, la 7-8 dihydro-méthysticine) possèdent un carbone asymétrique en 6. Il s'agit du premier carbone reliant le cycle lactone et la chaîne latérale. Cette propriété définit une isomérisation optique avec pour conséquence deux isomères : pour la kavaïne par exemple, la (+)-kavaïne et la (-)-kavaïne. Or dans la plante, seuls existent les isomères (+) de ces kavalactones. En conséquence, tous les produits de synthèse de ces séries généreront, si la synthèse n'est pas stéréospécifique, des mélanges racémiques dont la moitié des constituants n'existent pas dans la plante.

Préambule-Avertissement au lecteur

De nombreuses études ont été réalisées, *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux pour étudier les mécanismes d'actions du kava. Puis, de réelles études cliniques en double aveugle contre des médicaments de référence ont permis de valider ses effets. Ces études mettent en évidence scientifiquement les diverses actions des extraits du kava.

Cependant, certains travaux se heurtent à des obstacles méthodologiques : plusieurs études utilisent en effet, en complément ou en substitut à l'extrait de kava, le mélange racémique qui constitue la kavaïne de synthèse. C'est ce mélange de produits naturels et du produit de synthèse qui est le principe actif essentiel d'une série de produits pharmaceutiques allemands autorisés jusqu'en 2000. Or on sait que les isomères (+) des kavalactones (les seuls présents dans la plante) sont actifs sur le plan thérapeutique. Doper l'extrait naturel de kava par un produit synthétique était un moyen économique pour les pharmaciens allemands d'accroître la quantité de produits actifs (au risque d'y introduire un produit étranger). De plus, l'activité du kava naturel n'est pas due à une seule kavalactone, mais à la synergie de l'ensemble des kavalactones qui sont présentes en proportions très variables selon le cultivar. Tester un mélange de kava naturel et de kavaïne de synthèse équivaut à tester simultanément des kavalactones naturelles et l'isomère (-) kavaïne étranger à la plante.

Il convient donc de rester prudent face aux résultats d'auteurs qui ne précisent pas la nature de l'extrait ou de la substance qu'ils ont utilisés, parfois une kavalactone naturelle pure, parfois une molécule provenant d'une synthèse racémique, parfois même des extraits de kava dont la provenance, le mode de préparation et la concentration en kavalactone(s) ne sont pas précisés. Nous avons chaque fois tenté de connaître la nature du produit utilisé sous le terme de « kava » ou sous celui de « kavaïne » (6).

Tous les essais réalisés en Nouvelle-Calédonie ont été faits avec de l'extrait de kava naturel.

A. Activité sur le système nerveux

Mécanismes

Action sur les canaux ioniques

➤ L'action sédatrice étant la plus évidente, les travaux sur le kava ont porté d'abord sur les récepteurs aux GABA et aux benzodiazépines (BZD).

Les études *in vivo*, *ex vivo* de Davies et al (7) étudient la compétition entre les kavalactones, le GABA et les benzodiazépines vis-à-vis de la liaison au récepteur GABA. Les kavalactones (dont la yangonine) se fixeraient autour des récepteurs au GABA_A. Elles renforceraient l'affinité d'un agoniste (par ex. la benzodiazépine ou le phénobarbital) pour ces récepteurs. Il n'a pas été observé d'interaction directe avec les récepteurs aux benzodiazépines et au GABA. Les kavalactones liposolubles se lient aux membranes lipidiques et pourraient ainsi entraîner des modifications non spécifiques de la conformation du récepteur GABA_A.

L'équipe de Jussofie (8) a montré sur différents tissus cérébraux de rats que l'extrait liposoluble de kava augmentait de façon concentration-dépendante la fixation d'un agoniste aux récepteurs GABA_A, par une augmentation du nombre de sites de liaison GABA_A.

Boonen et al (9,10) ont démontré l'existence d'interactions spécifiques sur les sites de liaison GABA_A, sans exclure la possibilité que les kavalactones puissent se fixer autour du récepteur GABA.

En conclusion, les kavalactones modulent l'activité du récepteur GABA_A, mais la nature de la liaison concernée est discutée. Ces substances pourraient interagir, comme tout composé liposoluble, avec les lipides présents dans le microenvironnement du complexe récepteur, d'une manière non spécifique.

L'ouverture du canal chlore liée à l'activation du récepteur GABA entraîne une stabilisation de la membrane du neurone post-synaptique, par effet stabilisant de la membrane.

Le kava est surtout réputé pour ses propriétés de l'une de ses kavalactones principales, autrement dit les propriétés « kavaïne -like », tranquillisantes, légèrement sédatives et myorelaxantes. Ces effets découlent de l'action centrale des kavalactones sur les récepteurs au GABA. Le kava potentialise d'ailleurs les effets d'autres déprimeurs du Système Nerveux Central comme les benzodiazépines ou les barbituriques.

➤ La méthysticine et la kavaïne inhibent l'ouverture des canaux Na⁺-TTX sensibles des afférences primaires (11). Il en résulte un effet stabilisant de la membrane. Lors de l'absorption orale, l'action anesthésique locale se manifeste sur les muqueuses buccales par une sensation d'engourdissement de la langue et des lèvres.

La kavaïne, la méthysticine et la dihydro-méthysticine inhibent les canaux calcium voltage dépendant et vont limiter l'augmentation de l'ion calcium intracellulaire. Leur action au niveau de l'hippocampe pourrait expliquer l'activité antiépileptique et anxiolytique (12).

➤ Les kavalactones ne sont pas des antagonistes NMDA (12).

➤ La kavaïne est inhibiteur du canal potassium et empêche la sortie de cet élément (13).

➤ Les kavalactones atténuent la synthèse des prostaglandines neuronales et du NO qui participent à la sensibilisation neuronale en cas de douleur, ainsi que la phosphorylation des protéines.

➤ Gleitz et al signalent une inhibition de la libération pré-synaptique de glutamate, pouvant aussi expliquer l'activité antiépileptique (11).

Conclusion du paragraphe action sur les canaux ioniques

De ces inhibitions multiples affectant les canaux Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ et de l'activation des récepteurs GABA, il résulte un effet stabilisateur des kavalactones vis-à-vis de la membrane neuronale post-synaptique ainsi qu'un effet inhibiteur vis-à-vis d'une augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire pré et post-synaptique.

Liaison spécifique à un récepteur

Boonen et al, en 2000 (14) ont démontré une interaction spécifique de la kavaïne sur les neurones corticaux humains. Ils ont mis en évidence la liaison de la kavaïne marquée isotopiquement avec des neurones, après 60 minutes d'incubation. 50 % de la kavaïne liée a été déplacée par une quantité 1000 fois plus importante de (+) kavaïne non marquée, amenant la preuve d'une liaison spécifique de la (+) kavaïne sur un récepteur. Le site de ce récepteur n'a pas été déterminé.

Action sur les neurotransmetteurs

Baum et al ont étudié l'effet de l'administration intra-péritonéale des kavalactones sur les différents neurotransmetteurs dans le *nucléus accumbens* du rat (15).

Ces résultats sont confirmés pour les doses de 250 mg/kg par les expériences de Serdarevic et al (16).

➤ Une faible dose d'extrait de kava de 20 mg/kg provoque une variation de la concentration de dopamine (de sens variable) dans le *Nucleus Accumbens* des rats et un changement de leur comportement.

➤ Une dose de 120 mg/kg élève le niveau de dopamine. La sensation de relaxation et l'euphorie proviendraient de cette activation du système dopaminergique mésolimbique. Par ailleurs, des effets émétiques surviennent, sûrement dus à la stimulation dopaminergique de l'*area postrema*.

➤ A forte dose, de grandes variations interindividuelles sont observées chez les rats : augmentation ou diminution du taux de dopamine, et augmentation de la concentration de DOPA chez certains rats ou bien aucun changement chez d'autres.

La yangonine seule diminue la concentration de dopamine contenue dans les neurones mésolimbiques. Elle est présente en faible concentration dans l'extrait, ce qui expliquerait que l'effet d'une forte dose de kava sur la concentration en dopamine serait plus faible que celui observé avec une dose moyenne (120 mg/kg).

Une autre étude *in vitro* (17) montre que la (+)-kavaïne et la (±)-kavaïne inhibent seulement à forte dose la recapture de la noradrénaline dans des synaptosomes préparés à partir de cortex de rats, sans inhiber celle de la sérotonine dans l'hippocampe.

En conclusion, l'extrait de kava active les neurones dopaminergiques avec un effet plafond, probablement dû à l'effet de la yangonine qui est un puissant antagoniste dopaminergique. Ce composé est présent en faible concentration dans l'extrait et préviendrait l'abus de fortes doses de kava.

Conclusions sur les mécanismes

L'effet activateur du récepteur GABA et l'activation du système dopaminergique mésolimbique paraissent être responsables des propriétés euphorisantes, anxiolytiques, et myorelaxantes. L'effet stabilisateur de membrane et la diminution du calcium intracellulaire par blocage de divers canaux ioniques (Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺) sont aussi impliqués dans de nombreux autres effets.

Activité anxiolytique

Etudes sur l'animal

Des études sur différents modèles animaux ont démontré de manière significative l'activité anxiolytique des extraits de kava, soit contre un placebo, soit contre le diazépam ou le chlordiazépoxyde.

Présentation des dernières expériences :

- Il a été démontré un effet anxiolytique d'une injection intra-péritonéale d'extrait de kava chez la souris. Cependant, cette expérience n'a pas montré de différence significative avec le chlordiazépoxyde (18).
- Il a été démontré, contre placebo, l'effet anxiolytique d'une injection intra péritonéale d'extrait de kava dans la procédure de stress engendré par la séparation sociale du poussin (19).
- Grâce à l'épreuve du labyrinthe sur des rats, Rex et al ont montré une action anxiolytique sans différence significative avec le diazépam (20).
- Sur des rats, différentes doses d'extrait de kava sont comparées à l'efficacité du diazépam. Un ED50 pour l'anxiolyse est retrouvé à 88 mg/kg de kavalactones, et un ED50 pour la sédation est retrouvé à 172 mg/kg de kavalactones.

Etudes sur l'homme comparées au placebo

Une méta-analyse a été conduite au Royaume-Uni par Pittler et al en 2000 (21) pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'extrait de kava dans le traitement symptomatique de l'anxiété. Les données apportées par tous les travaux déjà effectués sur ce sujet ont été regroupées, extraites de manière prédéfinie et standardisée. Tous les essais randomisés, en double-aveugle et avec un contrôle placebo utilisant l'extrait oral de kava pour traiter l'anxiété ont été retenus.

Dans les 7 essais ainsi étudiés, l'extrait de kava a été significativement supérieur au placebo, à des doses de l'ordre de 200 mg/jour de kavalactones.

La méta-analyse de trois essais fait ressortir une différence significative dans la réduction du score sur l'échelle d'Hamilton pour l'anxiété, en faveur de l'extrait de kava. Ces données montrent que le kava est supérieur au placebo dans le traitement symptomatique de l'anxiété (22, 23, 24, 25).

Une étude plus récente en double aveugle, randomisée, comparée à un placebo a prouvé l'efficacité des extraits de kava sur l'anxiété et le sevrage des benzodiazépines. L'administration de 3 semaines de kava ou du placebo a suivi un prétraitement par benzodiazépines de plus de 2 semaines. L'efficacité du kava, comparée au placebo, est significative sur l'anxiété (sur l'échelle de HAM-A) et sur le syndrome de manque provoqué par l'arrêt des benzodiazépines. La tolérance est aussi bonne que celle du placebo.

De plus, chez les patients l'anxiété a été améliorée après remplacement des benzodiazépines par le kava, ce qui est difficilement interprétable en l'absence d'une comparaison avec un traitement par benzodiazépines de 5 semaines, cependant ce résultat reste intéressant (26).

Etude de son activité sur l'homme comparée aux médicaments de référence

Efficacité comparable à la Buspirone et à l'Opipramol (27).

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée a porté sur 129 patients, pendant 8 semaines :

L'extrait de kava a mis en évidence un taux de 75 % de patient répondeurs, une réduction de 50 % du score de l'échelle d'Hamilton-A, et de 60 % de guérisons complètes.

L'activité de l'extrait de kava n'est pas significativement différente de celle de la Buspirone ou de l'Opipramol.

Conclusion du paragraphe sur l'action anxiolytique

Les extraits de kava, à la dose moyenne de 200 mg/jour de kavalactones, ont prouvé leur efficacité dans le domaine de l'anxiété, chez l'animal et chez l'homme, vis-à-vis du placebo ou d'anxiolytiques de référence.

Activité sur les fonctions cognitives

Cinq études ont été réalisées pour mettre en évidence un effet du kava sur les fonctions cognitives. Elles montrent toutes que, contrairement aux benzodiazépines, le kava n'a pas d'effet néfaste à la dose thérapeutique indiquée sur les fonctions cognitives telles que la concentration, la vitesse de réaction ou le nombre de bonnes réponses à des tests psychologiques.

➤ L'étude de Münte et al qui confrontent 12 sujets à des tests psychométriques et mnésiques montre une baisse significative de la rapidité et de la qualité des réponses avec 75 mg d'oxazepam, et l'innocuité de 600 mg d'extrait de kava (28). Dans cette étude, les doses des deux substances étaient fortes.

- L'étude de Herberg et al sur 40 sujets, versus placebo, en double aveugle, montre que 210 mg/j de KL ne diminuent pas les réflexes et les performances d'auto-sécurité (29).
- L'étude de Heinze et al sur la mesure des potentiels visuels évoqués, sur 12 sujets, en double aveugle, montre un effet positif significatif des extraits de kava sur l'attention et la capacité de traitement de l'image, alors que l'oxazépam montre des effets néfastes (30).
- Gessner et al étudient, après dose unique de 120 mg de kavalactones versus placebo et versus diazépam 10 mg, les réponses neurophysiologiques et neuropsychologiques à 2 h et à 6 h. Cette étude montre significativement que les performances sont meilleures avec le kava qu'avec le diazépam ou même le placebo (31).
- L'étude de Herberg et al de 1996, mesure les performances cognitives par des tests mnésiques ou de rapidité, après 0 ou 14 jours de traitement par 240 mg/j de kavalactones versus 9 mg/j de bromazépam. La vigilance et la coordination motrice sont diminuées avec le bromazépam et non avec les extraits de kava, ceci de manière significative sur une étude en double aveugle (32). Les doses de bromazépam administrées correspondent cependant à 1,5 comprimé/j de Lexomil® !

Conclusion du paragraphe sur les fonctions cognitives

Comparés aux benzodiazépines, les extraits de kava auraient l'avantage thérapeutique de ne diminuer ni les fonctions cognitives ni l'état de vigilance et ceci pour les doses thérapeutiques «telles que celles prescrites en Europe» ou légèrement supérieures, c'est-à-dire entre 200 mg /jour et 600 mg/jour.

Il est à noter que ces doses n'ont rien à voir avec celles qu'ingère habituellement un buveur de kava de la néo-tradition calédonienne, qui sont de l'ordre de 2 à 8 g/jour. Cette différence doit nous inciter à la prudence sur l'effet de cette boisson lors de la conduite automobile, à des doses où l'effet sédatif peut être significatif.

Activité hypnotique

Plusieurs études ont démontré l'action hypnotique du kava sur différents modèles expérimentaux *in vivo*. Après injection de l'extrait de kava chez la souris, une diminution du contrôle moteur, un effet sédatif et une induction du sommeil ont été observés (33).

L'équipe de Emsler a testé en 1991 l'efficacité d'un extrait de kava standardisé sur 12 volontaires versus placebo pendant 4 jours : le placebo était administré pendant 3 jours, avant administration de 105 mg ou de 210 mg de kavalactones le quatrième jour.

L'administration de kava réduit la phase de sommeil léger alors que le sommeil profond est rallongé, tandis que la durée de sommeil REM (Rapid Eye Movement) n'est pas influencée. La durée des phases de réveil observées sur l'EEG est diminuée significativement chez les volontaires.

Association du kava et de l'alcool

Une étude australienne (34) a montré la présence d'une interaction positive entre l'éthanol et la résine de kava chez la souris : l'un augmente l'action hypnotique de l'autre. Une dose d'éthanol qui serait inefficace seule – selon les auteurs - (3 g/kg) provoque une forte augmentation (x10) du temps de sommeil de la souris traitée avec une dose minimale effective de kava (350 mg/kg). La durée de l'hypnose produite par cette combinaison de doses correspond à environ 600 mg de résine par kg, administrée seule.

On observe un effet similaire en donnant une dose sub-hypnotique de kava avec une dose hypnotique d'éthanol : l'effet provoqué par le mélange correspond à une très forte dose d'alcool administrée seule. Cependant, il faut prendre en compte le fait que les courbes dose-réponse de l'alcool et du kava ont une pente importante ; donc qu'une très grande augmentation de l'effet peut correspondre à une très faible augmentation de dose.

Activité anti-épileptique

Cette activité est vraisemblablement liée à l'effet stabilisateur de membrane décrit plus haut. Différents travaux ont montré une activité anti-épileptique de l'extrait de kava (35, 36).

Ces kavalactones antagonisent l'effet convulsivant et léthal de la strychnine chez la souris. La méthysticine et la dihydro-méthysticine sont les constituants anticonvulsivants les plus actifs de l'extrait de kava (35).

Au niveau central, l'inhibition de la libération pré-synaptique de glutamate (24) et d'une manière générale l'effet stabilisant du kava sur les membranes des neurones expliquent l'activité anti-épileptique.

D'après Mills (33), le kava ne conviendrait pas comme traitement au long cours de l'épilepsie, en raison des effets secondaires (ichtyose et élévation du taux de GGT) qui apparaissent après usage prolongé d'une forte dose. Cependant, plusieurs essais cliniques ont montré que l'extrait de kava et les kavalactones, et la dihydro-méthysticine en particulier, se montraient efficaces contre le « grand mal ».

Action neuro-protectrice

Lors d'une ischémie cérébrale, on observe une hyperexcitation neuronale provoquée par la libération excessive d'acides aminés excitateurs tels le L-glutamate et le L-aspartate, entraînant une nécrose neuronale. Des composés capables de bloquer la stimulation neuronale protègent donc le tissu de la nécrose. Les anti-épileptiques réduisent l'attaque cérébrale causée par l'ischémie.

L'extrait de kava (70 % de kavalactones, 150 mg/kg *per os*), la méthysticine (10 mg/kg i.p.), la dihydro-méthysticine (30 mg/kg i.p.) sont capables de diminuer significativement (contre placebo et mémantine) la taille de la zone infarctée du cerveau chez la souris et le rat après occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Par contre, la kavaïne, la dihydro-kavaïne et la yangonine n'ont pas d'effets bénéfiques (37).

Activité antalgique

Nous faisons ici une analyse théorique de cet effet et avons réalisé une synthèse des effets potentiellement antalgiques du kava (Barguil et al) (38).

Nous avons vu que des inhibitions multiples affectant les canaux Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, de l'activation des récepteurs GABA, il résulte un effet stabilisateur de la membrane neuronale post-synaptique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire pré et post-synaptique.

Les kavalactones atténuent la synthèse des prostaglandines neuronales et du NO qui participent à la sensibilisation neuronale en cas de douleur, ainsi qu'à la phosphorylation des protéines. Les kavalactones possèdent donc une activité anti-hyperalgésiante et antalgique mineure.

De plus, l'activation des récepteurs GABA est responsable d'une inhibition des informations entre afférences nociceptives et non nociceptives tant au niveau cortical que spinal ce qui limite les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie.

Les concentrations cérébrales de dopamine, de DOPA, d'acide homovanillique diminuent sous yangonine (10, 15). Ainsi, la yangonine pourrait aider à traiter les douleurs sympathico-dépendantes des lésions nerveuses partielles lorsque l'activité spontanée anormale des afférences nociceptives est entretenue par le système nerveux sympathique efférent.

Par contre, la diminution des concentrations de dopamine (à grandes doses de yangonine) est un frein pour la restauration des contrôles inhibiteurs adrénergiques de la douleur. Cependant, la kavaïne augmente les concentrations de noradrénaline dans les synapses en inhibant sa recapture (30). La kavaïne, comme l'extrait de kava, augmente les concentrations cérébrales de noradrénaline.

Par ailleurs, la concentration en sérotonine diminue, ce qui, *a priori*, n'est pas souhaitable chez les patients souffrant de douleurs chroniques : les voies de contrôle inhibitrices descendantes sont en effet moins performantes et, par ailleurs, il existe chez ces patients une note dépressive importante.

Le kava est surtout réputé pour ses propriétés tranquillisantes, légèrement sédatives et myorelaxantes. Ces effets découlent de l'action centrale des kavalactones sur les récepteurs au GABA et peut-être aussi de l'activation de leurs récepteurs corticaux (14). Il potentialise d'ailleurs les effets d'autres dépresseurs du SNC tels les BZD ou les barbituriques.

Conclusion du paragraphe sur l'activité antalgique

L'utilisation du kava ou de certaines kavalactones dans le traitement de pathologies complexes comme les syndromes algodystrophiques ou la fibromyalgie semble donc envisageable. Des propriétés analgésiques ont été démontrées sur des modèles expérimentaux. La résine de kava, les kavalactones seules, mais aussi l'extrait aqueux se sont montrés efficaces dans ce domaine.

L'analgésie provoquée par la dihydro-kavaïne serait supérieure à celle que donne l'aspirine, mais beaucoup moins puissante que celle de la morphine. La dihydro-kavaïne et l'aspirine ont montré

une synergie d'action analgésique. La caféine diminue la durée, mais non l'intensité des effets analgésiques de la dihydro-kavaïne et de la dihydro-méthysticine (33).

Activité anesthésique locale

Nous avons vu que cet effet provient du blocage des canaux Na⁺-TTX sensibles des afférences primaires (11). Testées sur la cornée de lapin, la kavaïne, la dihydro-kavaïne, la méthysticine et la dihydro-méthysticine ont une activité anesthésique locale, sans effet toxique après applications répétées (39). Cette activité a été utilisée par des dentistes allemands pour les préparations locales avant anesthésie.

Action anti-psychotique

Ces effets seraient dus au blocage des récepteurs dopaminergiques.

Duffield et al (40) ont testé cette activité sur le test de réponse conditionnée des rats et sur le test d'hypermotilité des souris induite par des amphétamines, l'halopéridol et la chlorpromazine servant de témoins positifs. L'administration intra-péritonéale de résine de kava a une action significative à partir de 125 mg/kg. Au-delà de 150 mg/kg, il y a perte du contrôle moteur, ataxie, nécessitant un temps d'attente avant de procéder au test.

Cependant les résultats sur la motilité spontanée ne sont pas suffisants pour montrer l'activité antipsychotique, cette motilité pouvant être diminuée par un effet sédatif.

Activité myorelaxante

Des études ont été réalisées sur l'activité contractile d'un iléon isolé de cochon d'Inde (13). La (±)-kavaïne aurait une action inhibitrice sur l'activité contractile de l'iléon de cochon d'Inde : elle réduit les contractions provoquées par les trois agonistes muscariniques ou par une grande concentration de potassium (K⁺) ainsi que par le blocage des canaux potassiques.

L'effet myorelaxant proviendrait de la combinaison de plusieurs actions du kava : une étude portant sur les cellules musculaires vasculaires prouve l'action inhibitrice de la kavaïne sur le canal calcique voltage dépendant, provoquant une diminution du calcium intra-cellulaire.

Aussi, nous avons vu l'action générale du kava sur les canaux ioniques pouvant résulter en une action non spécifique sur la membrane cellulaire et se concluant en une stabilisation de la membrane.

Par ailleurs, son action sur le système GABA lui confère un effet BZD-like et son action sur le système dopaminergique permet un effet relaxant et euphorisant.

B. Autres effets pharmacologiques

Action hypotensive

Une étude *in vitro* (41) démontre les points suivants :

- La kavaïne relaxe la précontraction du tissu vasculaire de manière dose dépendant, sans intervenir sur les facteurs endothéliaux vasodilatateurs tel le CO ou le NO, mais en inhibant le signal de contraction.
- La kavaïne diminue la contraction du muscle lisse vasculaire, par la médiation des récepteurs alpha-1-adrénaline. Elle bloque l'influx de Ca⁺⁺ extracellulaire en perturbant les canaux calciques voltage-dépendant de type L :
 - La kavaïne ne modifie pas la réponse contractile au potentiel d'action électrique en l'absence de Ca⁺⁺ extracellulaire.
 - Son action est réduite par l'adjonction de nifédipine, inhibiteur des canaux calciques type L.
 - Son action est complétée jusqu'à une relaxation totale par l'adjonction d'activateurs spécifiques des canaux calciques type L.
 - La kavaïne ne perturbe pas les processus de signaux intracellulaires : la protéine G stimulée reste capable de déclencher une contraction.
- La diminution de la contraction est dose-dépendante avec un IC₅₀ = 156 micro molaires, corroborant les autres études sur l'inhibition synaptique et sur les muscles des voies aériennes (86 et 177 micro molaires).

La perturbation des canaux calciques voltage-dépendant de type L paraît être une conséquence de la perturbation de la membrane cellulaire, propriété intrinsèque de la kavaïne. Evidemment, les conclusions de cette étude *in vitro* devraient être validées par une étude *in vivo*. Ici, les effets de la kavaïne sont similaires à ceux exercés sur le système nerveux.

Activité anti-inflammatoire et antiagrégante plaquettaire

L'équipe allemande de Gleitz (42) a mesuré l'agrégation plaquettaire, la libération d'ATP, l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et de la thromboxane synthase (TXS) après stimulation par l'acide arachidonique. Pour cela, l'action d'une application exogène d'acide arachidonique (100 µmol/L) a été comparée avec ou sans pré-application de kavaïne cinq minutes auparavant. Ils ont remarqué que la pré-application de kavaïne diminuait de manière dose-dépendante l'agrégation plaquettaire, la libération d'ATP et la synthèse de PGE₂ et de thromboxane A₂ (TxA₂) respectivement par la COX et la TXS.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire, de la formation de PGE₂, de l'exocytose d'ATP et de la génération de thrombine sont dose-dépendante.

La similitude des IC₅₀ permet d'émettre l'hypothèse que la première cible de la kavaïne serait une inhibition de la COX, suivie d'une suppression de la TxA₂ provoquant l'agrégation des plaquettes et l'exocytose de l'ATP.

Cependant l'écart-type est important et leurs tests sont effectués sur des petites séries, il serait plus prudent de reprendre ces études sur une population plus importante avant de conclure.

Une autre étude montre des effets inhibiteurs des flavokavaines B, dihydrokavaïne et yangonine à 100 µg/mL sur les COX I ou II (43, 44).

Cependant, lorsque Mandeau et al ont étudié cet effet au Laboratoire de Biochimie du CHT-NC, le temps de saignement mesuré par la méthode d'Ivy chez des grands consommateurs, qui avaient bu 3,5g de kavalactones la veille au soir, était de 2 minutes 30, ce qui est une valeur normale (45).

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire, si elle a lieu, est sûrement réversible et de courte durée d'action, expliquant la négativité du test effectué 12 heures après.

Activité antifongique et amoebicide

Le champignon *Aspergillus niger* montre une grande sensibilité envers la dihydro-kavaïne. La yangonine a été testée *in vitro* pour ses activités sur *Entamoeba histolytica*. Elle inhibe la croissance de l'amibe et au bout de 48 h d'incubation, il ne reste plus d'amibe vivante. L'activité amoebicide de la yangonine est comparable à celle des drogues commercialisées telles la cefamide, l'entéroquinole, le furamidazole (6).

C. Effets secondaires associés a la prise de kava

Ichtyose

Les grands consommateurs de la boisson kava souffrent en général d'une sécheresse cutanée avec un aspect pellagroïde et une perte des qualités élastiques de la peau, sur le dos, le torse, les bras et les jambes. Cette dermatopathie, appelée ichtyose en raison de son aspect, et qui est induite par le kava n'apparaît que chez les grands consommateurs et disparaît à la réduction ou à l'arrêt de l'usage du kava (46).

Ruze et al ont montré que la supplémentation en vitamine B (niacine) pendant trois semaines n'agissait pas sur l'ichtyose (47) ; étude en double aveugle sur 29 buveurs de kava à Tonga.

L'ichtyose apparaît généralement lors d'une défaillance du métabolisme du cholestérol ou lors d'un traitement aux hypocholestérolémiant. Lors de leur enquête sur les effets sur l'organisme de la consommation de kava dans une communauté aborigène du nord de l'Australie, Mathews et al (60) ont noté une augmentation du cholestérol HDL chez les grands consommateurs. Il serait par conséquent intéressant de rechercher l'existence d'une relation entre le métabolisme du cholestérol et l'ichtyose induite par la consommation de kava.



Ichtyose chez un consommateur chronique de kava (Photo : Y Barguil)

Cependant, selon nous, l'ichtyose pourrait aussi s'expliquer par une inhibition réversible et non spécifique des nitrique oxyde synthases entraînant une altération de l'inhibition de la migration des kératinocytes (6).

Réaction d'hypersensibilité

En Allemagne, environ 60 réactions secondaires à des médicaments contenant du kava ont été rapportées depuis leur introduction. La plupart d'entre elles affectent la peau ou le système nerveux central.

La réaction d'hypersensibilité la plus fréquente est la dermatite allergique, « rash cutané », avec papules et démangeaisons. Aucun œdème ni dyspnée n'ont été rapportés, l'action des corticoïdes et des antihistaminiques a toujours été efficace.

Les médicaments à base de kava étant faiblement dosés et pris sur une courte période, les effets cutanés ne peuvent être comparés à l'ichtyose retrouvée chez les grands consommateurs chroniques océaniens.

Effets neurologiques

Effets extrapyramidaux

Des effets collatéraux extrapyramidaux parmi lesquels des réactions dystoniques et des dyskinésies ont été décrites chez 4 patients allemands. Ils ont développé des signes cliniques de type antagoniste dopaminergique central après exposition à deux préparations contenant du kava, dont le Laitan®, contenant l'extrait de kava standardisé WS-1490 enrichi en kavaïne de synthèse (60%) comme principe actif (49).

La catalepsie

Ce phénomène est un bon modèle validé pour détecter des composés pouvant provoquer des effets secondaires extrapyramidaux chez les hommes.

Nöldner et Chatterjee (50) ont étudié l'extrait standardisé WS-1490 et certaines kavalactones pures pour valider l'hypothèse d'effets cataleptogènes ou potentialisateurs des effets cataleptiques de l'antagoniste dopaminergique halopéridol (0.2 mg/kg).

Il s'est avéré que non seulement l'extrait de kava était dénué de propriété cataleptogène, mais qu'en plus, il inhibait la catalepsie induite par l'halopéridol.

Les effets collatéraux rapportés par Schelosky ne seraient donc pas dus à un effet antagoniste dopaminergique central. Les dyskinésies se sont améliorées après administration de biperiden, puissant anticholinergique. Le kava avait peut-être alors provoqué une hyperactivité cholinergique chez ces patients.

Une autre observation va dans ce sens, une femme avec des antécédents familiaux de tremblements essentiels a développé un syndrome parkinsonien à la suite d'une ingestion de kava. Ce syndrome a été amélioré grâce à des anticholinergiques (51).

Il est également possible que les symptômes rapportés par Schelosky soient dus à un banal syndrome de sevrage aux anxiolytiques de synthèse.

L'ataxie

Une étude sur 11 sujets ayant pris environ 200 g de poudre de kava contre 17 témoins sains met en évidence des troubles cognitifs, des tremblements, des blépharospasmes, une sédation, une ataxie (52).

Il faut noter que la dose administrée était très importante, 9 à 20 g de kavalactones en une prise.

Par ailleurs, un cas d'ataxie aiguë associée à une forte consommation de kava a été décrit chez un homme australien de 27 ans, appartenant à une communauté aborigène, abritant les plus gros consommateurs de kava du monde.

Il s'est présenté 3 fois avec une choréo-athétose généralisée secondaire à une importante consommation de kava. L'athétose concernait les membres, le tronc, le cou, la musculature faciale et la langue. Son niveau de conscience était intact et le reste de l'examen normal. Les symptômes passaient après administration de diazépam I.V. ; et après 12 heures, le patient était parfaitement asymptomatique. Le reste des examens complémentaires étant normaux, Spillane (53) a conclu que cet homme était victime d'un syndrome neurologique aigu associé à une forte consommation de kava. Cependant cet homme était un ancien patient éthylique, déjà connu pour ses antécédents d'ataxie.

Une étude statistique de buveurs contre non buveurs, rétrospective sur 18 ans, dans cette même population aborigène, exclut la présence significative de troubles cognitifs ou d'ataxie chez les buveurs (54).

Conclusion sur l'hypothèse concernant les effets extra-pyramidaux

Ces diverses données contradictoires peuvent faire suspecter des effets extrapyramidaux après ingestion de très hautes doses de kava, sans preuve formelle.

Syndrome méningé

Trois cas de syndrome méningé sont rapportés à l'utilisation du même extrait non déterminé par 3 personnes de la même famille. Chez l'un, le syndrome méningé a été plus marqué, accompagné de fièvre et imposant une hospitalisation. La négativité de tous les examens de sang, de liquide céphalo-rachidien, et de l'imagerie a fait suspecter une responsabilité du kava, comme toxique provoquant un syndrome méningé aseptique (55).

Cependant, ne serait-ce pas tant la responsabilité du kava, que celle de cet extrait non déterminé acheté en Nouvelle-Calédonie ? Cette observation devra néanmoins inciter à une vigilance sur ces effets.

Troubles oculaires

Garner et Klinger (56) ont observé une mydriase, une réduction du *punctum proximum* et de la convergence, associées à un déséquilibre oculomoteur. Ces effets apparaissent dix minutes après la prise, sont à leur maximum au bout de quarante minutes et durent une centaine de minutes. L'acuité visuelle n'est pas modifiée.

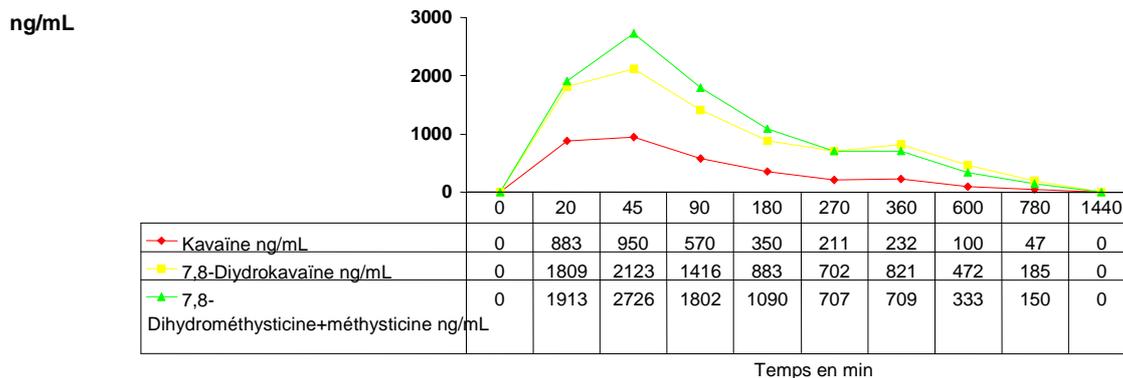
Leur étude a été réalisée au Vanuatu sur un seul sujet qui n'avait jamais bu de kava auparavant. Les auteurs ne précisent ni la quantité de racine utilisée pour la préparation, ni si elle était sèche ou fraîche, ni sa composition en kavalactones. Leurs résultats sont donc à vérifier.

D. Modes de métabolisation

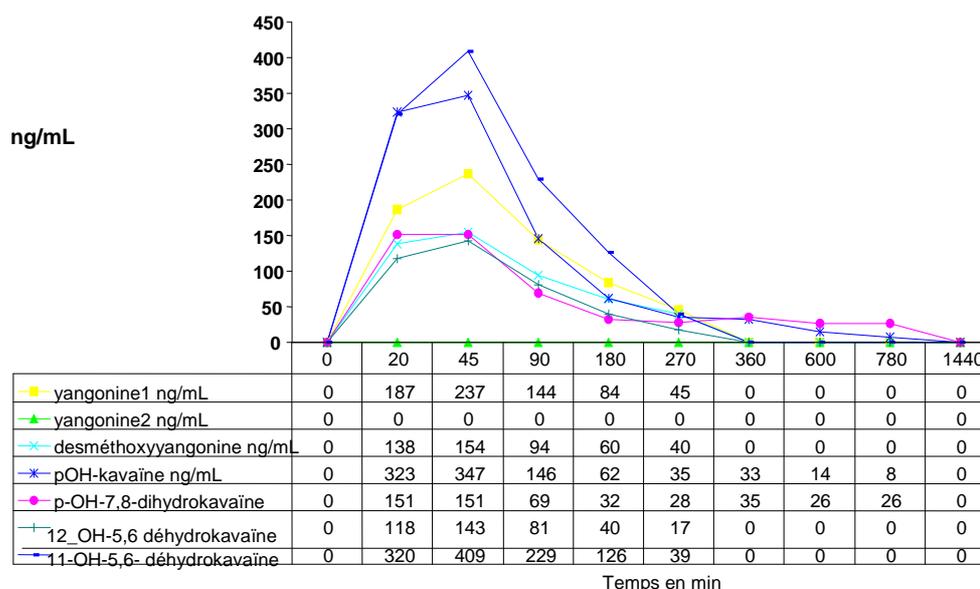
Cinétique du kava dans l'organisme humain (45, 57, 58)

Dans le sang

Nous avons étudié la cinétique d'apparition des kavalactones dans le sang (45, 58). Leur durée de présence varie selon la nature de la kavalactone. La yangonine et la méthysticine disparaissent dans l'heure qui suit, mais les autres lactones (kavaïne, dihydro-kavaïne et dihydro-méthysticine) sont présentes cinq heures après l'absorption de la boisson. Avec une dose absorbée de 2 g de kavalactones, on ne retrouve plus leur présence dans le sang au bout de 12 heures. Avec une dose quotidienne de 3 grammes (caractérisant les gros buveurs), les kavalactones restent présentes au bout de 24 heures, signalant un phénomène d'accumulation de ces substances dans l'organisme.



Concentrations plasmatiques de kavalactones majoritaires après ingestion de 145 mL de kava néo-calédonien (équivalent de 2.5 coupes consommées dans un bar à kava) (58)



Concentrations plasmatiques de kavalactones minoritaires et de métabolites après ingestion de 145 mL de kava néo-calédonien (équivalent de 2.5 coupes consommées dans un bar à kava) (58)

La cinétique de la (+) kavaïne a été particulièrement étudiée grâce à un modèle bi-compartimental à trois phases : une phase d'absorption sanguine, une phase rapide de dispersion dans l'organisme et une phase lente de métabolisation. Le pic de concentration se situe entre 30 et 45 min. Le temps de demi-absorption de cette kavalactone est proche de 6 min et celui de sa demi-vie est de 1 heure. Enfin, les kavalactones agissent en synergie entre elles au niveau de l'absorption intestinale et ensuite, en retardant leur élimination sanguine.

Dans les urines

La présence des kavalactones et de leurs métabolites potentiels a été détectée à 1 h et à 36 h ; les kavalactones ne sont plus retrouvées à 48 h.

Métabolisation des kavalactones

Enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique des médicaments

La biotransformation représente l'ensemble des réactions biochimiques que subissent les substances endogènes et exogènes. Dans la totalité des cas, les objectifs de la biotransformation sont de diminuer l'activité pharmacologique des xénobiotiques en augmentant leur polarité et en favorisant leur élimination par solubilisation aqueuse des métabolites dans l'urine.

A l'échelle cellulaire, les enzymes impliquées dans ce métabolisme sont principalement présentes dans la fraction lisse du réticulum endoplasmique (enzymes microsomiales) et dans le cytoplasme (enzymes cytosoliques). Dans le réticulum endoplasmique, les enzymes microsomiales sont constituées du cytochrome P450, de la majorité des oxydases, des réductases de composés nitrés et des glucuronyltransférases. Par contre, les estérases, les réductases de cétone, les oxydases d'alcool et d'aldéhyde, les N-acétyltransférases, les sulfotransférases et les méthyltransférases sont des enzymes cytosoliques. Ainsi, les enzymes microsomiales se trouvent principalement dans le foie, tandis que les enzymes cytosoliques présentent une large distribution plus ou moins homogène à travers les principaux tissus impliqués dans la biotransformation. Les réactions métaboliques catalysées par ces enzymes sont classées en deux catégories : phase I et phase II. Les réactions de phase I ont pour but d'augmenter la polarité du substrat principalement grâce à l'oxydation, ainsi qu'à la réduction et à l'hydrolyse. Les réactions de phase II ou dites de synthèse visent à conjuguer le substrat avec une molécule endogène, rendant le composé plus hydrosoluble et généralement inactif (exemple, l'enzyme GGT).

Implication des cytochromes hépatiques

La majorité des réactions de phase I sont catalysées par les isoenzymes du cytochrome P450. Selon les techniques analytiques actuelles, on pense généralement qu'il existe au moins 51 familles différentes de cytochromes P450. La nomenclature actuelle des cytochromes P450 dépend strictement de la séquence d'acides aminés. La famille du cytochrome est identifiée par un chiffre arabe, la sous-famille par une lettre majuscule et chaque P450 par un second chiffre arabe, e.g. CYP 2E1. Les caractères en italique représentent le gène associé à cette enzyme, e.g. *CYP2E1*.

Le foie est l'organe de référence en terme d'activité de biotransformation des xénobiotiques et il contient les plus grandes concentrations et variétés de cytochromes et autres enzymes de phase I et II. Les cytochromes suivants ont été répertoriés par plusieurs chercheurs d'une manière relativement simple : CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C10, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A3, 3A4 et 3A5. Le CYP450 1A2 est exprimé presque exclusivement dans le foie adulte. Il représente de 10 à 15% de tous les cytochromes hépatiques humains. Les CYP 2A6, 2A7 et 2B6 sont apparemment

exprimés, mais avec une plus grande variabilité. La famille CYP 3A est prédominante dans le foie représentant 25 à 50 % des cytochromes totaux hépatiques. Les isoenzymes CYP 3A se retrouvent principalement dans la région centrilobulaire du foie. Étant donnée la grande diversité des membres de la sous-famille CYP 2C, ces derniers semblent avoir une distribution assez diffuse dans le foie (59).

Identification des métabolites

Chez le rat

Une étude du métabolisme des kavalactones (60) a été réalisée chez le rat en 1979 : après administration de lactones pures (séparément), les métabolites urinaires sont dosés.

La dihydro-kavaïne est retrouvée dans les urines dans les 48 heures pour moitié de la dose administrée. Pour la moitié restante, 2/3 se trouvaient sous forme para-hydroxylée et le tiers restant consistait en métabolites formés par scission du cycle 5-6-dihydro-kavaïne.

Les métabolites obtenus après administration de la kavaïne sont du même type, mais ils sont retrouvés dans l'urine en plus faible proportion de la dose administrée.

La méthysticine entraîne l'apparition d'une faible concentration en deux métabolites urinaires formés par coupure du cycle méthylène-dioxy, avec ou sans réduction de la double liaison 7-8.

Les métabolites urinaires de la yangonine et de la dihydro-yangonine sont formés par O-déméthylation du C-12, donnant la déméthyl-yangonine (ou 5,6-déhydro-kavaïne), précurseurs d'autres métabolites hydroxylés.

Remarque : les kavalactones lipophiles ont une très faible solubilité dans l'eau, entraînant une réduction de leur résorption intestinale et d'une métabolisation variable et lente de ces composés.

En conclusion, tous ces métabolites paraissent inactifs, mis à part les dérivés para-hydroxylés retrouvés après injection de kavaïne ou de dihydro-kavaïne, qui pourraient être responsables d'une toxicité. Reste à savoir si les mêmes métabolites se forment chez l'homme.

Chez l'homme en présence de kava

α) Nous avons analysé certains métabolites urinaires des kavalactones à la suite de l'ingestion d'extraits aqueux de kava (*Piper methysticum*) par des hommes sains (45).

En résumé, les métabolites urinaires humains proviennent :

- de la réduction de la double liaison 3-4 dans le cycle γ -lactone
- de la déméthylation du groupement 4-méthoxy du cycle γ -lactone
- de la déméthylation du groupement 12-méthoxy de la yangonine.

Certaines kavalactones sont retrouvées inchangées dans l'urine :

- dihydro-kavaïne
- kavaïne
- démethoxy-yangonine
- tétrahydro-yangonine
- dihydro-méthysticine
- 11-méthoxy-tétrahydroxy-yangonine
- yangonine
- méthysticine

- dihydro-méthysticine

Contrairement aux travaux effectués chez le rat, aucun métabolite hydroxylé de kavalactone, ni aucun produit issu d'une ouverture du cycle γ -lactone n'ont été identifiés dans les urines humaines. D'autres métabolites de kavalactones sont présents dans les urines humaines, mais n'ont pu être identifiés avec les techniques utilisées.

β) B. Johnson et al ont étudié, *in vitro*, la métabolisation d'un extrait de kava par des hépatocytes (61).

Après exposition d'un microsome hépatique à un extrait de kava, en présence de NADPH et de GSH, un intermédiaire électrophilique capte les conjugués GSH. Puis les conjugués GSH sont extraits par ultra-filtration et analysés par scanning ionique, LC- MS/MS.

Deux nouveaux métabolites sont identifiés :

- 11,12-dihydroxy-7,8-dihydro-kavaïne-o-quinone
- 11,12-dihydroxy-kavaïne-o-quinone

Nous les appelons kava-quinones ou KQ.

Ni ces KQ, ni leurs dérivés hippuriques ne sont retrouvés dans les urines d'un sujet après absorption d'une dose classique de 300 mg de complément diététique, standardisé – ajout probable de (-) kavaïne - pour contenir 90 mg de kavalactones totales. Cette faible quantité pouvant expliquer l'absence de détection de ses produits dans les urines.

Les catéchols correspondants sont métabolisés de façon complète en conjugués glucuroniques, ou acides, ou sulfatés.

En principe, dans les conditions normales, les KQ ne sont pas formées en quantité substantielle après ingestion d'une dose modérée de kava.

Cependant, si les voies métaboliques sont altérées ou si les réactions de conjugaisons sont saturées (interactions médicamenteuses, phénotypes différents), les kava-quinones se formeraient en quantité substantielle pour aboutir à un effet de cytotoxicité (57, 61).

Chez l'homme en présence de kavaïne de synthèse

1) Tarbah et al (57) ont analysé les métabolites sanguins et urinaires après absorption de 800 mg de kavaïne de synthèse. (La méthode utilisée a été validée : détection et analyse par HPLC-DAD et LC/MS ou LC/MS/MS.)

Les métabolites retrouvés dans le sérum et les urines sont les mêmes que ceux retrouvés par Mandeau et al, mais en plus, sont détectés des dérivés para-hydroxylés dans le sérum et les urines: para-hydroxy-kavaïne, para-hydroxy-5,6-dihydro-kavaïne et para-hydroxy-7,8-dihydro-kavaïne que nous appellerons tous les para-hydroxy-kavalactones ou pOH-KL.

Leurs demi-vies sont les suivantes :

2h pour la kavaïne

3h30 pour les pOH-KL

3h30 pour les O-déméthyl-pOH-KL

5h pour la dihydro-kavaïne

La détection des pOH-KL chez le rat et chez l'homme a été faite tout d'abord après absorption ou injection de kavaïne de synthèse, les concentrations sanguines de ce métabolite seraient près de

dix fois moindres lors d'une consommation de deux coupes d'un kava traditionnel (58). La présence sanguine de ce métabolite semblerait plus spécifique à la kavaine de synthèse.

2) Tarbah et Barguil (57, 58) ont analysé les pOH-KL dans le sérum et l'urine de plusieurs patients.

Deux sujets ont absorbé 250 mg de kavaine de synthèse, à la 60^{ème} minute un pic de pOH-KL sulfo- ou glucurono-conjugués est retrouvé dans le sérum : entre 0,25 et 0,7 µg/mL. On ne retrouve pas de pOH-KL libres ni dans le sang ni dans l'urine.

L'observation clinique de 3 sujets présentant des manifestations cliniques de surdosage a permis de retrouver :

- des pOH-KL libres dans le sang (1 cas, dosage précoce) : 1,5 µg/mL et dans les urines : entre 8.5 et 19 µg/mL ;

- des pOH-KL conjuguées dans le sang : entre 0,08 et 10 µg/mL et dans les urines : entre 150 et 2400 µg/mL.

Conclusion sur la métabolisation

La métabolisation des constituants du kava se fait par glucurono- ou sulfo-conjugaison.

La découverte chez l'homme de métabolites potentiellement toxiques du kava et de la kavaine de synthèse, les pOH-KL, ne peut expliquer complètement la toxicité de cette dernière. Nos expérimentations démontrent pourtant une concentration sanguine beaucoup plus élevée de ces métabolites dans le cas d'une absorption du produit de synthèse. La propre métabolisation de ces composés pOH-KL est rapide et pour que ces métabolites puissent exercer une toxicité, il faudrait que les mécanismes de conjugaison (glucurono- ou sulfo-conjugaison) soient submergés par une forte dose de kavalactones (cas qui n'a toutefois pas été objectivé) ou que ces mécanismes soient altérés.

E. Toxicité (62)

In vitro

Une cytotoxicité dose-dépendance étant décrite sur *Acantamoeba*. Des expériences sur hépatocytes de rats ont permis de déterminer pour l'extrait de kava un DC50 de 500 µg/mL (60).

Le DC50 n'a pas pu être déterminé sur hépatocytes humains car les doses testées étaient insuffisantes (< 200 µg/mL) (DC50 = dose pour que 50 % des cellules soient intoxiquées).

La cytotoxicité sur hépatocytes humains a aussi été étudiée séparément pour chaque kavalactone ; la kavaine s'est révélée la plus toxique avec un DC = 45 µg/mL, corroborant les études de Tarbah et Rasmussen (57, 60) qui ont retrouvés les pOH-KL (métabolites toxiques) seulement après injection de kavaine ou de dihydro-kavaine (63, 64).

Kavalactones	DC50 (µg/mL)
Kavaine	45
Dihydrokavaine	150
Yangonine	200
Démethoxyyangonine	>200
Méthysticine	63
Dihydrométhysticine	>200

Cytotoxicité *in vitro* sur hépatocytes humains pour chaque kavalactone

In vivo

Toxicité à moyen terme

Des extraits acétoniques ou éthanoliques de kava furent testés *per os* chez des rats (jusqu'à 320 mg/kg) et des chiens (jusqu'à 60 mg/kg) pendant 26 semaines.

En dessous de 20 mg/kg, aucune toxicité n'a pu être mise en évidence sur les analyses biologiques et histologiques.

Pour les doses les plus élevées, seules de discrètes et bénignes modifications histologiques bénignes du foie et des reins ont été retrouvées. Aucune mortalité n'a été observée (65).

Des extraits aqueux de kava à une dose de 1000 à 2000 mg de KL /kg ont été administrés à des rats pendant 2 à 4 semaines : aucune mortalité, aucune morbidité n'ont été relevées. De plus, il n'y a eu aucune augmentation des enzymes : ALAT, ASAT, PAL et LDH (66).

Ce modèle par extraction aqueuse du kava, reproduit un mode de préparation océanien, mais il aboutit à des doses dix fois plus élevées.

Il aurait été intéressant que le taux de GGT soit étudié dans cette étude, mais cette donnée fait défaut.

Le résultat intéressant est l'innocuité de telles doses.

Nous pouvons observer la différence de pouvoir toxique entre les extraits aqueux et les extraits acétoniques ou éthanoliques.

L'utilisation d'un extrait aqueux, le seul pouvant contenir du glutathion – tripeptide piègeur de radicaux libres disparaissant dans les extraits organiques -, permettrait peut-être une meilleure tolérance.

Dose létale sur rats et souris

Des expériences ont été réalisées *in vivo* sur rats et souris par injection intra-péritonéale d'un extrait de kava contenant 70 % de kavalactones. Les réactions aiguës observées sont neurologiques (ataxie, sédation, inconscience, paralysie respiratoire, mort) et dose-dépendante.

La DL50 est de 1500 mg/kg pour l'extrait total de kava (63) (DL50 = dose pour une mortalité de 50 % des animaux).

La dose létale a aussi été étudiée séparément pour chaque kavalactone (67) :

Kavalactones	animal	DL50 po mg/kg	DL50 ip mg/kg	DL50 iv mg/kg
Kavaïne	souris	>1500	420	69
Dihydrokavaïne	souris	920		
Méthysticine	souris rat	>900	680	
Dihydrométhysticine	souris rat	1005 710	420 340	
Yangonine	souris rat	>1500	>1500	
Déméthoxyyangonine	souris	5160		

Corrélation avec les doses humaines utilisées

Dans le Pacifique, les buveurs de kava traditionnel peuvent absorber jusqu'à 6g de kavalactones par jour, ce qui correspond pour un individu de 60 kg à 100 mg/kg de kavalactones et à 20 mg/kg de kavaïne. Nous sommes en dessous des doses de 2000 mg/kg de kavalactones apportés par un extrait aqueux et qui ont été tolérés par le rat.

Dans l'utilisation thérapeutique occidentale, les doses de kavalactones recommandées se situent en dessous de 200 mg/j, correspondant pour un individu de 50 kg à 4 mg/kg de kavalactones, et à 0.8 mg/kg de kavaïne. Nous sommes en-dessous des 20 mg/kg de kavalactones apportés par des extraits acétoniques ou éthanoliques, et tolérés par le chien et le rat, à partir de kava.

Donc, dans ces deux cas, nous restons largement en dessous des doses toxiques retrouvées chez l'animal.

F. Hépatites aiguës liées au kava (62, 68 – 79)

Recensement des cas

Le recensement pose un réel problème car il est différent suivant chaque publication et suivant les autorités sanitaires des différents pays, ce qui pose un réel problème de méthodologie.

Effectivement, les critères d'inclusion et d'imputation diffèrent de l'un à l'autre ; et les listes des hépatites aiguës se recoupent très peu. Certains cas ont simplement été recensés sans jamais avoir été publiés, n'autorisant aucune critique, sauf globale.

Matériel et méthodes

Sujets

Des cas ont été recensés à partir des publications (68-77), du recensement des autorités allemandes (BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel Medizinprodukte) (78), et celui des autorités de Grande-Bretagne (MCA = Medicines Control Agency) (79).

Méthodes

Dans l'étude allemande, les données ont été analysées selon une échelle précise de diagnostic (Clinical Diagnostic Scale) développée pour évaluer les effets secondaires hépatiques (Drug Related Liver damage).

L'anamnèse et l'histologie ont permis d'exclure de nombreux cas.

La causalité est analysée en fonction du délai d'apparition et de disparition des symptômes par rapport à l'exposition au kava (69, 78).

Résultats

Age

Les patients avaient de 14 à 81 ans, la médiane se situant à 39 ans.

Sexe

Le ratio sexuel de la population victime d'hépatite est largement en faveur des femmes : 3 femmes pour 1 homme. Cependant, cette donnée n'est pas exploitable puisque nous ne connaissons pas le ratio sexuel de la population exposée au kava.

Latence

Elle s'étend de 2 semaines à 2 ans, pour une médiane à 4,5 mois. 2 patients ont consommé pendant 2 ans des doses très faibles, 100 mg et 50 mg par jour.

Histologie

Sur 25 biopsies, on note :

- 17 nécroses
- 7 hépatites cholestatiques
- 1 hépatite lobulaire

Des polynucléaires éosinophiles sont fréquemment retrouvés

Evolution

Sur 39 patients, on note :

- 29 guérisons,
- 6 hépatites fulminantes transplantées, en vie (mais la notion de coma n'est jamais citée)
- 3 hépatites fulminantes transplantées létales par leurs suites post opératoires,
- 1 hépatite fulminante létale avant la possibilité de greffe.

Cela porte à 10 le nombre d'hépatites fulminantes et à 4 le nombre total de décès imputés au kava.

Causalité

On observe une différence entre les études.

Une autre cause ne peut souvent être exclue (co-médication et maladie intercurrente, causalité possible dans l'étude allemande) : là est toute la discussion qui fait différer le nombre de cas d'une étude à l'autre.

L'exclusion des autres causes dépend de la réalisation, ou non, d'une biopsie, et surtout de la pertinence de l'interrogatoire permettant de retracer une anamnèse.

D'après la classification allemande, sur 36 cas analysés sur les 39 :

- 12 cas de causalité possible (co-médication et maladie intercurrente),
- 21 cas de causalité probable,
- 3 cas de causalité certaine (test de réexposition positif).

D'après la classification anglaise, sur 19 cas analysés sur les 39 :

- 2 cas de causalité improbable,
- 5 cas de causalité inévaluable,
- 9 cas de causalité possible,
- 3 cas de causalité probable.

Dans tous les cas et surtout dans ceux-ci, l'analyse de la causalité souffre d'un manque d'information. Afin de permettre une analyse pertinente, plusieurs auteurs ont réclamé ces informations aux diverses autorités qui n'avaient pas justifié leurs classifications au cas par cas (72, 75).

Dose-dépendance

En Allemagne, on comptait 650 000 boîtes vendues, ce qui représente 13 millions de doses quotidiennes.

Comparaison de la fréquence des hépatites en fonction des doses délivrées en Allemagne :

- dose < 120mg : 0.24 cas / 1 000 000 doses quotidiennes
- dose >120mg : 0.26 cas / 1 000 000 doses quotidiennes

En conclusion : les hépatites liées au kava ne sont pas dose-dépendantes.

Hypothèses de mécanismes

- Immuno-allergie sans rapport à la dose (62, 70) ;
- Idiocrasie avec une latence longue et pas de réaction auto-immune chez la plupart des patients.

Bilan récent sur la toxicité

Warter (6) a établi un bilan des connaissances sur ce sujet et considère qu'en attendant la compréhension exacte de la physiopathologie des hépatites liées au kava, la balance bénéfique/risque resterait en faveur d'une proscription de l'utilisation du kava en Occident. Toutefois, selon lui, il apparaît raisonnable de ne pas intervenir en défaveur de la consommation traditionnelle de kava qui n'est pas responsable d'hépatite aiguë.

Conclusion sur les hépatites aiguës

A l'échelle mondiale, ce phénomène est réel, mais de fréquence extrêmement faible. En Océanie, on ne signale aucun cas avec du kava traditionnel. Seuls deux cas ont été répertoriés en Nouvelle-Calédonie avec du kava sec importé qui lui, n'est jamais à l'abri des champignons, ou d'un traitement excessif par fongicide fait dans le champ au Vanuatu ou à Fidji. Globalement vu la fréquence de sa consommation en Océanie, on est surpris par la quasi absence des ces hépatites aiguës.

III. Recherches

Problématique de nos recherches

Comme nous l'avons rappelé dans l'un des paragraphes précédents, la contradiction entre les faits cliniques observés en Europe et ceux constatés sur place par le CHT-NC nous ont conduit à explorer deux aspects du problème. Un groupe de travail sur le sujet a été constitué en collaboration étroite entre le Centre Hospitalier Territorial et des scientifiques du Territoire (IRD, Université, Laboratoire COSMECAL). Le premier thème a été l'étude des pratiques de consommation et ses répercussions sur l'état général des consommateurs, le second a été l'étude des voies de métabolisation des constituants du kava, particulièrement sur le plan hépatique.

Nous avons exploré entre autres les points suivants :

A. La fréquence et plus généralement le mode de consommation de la boisson en Nouvelle-Calédonie (2)

Ainsi, à Nouméa, 92% des consommateurs de kava fréquentent le nakamal au moins une fois par semaine : c'est donc un phénomène de passionnés. Ceux-ci sont nombreux : ils sont estimés à

5000 en Nouvelle-Calédonie. Les deux tiers sont des hommes. Ils consomment en une soirée cinq « shells » (coupes) en moyenne, soit 400 mL de boisson ou autour de 6 g de kavalactones par soir.

B. Les répercussions cliniques d'une consommation forte en milieu coutumier (Futuna) (6)

A Futuna, petite île du Pacifique (Wallis et Futuna, et non Futuna du Vanuatu), la consommation se fait dans un cadre strictement traditionnel. Elle ne concerne que les hommes. La boisson est moins titrée en kavalactones qu'à Nouméa, mais les hommes en boivent beaucoup et absorbent en moyenne 5 g de kavalactones par jour. La consommation associée de toxiques (alcool ou autre) y est prohibée. L'ichtyose est le premier symptôme (50 %) qui touche les buveurs. Une fatigue matutinale concerne un tiers d'entre eux. Leur état général est bon ; seul le taux de l'enzyme hépatique GGT est élevé (56 UI/L en moyenne contre 9 à 40 pour la norme) et l'on a vérifié que cet accroissement n'était pas associé à l'alcool. Ce taux élevé ne varie pas avec l'antériorité de cette pratique (seuil fixé : 5 ans) et est réversible à l'arrêt de la boisson. Ce fait va à l'encontre de l'hypothèse d'une toxicité accumulée sur plusieurs années.

C. Les répercussions biologiques d'une consommation chronique élevée de kava

Dans l'année 2000, vingt et un volontaires de Nouméa avaient accepté de subir un suivi de leur consommation et des symptômes physiques associés (ichtyose, yeux rouges, etc..). Une seule prise de sang a été acceptée par ces patients. Leur consommation quotidienne est de 4,8 g de kavalactone en moyenne. Leurs symptômes étaient principalement à type d'ichtyose, fatigue matutinale et troubles de la mémoire. Le seul paramètre anormal était le taux de GGT à 56 UI/L (contre de 9 à 43 pour les valeurs de référence) (80).

En 2002, les mêmes volontaires étaient réunis avec six autres, tous ayant un passé de 5 ans de kava au moins. On souhaitait insister sur les paramètres cliniques qui étaient apparus dans la précédente enquête, à savoir : les enzymes hépatiques, l'état de la peau, l'asthénie et la mémoire. Il apparaît que les accroissements de la GGT (toujours pathologique) et de la sécheresse de la peau suivent celle de la dose de kava absorbée. En revanche, on ne trouve pas le symptôme d'asthénie évoqué auparavant. L'alcool ou le cannabis dont ils étaient fréquemment consommateurs ne semblent pas interférer dans ces résultats (81).

D. La question de la santé publique néo-calédonienne face à la toxicité du kava

L'ampleur de la consommation locale en Nouvelle-Calédonie et les risques sanitaires évoqués en Europe conduisent à poser la question de ses effets sur le foie. Une étude rétrospective sur dix ans a fait l'inventaire des cas d'hépatites liées à la consommation de la boisson. Trois cas ont été répertoriés avec du rhizome de kava importé et cette toxicité hépatique survenait à faible dose dans un contexte probable de susceptibilité individuelle (métabolique ou/et immuno-allergique). Par ailleurs, une interférence enzymatique (qui sera traitée dans la suite du texte) mise en évidence à la suite de cette étude, est potentiellement préoccupante pour la santé du buveur chronique en cas de traitement médicamenteux (82, 83, 84).

E. Les interactions enzymatiques hépatiques liées à cette consommation (sondes pharmacologiques sur sujet sain)

La métabolisation de xénobiotiques comme les kavalactones met en jeu une multitude d'enzymes hépatiques et ceci génère une interaction entre elles qui, comme toutes les isoenzymes du CYP 450, sont classifiés (cf : Métabolisation des kavalactones). Sur six buveurs réguliers de kava sains, nous avons étudié l'impact de cette consommation sur certaines de leurs enzymes avec des contrôles de la GGT et de celles du CYP 450 (1A2, 2E1, 2D6, 2C19, 3A4), en période de consommation et après abstinence de quatre semaines. Pour ces dosages, est utilisée la technique des sondes pharmacologiques en faisant absorber aux patients des produits standards détecteurs de ces enzymes (caféine, midazolam, debrisoquine, etc...). Ainsi, ont été détectés les effets enzymatiques de cette boisson ce qui a permis de constater que la boisson kava provoquait un accroissement de la GGT (déjà observé) et une inhibition du CYP 1A2 alors que les autres CYP testés n'étaient pas touchés (85, 86, 87).

F. Un projet d'étude épidémiologique

Un projet pour étudier le lien entre kava et hépato-toxicité en Nouvelle-Calédonie a été proposé à l'initiative de l'IRD à l'INSERM, concernant l'unité 687/IFR69 en collaboration avec le CHT-NC, mais faute de cas suffisants (quelques unités), celui-ci n'a pu aboutir qu'à une étude de faisabilité (88).

G. Une diffusion locale, régionale et internationale de la réalité scientifique du dossier hépato-toxicité du kava en Nouvelle-Calédonie

Dans ce but, nous sommes intervenus à différents niveaux :

Sur le plan local, dans le souci d'informer les autorités civiles et médicales sur l'émergence du phénomène kava (89,90).

Sur le plan international, pour intervenir dans le débat international autour de ce dossier (91-97).

H. Une exploration des hypothèses diverses autour de cette toxicité

Avec ce problème récurrent de l'hépatotoxicité du kava, nous avons tenté d'établir un catalogue des hypothèses autour d'un problème qui était surtout extérieur au Territoire de la Nouvelle-Calédonie, mais avait des retombées négatives pour les économies du Pacifique. Pour expliquer ces différences d'effets entre le Pacifique et le reste du monde, les pistes suivantes ont été envisagées pour identifier un agent responsable :

- Glutathion présent en NC et absent des produits extraits pour la pharmacie (98).
- Para-Hydroxy-Kavalactones potentiellement toxiques et métabolites de la kavaïne de synthèse (60).

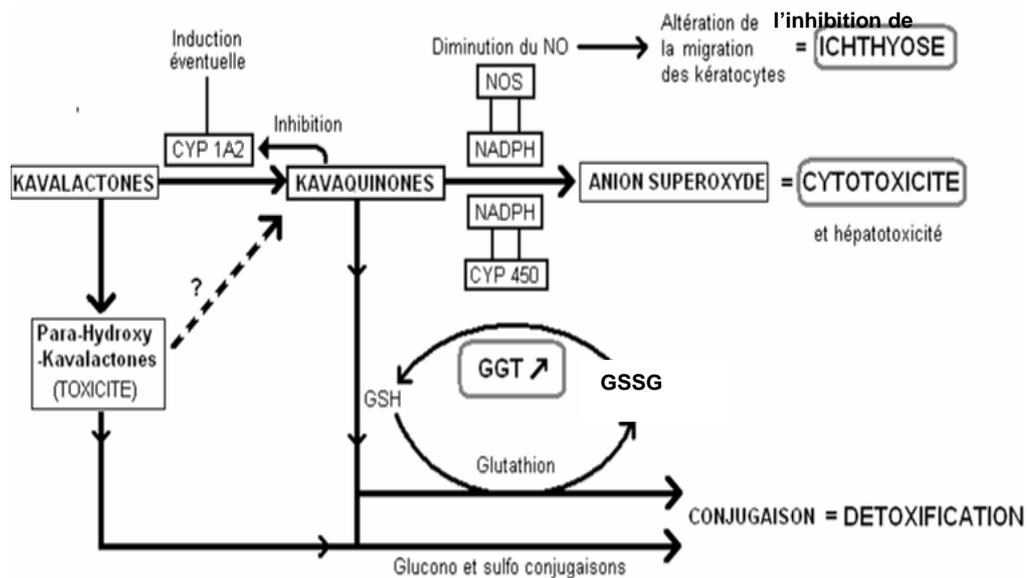


Schéma synthétique des effets du kava :
 Ichthyose - Hépatotoxicité - GGT
 d'après Y. Berguil et S. Warter 2003 (6)

- Effet d'une inhibition du CYP450 1A2 et celui conjugué des toxiques environnementaux (6, 85, 86, 96), qui permettrait aussi d'expliquer les phénomènes d'ichtyose réversible, d'augmentation de la GGT et d'absence d'hépatotoxicité chez le buveur chronique (6).

Hypothèse de la toxicité de la (-) kavaïne introduite par l'industrie dans ses préparations médicamenteuses.

Cette dernière hypothèse a particulièrement retenu notre attention. Une équipe australienne (99) a mis en évidence la toxicité hépatique de la kavaïne (en solution perfusée à 10 µg/mL) sur des foies de rats isolés et après préparation des tissus, a pu constater la dégradation épithéliale et vasculaire des tissus hépatiques, conformément aux résultats cliniques provenant d'Europe. Ce résultat aurait pu conforter l'idée de la toxicité de la plante kava si nos buveurs de Nouvelle-Calédonie ne nous faisaient pas tous les jours douter de ce résultat. Nous avons cherché la nature de la kavaïne testée auprès du catalogue du fournisseur (ChromaDex) et appris qu'il s'agissait de kavaïne de synthèse, donc du mélange racémique. Le résultat de nos collègues n'était pas contradictoire avec nos propres expériences en Nouvelle-Calédonie si l'on admet l'hypothèse d'une hépato-toxicité de l'isomère (-)-kavaïne qui reste à confirmer comme nous l'avons suggéré à l'équipe australienne (100). Enfin, la métabolisation de cet isomère en p-hydroxy-kavalactones serait à intégrer à cette hypothèse.

Bilan des recherches sur le kava

L'arrêt de la commercialisation des produits dérivés du kava a été la cause du ralentissement des financements européens pour des recherches sur le kava ce qui est regrettable compte-tenu du bilan que l'on peut tirer de nos travaux scientifiques. Prévu pour régler le problème de l'hépatotoxicité du kava, un projet d'étude approfondie de la métabolisation en collaboration avec des toxicologues médicolégaux de Düsseldorf n'a pu être financé du côté allemand. Avec les produits du kava, les résultats cliniques en pharmacologie psychiatrique en Allemagne étaient très encourageants au départ. Si dans le futur, le problème de la toxicité des produits allemands était résolu, le retour de ces produits sur le marché pharmaceutique ne serait pas pour tout de suite. Les règles internationales de mise sur ce marché d'un nouveau produit médicamenteux sont devenues telles qu'il faudra attendre plus de 15 ans avant de voir revenir éventuellement ces produits du kava.

ASPECTS MEDICO-LEGAUX

I. Contexte local

Les premières autorités qui nous ont contacté dans les années 2000, étaient les services de Police, confrontés quotidiennement à la présence sur la voie publique de personnes en état d'ébriété mais avec une alcoolémie nulle.

II. Dispositions légales

Le statut institutionnel actuel du Territoire définit un partage des compétences :

- L'Etat est compétent dans le domaine de la Justice ce qui permet l'application sur place du Code Pénal métropolitain.
- La Santé et les Transports restent de compétence territoriale.

A. Aspects judiciaires

L'article 222-15 du Code Pénal inclus dans le livre II (des crimes et délits contre les personnes) Titre II (des atteintes à la personne humaine) chapitre II (des atteintes à l'intégrité physique ou psychique de la personne) est ainsi rédigé :

« L'administration de substances nuisibles ayant porté atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui sera puni ... »

Cet article est actualisé par la loi n° 2007-297 du 5 mars 2007 qui lui ajoute des dispositions de prévention notamment de la toxicomanie et des pratiques addictives.

Seuls les crimes et délits sont du ressort de la Justice. Comme les autorités locales ne considèrent pas la boisson kava comme une substance nuisible au sens juridique, cet article ne lui est pas applicable.

Les rares réquisitions à biologiste faites à l'initiative des Officiers de Police Judiciaire pour une recherche sanguine de composés du kava ne se font que lors de délits ou de crimes flagrants (article 60 du CPP) ; jamais dans le cadre de l'enquête préliminaire (article 77-1 du CPP) ni pour répondre à la commission rogatoire puisque les magistrats ne demandent pas cette recherche.

B. Aspects juridiques dans les domaines des Transports et de la Santé

La boisson a été introduite vers 1980 sur le Territoire et dès 1992, le Parquet mis en éveil par la Police a sollicité des informations sur sa nocivité pour la santé humaine et le peu d'informations médicales disponibles sur place à l'époque ne lui a pas permis de juger que cette boisson contenait des substances toxiques ou vénéneuses. Il semblait donc que son usage échappait à toute réglementation. En 1996, la Direction de la Sécurité Publique en Nouvelle-Calédonie rappelait l'urgence d'inclure dans le Code territorial de la Route la répression de la conduite automobile sous l'effet de tout produit altérant les capacités du conducteur. Or cette inclusion est du ressort des assemblées territoriales qui n'ont pas jugé utile, à l'époque, de légiférer sur ce sujet (communications personnelles).

Sur le plan de la Santé Publique, malgré l'ampleur de la consommation du kava en Nouvelle-Calédonie, aucune réglementation spécifique n'est apparue. L'explication en est peut-être à rechercher dans le caractère océanien de la boisson et dans le fait que la consommation fréquente de kava existe aussi dans certains pays voisins où une réglementation est absente, à notre connaissance (Fidji, Vanuatu).

III. Problématique

La mise en évidence d'une imprégnation de kava devait être établie scientifiquement sur un individu mort ou vivant. L'action des principes actifs de la boisson sur la conduite automobile devait-elle être prise en compte par les autorités ? Une réglementation dans le Code de la Route territorial pourrait-elle se calquer sur celle touchant la conduite sous l'emprise d'un état alcoolique ? La notion de dose admissible (comme pour l'alcoolémie) est-elle possible ?

IV. Recherches (82, 88, 91-94, 97, 101-104)

Elles ont portées sur des cas médico-légaux, à la suite de réquisitions de la Police Nationale dans le cadre d'enquêtes de flagrance.

A. Méthodes analytiques utilisées

Au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouvelle-Calédonie (80)

A partir d'un prélèvement de liquide biologique (sang principalement), il suffit d'identifier après une extraction liquide standard (Toxitube) le spectre optique de quelques-unes des principales kavalactones présentes dans l'extrait pour déterminer si l'individu a consommé ou non du kava.

La méthode de chromatographie liquide haute performance (CLHP en phase inverse – détecteur à barrettes de photodiodes) a été choisie au Laboratoire dans un but de toxicologie clinique d'urgence, parce qu'elle permet de détecter rapidement la présence ou l'absence de kavalactones en même temps que d'autres substances médicamenteuses toxiques ou stupéfiantes dans le sang, l'urine, ou toute autre matrice biologique. La solution d'extraction est injectée sur la colonne et ses constituants principaux sont élués en fonction inverse de leur polarité. Une barrette de diodes (BD) permet d'enregistrer au cours de l'éluion le spectre optique du liquide sortant de la colonne. Le logiciel compare le spectre de chaque pic chromatographique à une bibliothèque d'absorbance optique, où les chromatogrammes des différentes kavalactones pures ou de leurs métabolites repérés ont été enregistrés.

Au Laboratoire de Toxicologie Médico-Légale de Düsseldorf

Les toxicologues médico-légaux allemands avec lesquels nous travaillons, ont publié une méthode de détection et de quantification des kavalactones et de certains de leurs métabolites dans une matrice biologique. Après une extraction standard, elle utilise la chromatographie liquide haute performance avec phase en C18, alliée, en détection avec un spectromètre de masse en tandem (LC-MS/MS) pour identifier les composés présents. Une autre méthode de séparation fut initiée utilisant la chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à spectrométrie à temps de vol (GC-TOF-MS en anglais). La méthode liquide est bien adaptée à ces dosages sauf pour la méthysticine et la dihydro-méthysticine où la chromatographie en phase gazeuse est plus sélective (94).

B. Cas médico-légaux

1) Nous rapportons un suicide par pendaison, un accident domestique mortel, une mort subite, deux troubles du comportement nécessitant une admission au Service des Urgences de l'hôpital, quatre accidents de la voie publique ayant entraîné cinq décès et 12 blessés. Nous rapportons de plus, une étude réalisée sur 41 patients néo-calédoniens, souffrant de troubles neurologiques et/ou psychiatriques, équilibrés sous traitement psychotrope dont l'état s'est dégradé après suspicion de consommation de toxique inconnu. Les analyses de recherche de kavalactones ont été réalisées par CLHP/BD, GC-MS et LC-MS/MS.

Dans les cas du suicide, dans celui de la mort subite ainsi que dans le cas d'une personne admise aux urgences pour troubles du comportement, le kava a été retrouvé seul dans le sang de la victime. L'autre personne admise aux Urgences était aussi positive pour le cannabis. Dans le cas de l'accident domestique mortel, les taux de kavalactones présents dans le sang intracardiaque était très important (sans atteinte hépatique clinique) et était associé à de l'alcool et à des dérivés

du cannabis. En ce qui concerne les AVP (accidents de la voie publique), on a retrouvé chez les conducteurs :

- Une consommation d'alcool et de kava,
- Trois poly-consommations alcool-kava-cannabis
- Un piéton écrasé positif au kava et à l'alcool.

Concernant l'étude des 41 patients : un patient était positif pour le kava seul, 4 positifs pour le kava et le cannabis, 17 pour le cannabis seul. Tous prenaient leur traitement psychiatrique (vérifié par CLHP/BD) excepté 2 patients (l'un, kava + cannabis et l'autre, kava seul).

A l'heure actuelle, dans les cas médico-légaux où il est retrouvé, le kava est très rarement utilisé seul, mais souvent en association avec l'alcool éthylique et/ou le cannabis. (83, 91, 92, 97).

2) Autres cas médico-légaux :

D'un point de vue médico-légal, de décembre 2002 à mai 2005, nous avons répertorié treize cas où les kavalactones étaient retrouvées dans le sang d'auteurs ou de victimes d'accidents mortels (ayant entraîné dix décès et douze blessés graves), de suicides ou d'agressions (82, 83). Ces chiffres sont cependant sous-évalués, les dépistages n'ayant pas été faits de manière systématique. Par CLHP/BD, à l'aide d'une colonne Symmetry® C8 (5 µm, 4.6 x 250 mm Waters®) avec élution en gradient de concentrations d'acétonitrile / tampon phosphate pH 3.6, les kavalactones sont détectées dans les prélèvements sanguins dans tous les cas à des concentrations variant de 180 à 5000 ng/mL pour la kavaine, 680 à 12200 ng/mL pour la 7,8-dihydro-kavaine, 50 à 16500 ng/mL pour le mélange méthylisticine – 7,8-dihydro-méthylisticine. Les alcoolémies variaient de 0 à 2,47 g/L

A titre d'exemple, nous décrivons ici quatre cas médico-légaux. Trois sont survenus durant le seul mois de septembre 2005 ; ils concernent deux hommes impliqués dans deux rixes, dont l'une mortelle, et une femme retrouvée morte à son domicile, tandis que le dernier cas, survenu le 1^{er} janvier 2006, concerne une femme ayant porté plainte pour viol. Les âges sont compris entre 24 et 30 ans. Les analyses toxicologiques sont réalisées sur le sang par CLHP/BD selon le protocole précédemment décrit après extraction liquide / liquide à l'aide de TOXI TUBE A® (Varian, Inc.).

Cas N°1

Homme de 28 ans travaillant dans un bar à kava et impliqué dans une rixe à son domicile. Sa chaîne stéréo étant réglée trop fort, son voisinage se plaint. Il s'en suit une altercation verbale qui dégénère ; sous les coups le sujet s'écroule puis décède. Un prélèvement sanguin intracardiaque est réalisé. L'alcoolémie (par CPG/FID) est négative, la recherche de dérivés cannabinoïdes par immunoenzymologie est positive (45 ng/mL) ; le screening toxicologique par CLHP/BD révèle des pics et spectres caractéristiques des kavalactones. Les deux agresseurs n'avaient qu'une alcoolémie de 0,40 et 0,61 g/L.

Cas N°2

Homme de 20 ans, se dispute avec sa femme et reçoit un coup de couteau de cuisine dans la poitrine. Admis en urgence à l'hôpital, il est sauvé. Un prélèvement de sang veineux est effectué.

L'alcoolémie est négative, la recherche de dérivés cannabinoïdes par immunoenzymologie est positive (45 ng/mL) ; le screening toxicologique par CLHP/BD révèle des pics et spectres caractéristiques des kavalactones.

Cas N°3

Femme de 24 ans trouvée au matin morte dans son lit. Un prélèvement sanguin intracardiaque est effectué. L'alcoolémie est négative, il n'y a pas de trace de stupéfiants ; le screening toxicologique par CLHP/BD révèle des pics et spectres caractéristiques des kavalactones et des traces de cyamémazine. L'histoire clinique révèle que cette personne souffrait d'encéphalopathie entraînant des crises comitiales ; le sujet souffrait aussi de psychose (schizophrénie). Il était traité par acide valproïque, clonazépam, qui n'ont pas été retrouvés au screening. La cyamémazine a été rajoutée au traitement à 17 heures le soir du décès et l'hypothèse d'une mort subite par syndrome du QT long est retenue.

Cas N°4

Femme de 30 ans ayant porté plainte pour viol. Des prélèvements divers sur la victime (pour sérologies, test de grossesse, recherche de toxiques sanguins, écouvillonnages...) sont effectués aux Urgences de l'Hôpital sur réquisition de la Police Nationale. L'alcoolémie est positive (1,31 g/L) la recherche des dérivés cannabinoïdes plasmatiques est négative (Cannabis One-Step ELISA®, International Diagnostic®) le screening toxicologique plasmatique par CLHP/BD révèle des pics et spectres caractéristiques des kavalactones. L'enquête déterminera par la suite que la jeune femme désirait se venger de son ami qui l'avait abandonnée sur un îlot, au large de Nouméa. Il s'agissait donc d'une dénonciation calomnieuse.

Ces quatre cas, ajoutés aux précédents, montrent clairement que le kava peut être utilisé comme une drogue. Il est alors ingéré massivement à des doses n'ayant plus aucun lien avec la tradition océanienne ; le kava est aussi fréquemment utilisé en association à d'autres psychotropes (cannabis, alcool ou médicaments). Le poly-usage l'associant à l'alcool et au cannabis, à but avoué de « défonce », est communément nommé « trithérapie » ou « triathlon » par certains usagers eux-mêmes (2).

3) Autres cas médico-légaux analysés à partir des échantillons de cheveux de consommateurs

A partir de cheveux de buveurs de kava prélevés au CHT-NC, nous avons publié avec nos collègues toxicologues allemands deux méthodes de détection et de quantification des kavalactones et de certains de leurs métabolites. Ces techniques permettent de retracer sur une longue période un historique de la consommation de kava ; bien que la quantité de boisson absorbée ne puisse être précisément corrélée avec les concentrations capillaires en kavalactones. Comme écrit précédemment, les deux méthodes de détection des kavalactones (et de leurs métabolites) utilisées sont complémentaires entre elles, mais l'ensemble ne peut être mis en œuvre actuellement que dans des conditions expérimentales exceptionnelles (94, 104).

C. Problème d'une réglementation portant sur la conduite automobile sous l'effet du kava

Dans le chapitre des propriétés pharmacologiques et toxicologiques du kava, nous avons abondamment traités des effets psychotropes et sédatifs de cette boisson à des doses qui étaient estimées thérapeutiques en Europe, c'est-à-dire en dessous de 500 mg par jour. Sachant que de gros consommateurs en Nouvelle-Calédonie absorbent des doses de 2 à 3 grammes, et parfois plus en une soirée et que, par ailleurs, un effet d'accumulation des kavalactones a été mis en évidence chez ceux-ci, on peut être préoccupé par la situation juridique du kava dans le Code territorial de la Route qui méconnaît ce type de comportement à risque. La solution pourrait être un alignement du statut du kava sur celui de l'alcool avec la répression de la conduite sous l'effet de doses abusives de kava. Il resterait à définir - en collaboration avec les Pouvoirs Publics - un seuil de tolérance pour la conduite automobile et des moyens matériels pour permettre un contrôle.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE KAVA (105)

Une contradiction existe entre les deux faits suivants :

- Une plante dont les extraits sont interdits en Europe pour des usages thérapeutiques, à la suite d'atteintes hépatiques consécutives à l'utilisation de produits à base de kava à doses modestes,
- Des milliers de gros consommateurs de la plante en Nouvelle-Calédonie indemnes de toute pathologie hépatique, buvant des doses quotidiennes jusqu'à cinq fois supérieures aux dosages précédent.

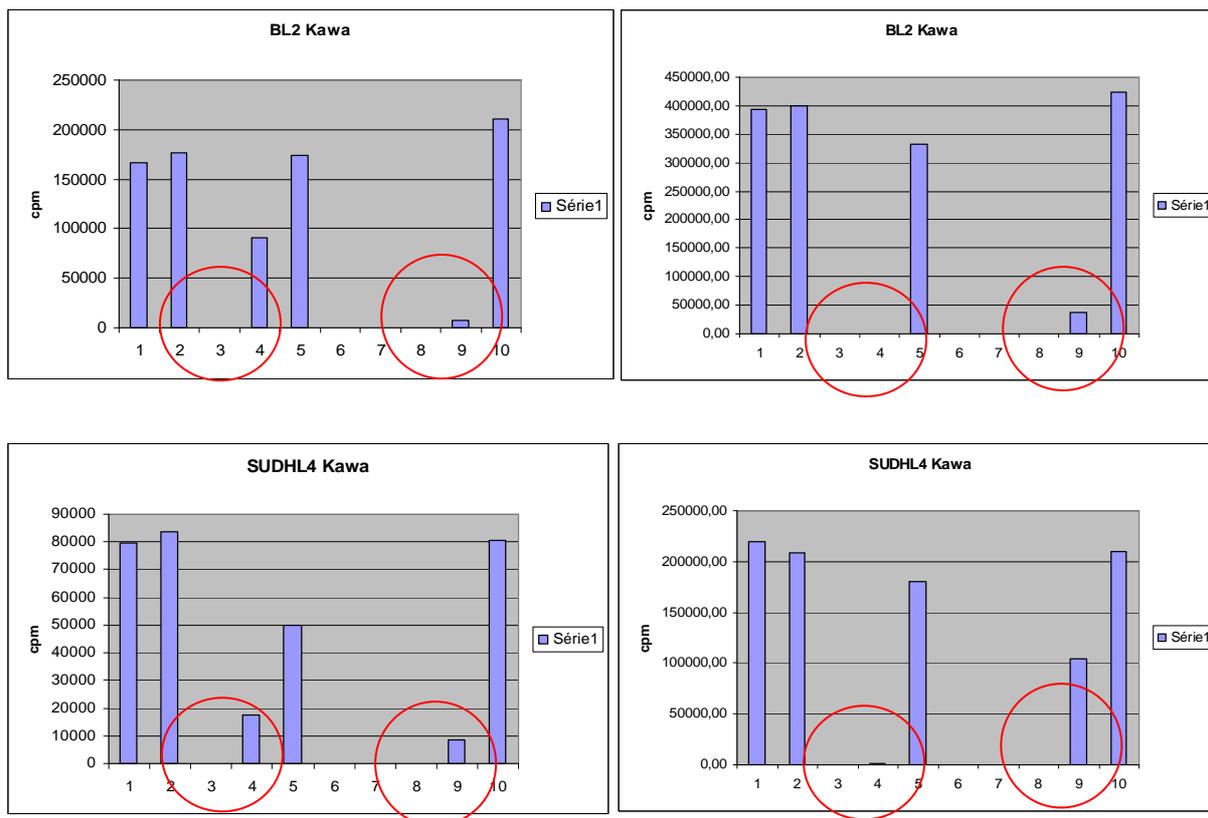
Cette contradiction n'est toujours pas levée. L'inventaire des accidents hépatiques survenus sur le Territoire durant dix ans permet d'écarter la concordance des effets toxiques observés ici et en Europe. On pourrait penser comme nous l'avons envisagé que le mode de préparation industriel des médicaments à base de kava introduisait des produits qui peuvent être toxiques chez certains patients. Le rôle du cytochrome P450 1A2 dans la production de quinones est une voie à ne pas négliger. Une autre hypothèse serait de considérer que la différence majeure entre le kava de Nouvelle-Calédonie et les produits thérapeutiques allemands est la présence de kavaine de synthèse (mélange racémique) ou pour être plus explicite, la présence de l'isomère (-) kavaine qui lui est absent des boissons du Pacifique. Il est regrettable que de nombreux chercheurs publient des résultats expérimentaux avec de la kavaine de synthèse et étendent abusivement leurs résultats aux produits naturels dérivés du kava du Pacifique.

Comme notre inventaire des propriétés pharmacologiques l'a montré, les propriétés psychotropes et sédatives de la boisson kava sont évidentes. Cette consommation, au départ propre à l'Océanie, a dérivé vers les années 2000 en Nouvelle-Calédonie touchant une population beaucoup plus large que dans son mode océanien traditionnel car toutes les ethnies du Territoire sont plus ou moins concernées par cette pratique. Ainsi, la notion de pratique traditionnelle a totalement disparu du phénomène à Nouméa et parler d'une nouvelle tradition issue de l'ancienne est abusif si l'on

compare ce mode de consommation à celui présent à Futuna, par exemple. Il ne nous est pas permis de porter un jugement de valeur sur ces faits, mais, il nous sera permis de faire une remarque touchant le domaine public : la sécurité publique est concernée par la présence sur la voie publique de conducteurs sous l'effet d'une substance psychotrope et dont certains présentent les symptômes d'une ébriété non-alcoolique.

Si des risques d'hépatotoxicité existent, leur fréquence doit néanmoins être relativisée et il convient de ne pas négliger le potentiel thérapeutique du kava. Dans la lutte contre la douleur, le kava qui est responsable d'inhibitions multiples affectant les canaux cellulaires (sodium, potassium et calcium) et d'une activation touchant les récepteurs au GABA, entraîne un effet stabilisateur de la membrane neuronale post-synaptique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'augmentation des concentrations en calcium ionisé intracellulaire pré- et post-synaptique. Le kava permet donc la mise au repos de la cellule nerveuse ainsi qu'une diminution de la transmission de l'influx nerveux. Les conséquences en sont une sédation et une relaxation musculaire variant en fonction des susceptibilités des consommateurs. Ces effets apparaissent rapidement et sont relativement courts ; cependant, une absorption répétée ou massive entraîne un phénomène de rémanence des substances actives et une prolongation de leur action cérébrale, dont l'importance est en relation avec la dose et la chronicité de la consommation. En cas d'associations, le kava renforce aussi l'action des autres dépresseurs du SNC de tous types, tranquillisants ou hypnotiques. Les lactones atténuent aussi la synthèse des prostaglandines et, selon notre hypothèse, du NO. Les PG et NO sont deux familles de messagers qui participent à l'élaboration et à l'intensité du message douloureux qui pourra, dès lors, évoluer plus facilement vers la chronicité. Les kavalactones possèderaient donc une activité anti-hyperalgésiante et antalgique mineure nous laissant envisager l'utilisation du kava ou de certaines kavalactones dans le traitement de pathologies douloureuses complexes comme les syndromes algodystrophiques ou la fibromyalgie, maladie de notre époque. Cela est d'autant plus vrai qu'à l'action antinociceptive se surajoute une activité anxiolytique et myorelaxante, aidant ainsi le kava à agir sur diverses composantes de la douleur chronique.

En ce qui concerne certains cancers, on sait que les oxydases multiples du CYP450 1A2 sont responsables de l'activation métabolique de toxines environnementales potentiellement cancérigènes comme certains hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les aflatoxines ; ce cytochrome est aussi responsable du potentiel mutagène de l'urine chez le fumeur. D'autre part, les flavokavaïnes A, B et C, autres substances actives du kava, ont une activité anticancéreuse. En effets, ces flavokavaïnes utilisées seules ou complexées à des KL inhibent *in vitro*, quelle que soit la dose appliquée, la prolifération de lignées cancéreuses de la vessie (RT 24, T 24 et EJ). Concernant les cancers du système lymphoïde, malgré l'amélioration récente des thérapies anti-lymphomateuses, les formes avancées de ces pathologies restent toujours incurables. Par conséquent, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouvelles molécules antitumorales demeurent primordiaux. Ainsi, notre équipe a mené des études *in vitro* sur des lignées de cellules lymphomateuses. La méthysticine et l'extrait alcoolique de kava montrent une activité fortement cytostatique (test de prolifération à la thymidine) sur les cellules tumorales, plus particulièrement les cellules lymphomateuses de type B (SUD et BL2) et affectent très peu les cellules normales.



Cytotoxicité de la méthysticine (solution A) et de l'extrait éthanolique de kava (solution B) en solution de méthanol, sur cellules lymphomateuses de type B (SUD et BL2), réalisation en double (droite = gauche).

1 : Contrôle 1 = cellules seules, 2: Contrôle 2 = cellules avec concentration équivalente en méthanol, 3: Solution A = 100 µg/ml final, 4: Solution A = 10 µg/ml final, 5: Solution A = 1 µg/ml final, 6: Rien, 7: Rien, 8: Solution B = 100 µg/ml final, 9: Solution B = 10 µg/ml final, 10: Solution B = 1 µg/ml final

Ces résultats sont très prometteurs et il conviendrait d'utiliser ces données nouvelles pour mieux mesurer le rapport bénéfice / risque du kava, qui semble donc meilleur qu'on ne le pensait généralement depuis 2001 (105).

Ces résultats devraient aussi permettre de donner une impulsion à la recherche française concernant l'étude du kava, un sujet particulièrement important pour les pays du Pacifique (Vanuatu, Fidji, Hawaï...) où cette plante est aussi bien un emblème de la culture qu'une ressource de l'agriculture (106). Le kava pourrait donc se révéler comme un atout important dans le traitement de pathologies douloureuses complexes propres au mode de vie occidental ainsi que dans la prévention de certains cancers, par la consommation de la boisson, et ré-exploration de cette plante - et de ses divers cultivars - qui se révèle source de nouveaux médicaments.

LE CANNABIS

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

Contexte local

La plante cannabis (*Cannabis sativa* L.) est largement répandue dans le monde et pousse dans les régions variées, tempérées ou tropicales. Depuis la nuit des temps, elle est utilisée à la fois comme drogue stupéfiante et comme source de fibres. Par son nombre de consommateurs, le cannabis est le premier stupéfiant au monde. En 2005, le chiffre des personnes concernées était estimé à 160 millions, selon un rapport de l'Organisation des Nations-Unies et ce marché illicite génère 320 milliards de dollars, chiffre d'affaire annuel supérieur au PIB de la plupart des pays. Rapportée à sa population, la France figure parmi les pays d'Europe où les consommateurs sont les plus nombreux : en 2005, 12,4 millions de personnes âgées de 12 à 75 ans déclaraient avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie (1).

La Nouvelle-Calédonie n'échappe pas à cette situation. Depuis les années 2000, le cannabis y est consommé par une grande partie de la population, parfois seul, mais aussi souvent associé à l'alcool, au kava, et parfois au datura. C'est en effet la première drogue consommée sur le Territoire. Sa culture est aisée, du fait des conditions climatiques. Sa consommation importante, surtout chez les jeunes, entraîne des situations dramatiques tant sur le plan médical que médico-légal ou social.

Dans une enquête récente publiée en mars 2008 par l'INSERM, 77 % des jeunes néo-calédoniens entre 22 et 25 ans déclaraient avoir expérimenté au moins une fois le cannabis, 15 % déclaraient en fumer quotidiennement et 27 % déclaraient avoir déjà connu un « bad trip » (2).

Rappel de ses propriétés (2, 3)

A. Botanique

Le chanvre (en latin *cannabis*) appartient à l'ordre des Urticales et à la famille des Cannabinacées. Il est représenté par deux variétés principales : *Cannabis sativa sativa* (chanvre textile ou type « fibre ») et *Cannabis sativa indica* (chanvre indien ou « type drogue »). La variété *Cannabis sativa sativa* est cultivée en Europe pour ses fibres (utilisées pour la fabrication de tissus ou de cordages) et pour ses graines oléagineuses (ou chènevis). Ces plants peuvent atteindre 2 à 3 mètres, voire jusqu'à 6 mètres dans des conditions idéales (1).

Dans les pays chauds ou dans des conditions de culture appropriées, la plante chanvre s'adapte progressivement en évoluant vers une variété plus petite, plus trapue que la variété *sativa sativa* de départ et en ne produisant que très peu de fibres. Afin de se protéger contre la dessiccation, elle produit une « résine » présente en abondance dans les feuilles et les sommités florales. Il s'agit de

la variété *Cannabis sativa indica* mieux adaptée à ces conditions climatiques et dont la résine produite est riche en substances psycho-actives.

C'est une plante dioïque, c'est-à-dire qu'il existe des pieds sexués mâles et femelles. Quand la fleur mâle, par son pollen, féconde la fleur femelle, celle-ci produit des graines ou semences, le chènevis. Ce dernier peut servir à l'alimentation des oiseaux en cage et sert souvent d'alibi pour la culture illicite de la plante car la graine est quasiment dépourvue en principes actifs toxiques dont le δ -9-tétrahydro-cannabinol (THC) alors que la fleur femelle en est riche. Faite dans un but délictueux, l'éradication de la fleur mâle prévient cette fécondation et la fleur femelle continue sa maturation sans former de semence (littéralement « *sin semilla* ») en produisant alors des taux importants de THC : c'est la fameuse « *sinsemilla* ». D'autres procédés permettent encore d'accroître le taux de THC tels que les sélections ou manipulations génétiques, les cultures hydroponiques (sans sol) sur matrice de graines de polystyrène imbibées de solution *ad hoc*, avec le choix d'un spectre lumineux adapté entourant la plante, les régulations de l'hygrométrie et de la température, une modification du cycle jour nuit...etc.

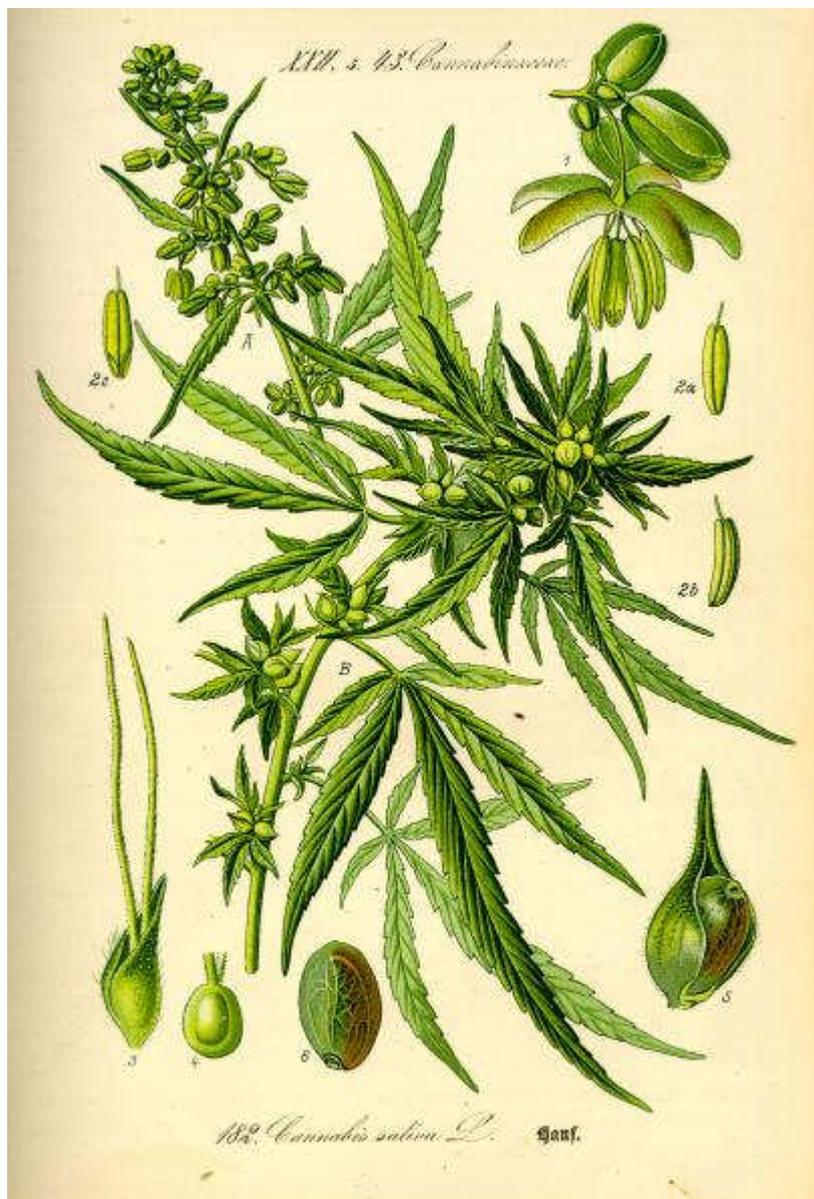


Planche botanique de *cannabis sativa* d'après O. W. Thomé

D'une manière générale, la seule détermination du taux de δ -9-THC d'un *Cannabis sativa* suffit à différencier le type « drogue » du type « fibre ». En France, la limite légale du taux du chanvre textile est de 0,2 % en δ -9-THC rapportée à la matière sèche (4). Au-delà, il est classé en « cannabis » dans les catégories des substances stupéfiantes prohibées (5).

B. Présentations des produits dérivés

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

L'herbe est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées réduites en poudre. Dans de nombreux pays, elle est officiellement appelée marijuana et utilisée le plus souvent, mélangée au tabac et roulée en cigarettes ou « joints ». Elle est encore appelée « kif » au Maroc, « dagga » en Afrique du Sud, « griffa » au Mexique, « takrouri » en Tunisie, « zamal » à la Réunion et « rangoni » à Madagascar. Un joint typique contient entre 0,5 et 1 g de cannabis à taux en THC variable.

La *sinsemillia* est une préparation de sommités femelles d'une variété privée de fécondation. Le « ganja » de l'Inde est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente, soit sous forme aplatie par foulage aux pieds, soit roulée en magdaléons.

Toutes ces spécialités sont destinées à être fumées pures ou mélangées à du tabac.

Le Haschich, connu aussi sous l'appellation de « hash », « shit », ou « charas », est une poudre brunâtre obtenue par battage manuel et tamisage des feuilles et de sommités florales sèches qui sont ensuite compressées pour obtenir des barrettes. Il est le plus souvent mélangé à divers ingrédients comme le henné au Maroc ou le curry au Pakistan. Il faut environ 45 à 75 kg de cannabis (plante sèche) pour obtenir 1 kg de haschich. Il se présente sous la forme d'un solide mou de couleur brune à noire. Il est souvent fumé seul ou mélangé au tabac ou à la marijuana.

Il existe deux autres produits issus du cannabis : les huiles de cannabis et les huiles de haschich extraites de la résine par l'alcool à 90°, puis évaporation du solvant par exposition au soleil. Il s'agit d'un liquide visqueux brun vert à noirâtre. Les huiles sont généralement plus concentrées en cannabinoïdes que les dérivés précédents, le taux pouvant atteindre de 30 à 60 % de THC. Elles sont en général déposées sur du papier à cigarette ou imprégnées dans du tabac, puis fumées. Il faut environs 10 kg de haschich pour obtenir un litre d'huile (6).

Jadis très utilisées en Pharmacie, les teintures de cannabis (extraits éthanoliques) ont été retirées de la Pharmacopée depuis de nombreuses années. L'herbe de cannabis (connue sous le nom de « *Cannabis flos* ») avec une teneur nominale en THC de 18 %, est un médicament disponible aux Pays-Bas sur prescription médicale. Elle est indiquée comme antalgique énergique pour la sclérose en plaques, certains types de douleur ainsi que d'autres pathologies neurologiques. Un extrait de cannabis (Sativex) a été autorisé au Canada dans le passé (2).

C. Historique des usages

La première indication concernant l'usage toxicomanogène date du 28^{ème} siècle avant J.C. et se trouve mentionnée dans le traité de pharmacopée chinoise Pen Ts'ao. Il y a 5 000 ans déjà l'empereur Shen Nung, l'a recommandé comme traitement adjuvant dans différentes affections : paludisme, constipation, douleurs rhumatismales et comme sédatif. De Chine, l'usage du cannabis s'est répandu vers l'Inde et les pays voisins. Le cannabis était utilisé par les Indiens dans un objectif rituel, comme herbe sacrée (*bhanghu*). Les pouvoirs enivrants et hallucinogènes de cette herbe sont utilisés par les religieux désireux d'atteindre l'union avec les divinités au cours de rites et de cérémonies. Le cannabis faisait aussi partie du matériel thérapeutique de la médecine indienne traditionnelle. On lui attribuait des vertus sédatives, relaxantes, anxiolytiques et anticonvulsivantes. On lui reconnaissait aussi des propriétés analgésiques, antipyrétiques et antibactériennes. On l'utilisait enfin pour stimuler l'appétit et soulager les diarrhées.

Son introduction en Europe date approximativement du XIX^{ème} siècle, après la campagne napoléonienne d'Égypte, et après la conquête des Indes par l'Angleterre.

Durant l'invasion de l'Égypte par Napoléon en 1798, deux Français, De Sacy et Rouyer, vont décrire la plante et les effets de l'inhalation de la fumée de haschich. Ils rapportèrent des échantillons en France pour l'étudier. Le célèbre psychiatre Moreau de Tour le testa pour soigner ses malades et publia « *Du haschich et de l'aliénation mentale* » (7).

A Paris, dans les années 1850, le « *Club des haschichins* » est en vogue avec des membres tels que Baudelaire, Gauthier et Dumas. Leurs écrits mettent en exergue le haschich qui, selon eux, permettrait aux artistes d'exploiter au maximum leurs talents. Charles Baudelaire, dans son livre « *Paradis artificiels* », décrit remarquablement bien les différentes étapes de l'ivresse cannabique.

Au Royaume-Unis, à cette même période, on commence à s'intéresser aux propriétés thérapeutiques du Chanvre. Au milieu du XIX^{ème} siècle, un jeune professeur de la faculté de médecine de Calcutta, W. B. O'Shaughnessey, fait part de ses remarques concernant l'usage médical du cannabis. Après des expérimentations animales, il utilisa le cannabis dans le traitement de la rage, des rhumatismes, de l'épilepsie et du tétanos. Dès son retour en Europe, ce médecin continua la prescription du cannabis ; et même le médecin personnel de la reine Victoria d'Angleterre lui prescrivit du cannabis comme antalgique.

Vers 1890, commença un déclin des prescriptions médicales du cannabis, les effets narcotiques du produit étant de plus en plus mis en évidence par les spécialistes. Dans le même temps, l'usage des opiacés dans la prise en charge de la douleur fut un autre facteur justificatif du déclin du cannabis. En 1937, le " *Marihuana Tax Act* ", loi américaine introduite à la demande du Bureau Fédéral des Narcotiques, met en évidence le potentiel addictif de la marijuana, responsable, selon les auteurs de ce rapport, des crimes, psychoses et d'une détérioration générale de l'état mental. Le cannabis sera retiré de la pharmacopée américaine en 1941.

En 1960, le comité sur la toxicomanie de l'ONU déclare que les préparations à base de cannabis sont obsolètes et qu'il n'y a plus aucune justification médicale à leur usage. Les investigations scientifiques ont recommencé dans les années 1970, à la suite des vagues successives de consommation de la génération hippie et des GI's revenus du Vietnam (2).

Depuis quelques années, dans de rares pays, la marijuana est à nouveau considérée comme traitement adjuvant de la douleur chez les cancéreux chroniques ou comme stimulant de l'appétit chez les sidéens. Son usage médical reste interdit en France depuis plus de 40 ans. L'addiction

couplée avec une situation de prohibition a créé un marché noir très rémunérateur pour les trafiquants. Alimenté par un trafic international de grande ampleur, ce commerce a conduit à une économie souterraine qui prospère et conforte la présence de cette toxicomanie dans le monde. En Nouvelle-Calédonie, il existe de nombreuses cultures de cannabis dans des régions isolées du Territoire, camouflées parmi d'autres végétaux.



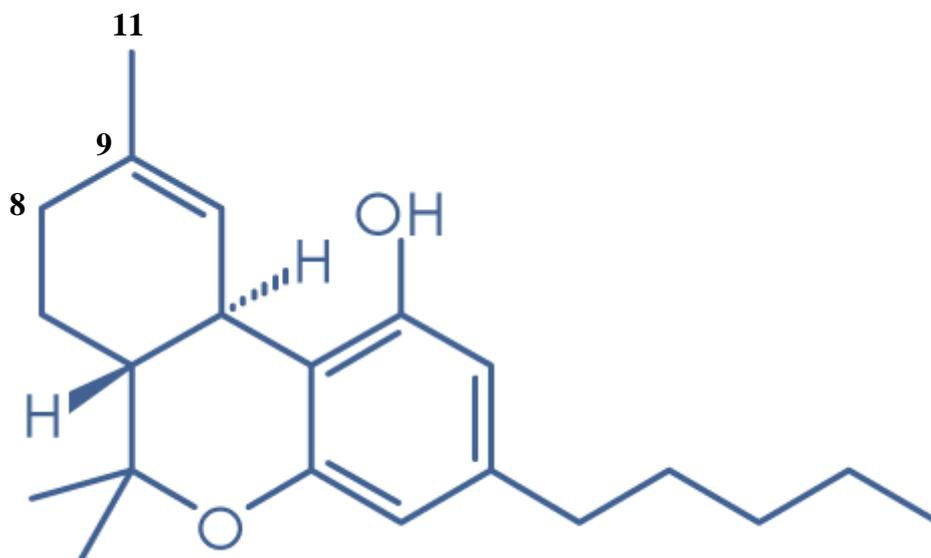
Cultures « indoor » du fameux “Nederweir” (Amsterdam, 2007) (Photos : Y Barguil)

D. Composition chimique

La résine de cannabis est de composition très complexe. Plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour, dont principalement :

- le δ -9-tétrahydrocannabinol, principal constituant psycho-actif chez l'homme ;
- le δ -8-tétrahydrocannabinol ;
- le cannabidiol ;
- le cannabinoïde ;
- les acides δ -8 et δ -9 tétrahydro-cannabiniques ;
- le cannabigérol.

Les teneurs en δ -9-THC, cannabidiol et cannabigérol de la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes des variétés de *Cannabis sativa*.



Structure chimique du δ -9-tétrahydrocannabinol (3)

Evolution du taux de THC en Nouvelle-Calédonie

En Nouvelle-Calédonie, la teneur moyenne en THC des plants saisis sur une période de 3 ans (2004 à 2007) est d'environ 3,5 % (avec des écarts variant de 0 à 13,8 %). Les échantillons à plus de 5 % représentent 25 % des saisies (contre 29 % en Métropole).

A la différence de la Métropole, la résine de fabrication locale n'a été découverte que dans deux cas durant l'année 2007 et dans un cas en 2010.



Saisie de reste d'huile de cannabis (Photo : Y Barguil)

La teneur moyenne en THC des plants néo-calédoniens est comparable à la teneur moyenne des saisies réalisées aux USA jusqu'en 1995. A partir de cette année-là, les teneurs moyennes américaines n'ont fait qu'augmenter, pour atteindre les 8 % en 2005. Cette augmentation est liée à l'arrivée des techniques de culture « indoor » ou sous serre que l'on retrouve aussi en Europe et notamment en Hollande.

Fin 2008, sur le Territoire, 110 échantillons de cannabis avaient été saisis et analysés.

Pour plus de facilités, nous diviserons l'ensemble de la Calédonie en 5 régions :

- La Côte Est, comprenant du Nord au Sud : Hienghène, Touho, Poindimié, Houailou, Canala et Thio ;
- La Côte Ouest, avec Koné, Pouembout, Ponérihouen, Poya, Bourail et La Tontouta ;
- Le Grand Nouméa : Païta, Dumbéa, Mont Dore et Nouméa ;
- Le Grand Sud : les Monts Dzumac et l'Ile des Pins ;
- Les Iles Loyauté : Lifou, Maré et Ouvéa.



Carte de la Nouvelle-Calédonie

La zone géographique la plus représentée en cannabis est Houailou avec 32 échantillons de saisies.

La Côte Est comptabilise à elle-seule 67 échantillons de saisies.

Vient ensuite le Grand Sud avec un total de 15 échantillons de saisies ; puis la Côte Ouest : 16 saisies.

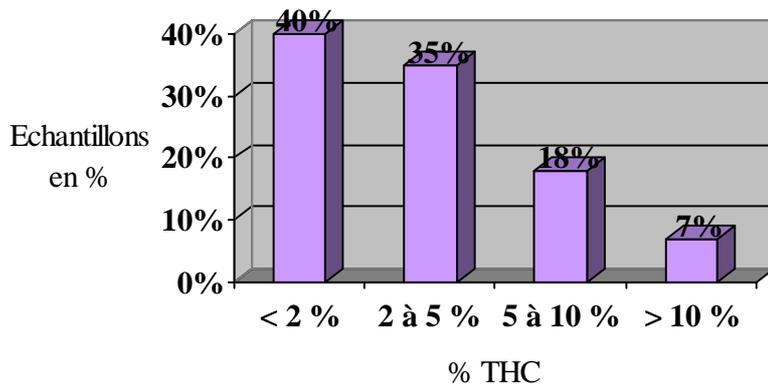
Sur l'ensemble du Grand Nouméa, seuls 6 échantillons de saisies ont été effectués et 6 également sur l'ensemble des Iles Loyauté.

Sur les 110 échantillons analysés, 27 ont un taux de THC supérieur à 5 % (soit 26 % des échantillons de saisies).



Saisie de cannabis, Côte Est de la NC (Photo : Gendarmerie Nationale)

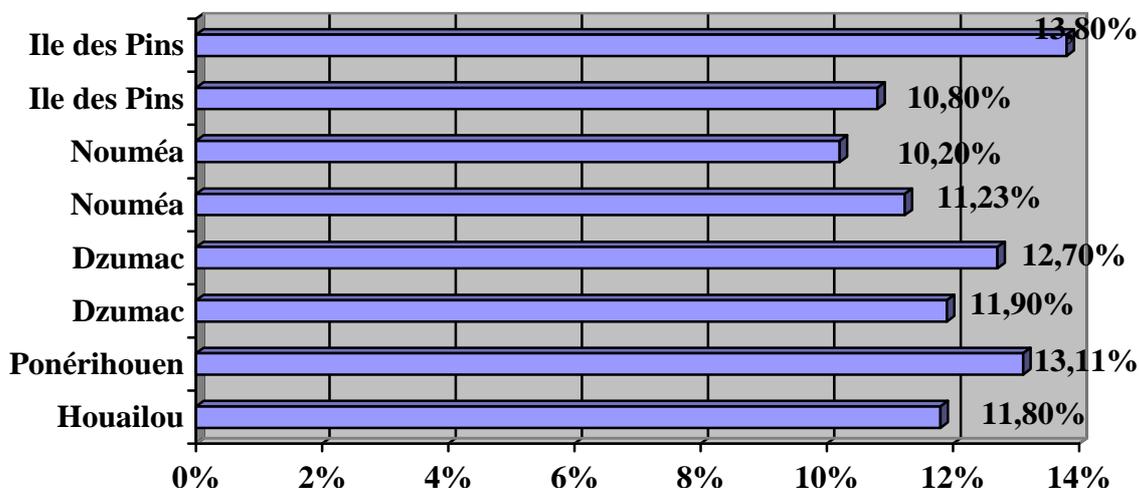
Teneur en THC des échantillons saisis



- 8 proviennent de Houaïlou
- 5 proviennent des Monts Dzumac
- 5 proviennent de l'Île des Pins
- 4 de Ponérihouen
- 2 de la côte Ouest (Koné et Pouembout)
- 2 de Nouméa
- 1 de Touho
- 1 de Thio

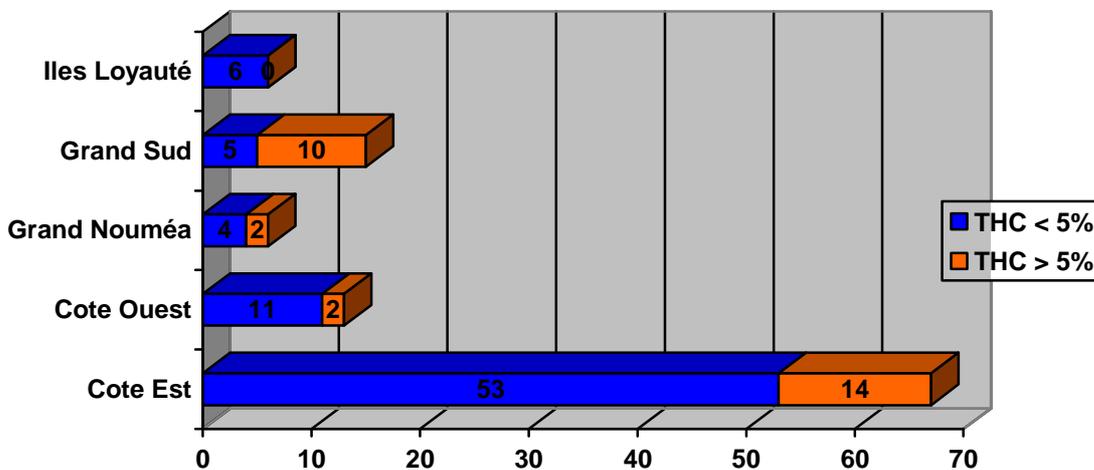
Il convient de noter que sur ces 28 échantillons, 8 présentent des niveaux de THC dépassant les 10%.

Provenance des huit saisies de cannabis à THC > 10%



Ainsi, 33 % des échantillons de cannabis comportant plus de 5 % de THC proviennent de la Côte Est, et 44 % proviennent du Grand Sud (Nouméa, Monts Dzumac et Ile des Pins).

Nombre d'échantillons "à haut dosage" dans l'ensemble des saisies et selon les régions



C'est dans les Monts Dzumac que le taux moyen de THC bat les records locaux puisqu'il est de 8,6 %, avec 5 échantillons sur 6 ayant un taux de THC > 5 %, dont 2 d'entre eux ayant des taux proches de 12 %.

L'Ile des Pins arrive juste derrière avec 5 échantillons sur 9 considérés comme « à haut dosage » et un taux moyen à 6,23 % de THC.

Avec 32 échantillons de saisies, Houailou semble arriver en tête des régions productrices, mais le taux moyen de THC y est relativement plus faible puisqu'il avoisine les 3,4 %.

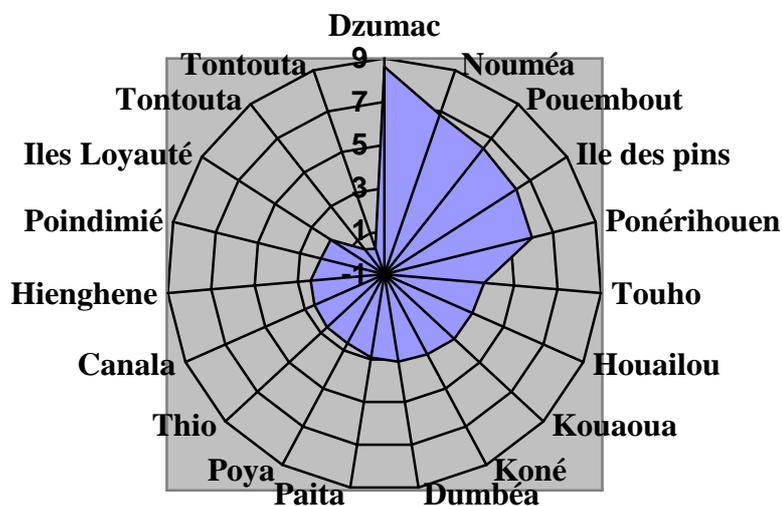
Ces chiffres nous montrent que la Côte Est est fortement représentée dans la production et la consommation de cannabis puisque 63 % des échantillons analysés proviennent de cette région (67 en nombre absolu). Néanmoins, les taux de THC retrouvés restent faibles (en moyenne 3,63 %). Le nombre d'échantillons « à haut dosage » est important en valeur absolue (14 échantillons comprenant plus de 5 % de THC), mais faible en valeur relative (20 % des saisies sur la Côte Est sont fortement dosées en THC).

Comparativement, le Grand Sud est moins représenté avec 15 échantillons de saisies (soit 14 % de l'ensemble des saisies), mais le taux moyen en THC y est beaucoup plus élevé : 7,42 %. Le nombre d'échantillons « à haut dosage » retrouvés est au nombre de 10, soit 66 % des échantillons saisis dans cette région.

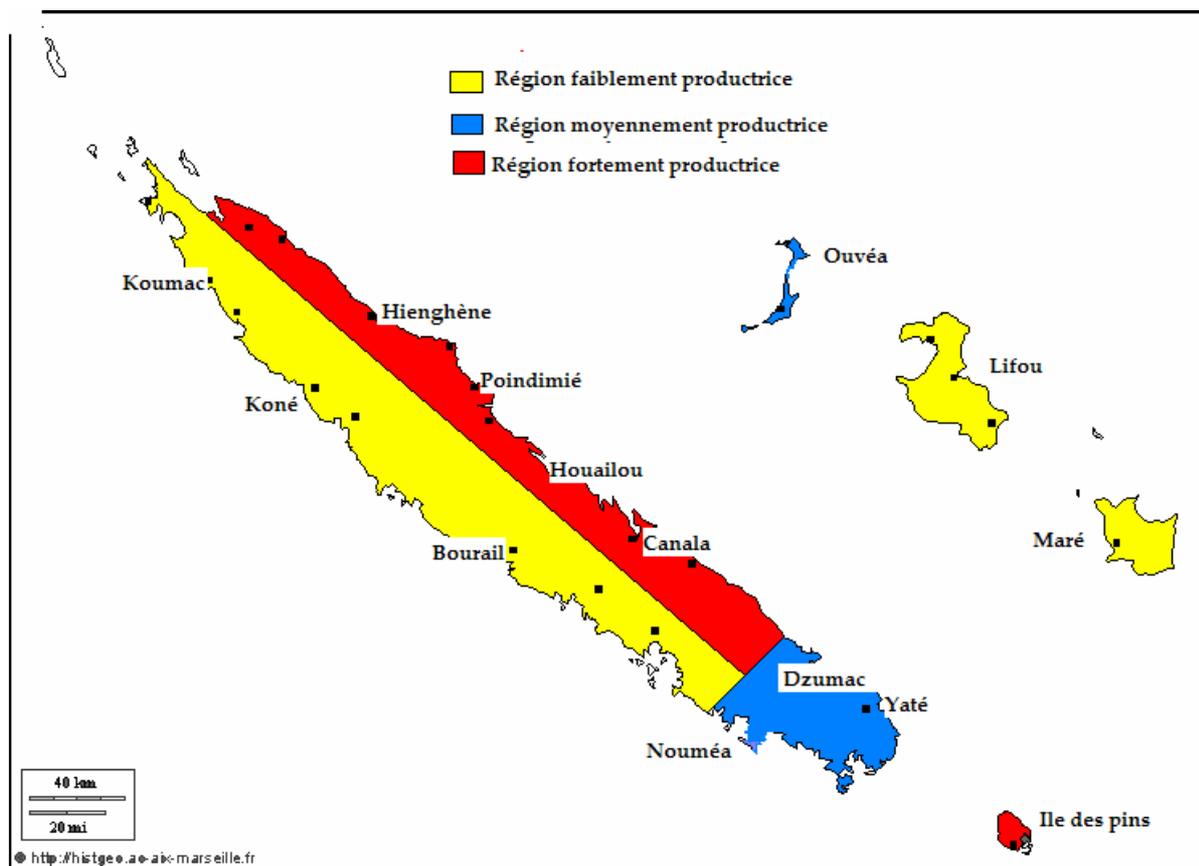
On peut en conclure que si la Côte Est est très présente sur le marché du cannabis, les plants y seraient beaucoup moins dosés que ceux que l'on peut retrouver dans le Grand Sud où certains peuvent atteindre jusqu'à 13 % de THC.

Ces données restent toutefois relatives : les saisies réalisées sont très variables d'une région à l'autre et des régions, réputées comme hautement productrices apparaissent peu représentées sur notre carte. Les sous-effectifs dans les gendarmeries, le bon vouloir des autorités coutumières ou simplement le mauvais ou l'absence d'acheminement des échantillons vers le Laboratoire de Biochimie du CHT-NC étaient autant de facteurs pouvant influencer le bilan de ces données. En 2009, la Gendarmerie Nationale a saisi 20 kg de feuilles de cannabis, 22 425 graines de cannabis et 21 061 plants de cannabis.

En 2010, une note du Procureur de la République près le TPI de Nouméa permet d'officialiser notre étude et de systématiser les envois d'échantillons de saisie au Laboratoire du CHT-NC.



% THC / Masse selon les régions (2004 – 2007)



Représentation des régions productrices de cannabis

(Estimation selon les saisies réalisées en 2008)

Les effets obtenus avec du cannabis « à haut dosage » ne sont pas les mêmes que ceux obtenus avec de l'herbe titrant à moins de 5 % de THC.

Ce cannabis néo-calédonien « à haut dosage » représente un réel danger pour la population : dans certaines zones rurales, sa consommation est banalisée. Les messages préventifs sont faibles et insuffisants face à l'ampleur du phénomène. Dans beaucoup de familles, des adultes fument devant leurs enfants et la consommation au collège débute parfois vers l'âge de 12 ans. Une économie parallèle est bien établie avec une forte revente sur Nouméa.

Il est également courant de doser le cannabidiol (CBD) et le cannabinoïle (CBN), deux produits dépourvus d'effets psychotropes, mais dont les teneurs permettraient d'établir un « profil cannabinoïde » du produit saisi qui donnerait idéalement une indication géographique d'origine de la plantation.

Il est important pour les pouvoirs publics et les services de santé de connaître les teneurs en THC et l'évolution des teneurs des produits consommés localement, ainsi que d'être renseignés sur les habitudes de consommation. Une telle étude du suivi des teneurs en THC n'a, à notre connaissance, jamais été réalisée dans l'Outre-Mer français.

E. Pharmacologie

Pharmacocinétique

Absorption

Après inhalation et suivant la manière de fumer, environ 18 % à 50 % du THC présent dans la fumée est absorbé par le fumeur et passe dans le sang. Ce passage dans la circulation sanguine se fait rapidement, avec un pic plasmatique obtenu en 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation. Les concentrations plasmatiques varient d'un individu à l'autre. Elles sont doses-dépendantes. Par exemple, après une cigarette contenant 3,55 % de THC, le pic plasmatique obtenu 10 minutes après l'inhalation est voisin de 160 ng/mL.

La biodisponibilité par voie orale ne serait que de 4 à 12 % en raison d'un effet de premier passage hépatique important. Le pic de THC est obtenu en 60 à 120 minutes en moyenne et les concentrations sanguines maximales de THC observées n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes (8).

Distribution

Dans le secteur vasculaire, environ 90 % du THC est dissous dans le plasma alors que la concentration fixée dans les globules rouges est voisine de 10 %. Dans le plasma, 95 à 99 % est lié aux protéines, essentiellement les lipoprotéines, alors qu'une faible proportion est liée à l'albumine.

Le δ -9-THC étant très lipophile, il va rapidement se fixer sur les tissus de l'organisme riches en lipides et plus particulièrement au niveau du cerveau. Cette forte lipophilie (caractère hydrophobe) se traduit par un large volume de distribution : 4 à 14 L/Kg. Cette fixation tissulaire est responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines : 60 minutes après le début de l'inhalation d'un joint contenant 1,75 % de δ -9-THC, les concentrations sanguines sont inférieures à 10 ng/mL. Cette forte lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psycho-actifs prolongés pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée de 45 à 150 minutes après arrêt de l'inhalation (8).

Etude du métabolisme

Le métabolisme des cannabinoïdes est extrêmement complexe : plus de 100 métabolites ont été identifiés pour le THC.

Le THC subit, au niveau des microsomes hépatique, grâce au cytochrome P450, un métabolisme oxydatif de type I conduisant aux composés suivants :

➤ **Le 11-hydroxy- δ -9-THC (11-OH- Δ -9-THC) :** c'est le métabolite psycho-actif majeur. Ses concentrations sont de 4 à 20 ng/mL après 20 minutes, et inférieures à 1 ng/mL 4 heures après le début de l'inhalation. Sa pénétration dans le cerveau est plus importante que celle du δ -9-

THC : des études chez l'animal ont montré que le principal transporteur du 11-OH- δ -9-THC dans le sang était l'albumine, tandis que le δ -9-THC était principalement lié aux lipoprotéines de plus haut poids moléculaire.

Le 11-hydroxy- δ -9-THC est ensuite oxydé pour former l'acide 11-nor- δ -9-tétrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH) dénué de toute activité psychotrope et apparaissant dans le sang quelques minutes après inhalation pour être éliminé dans les urines.

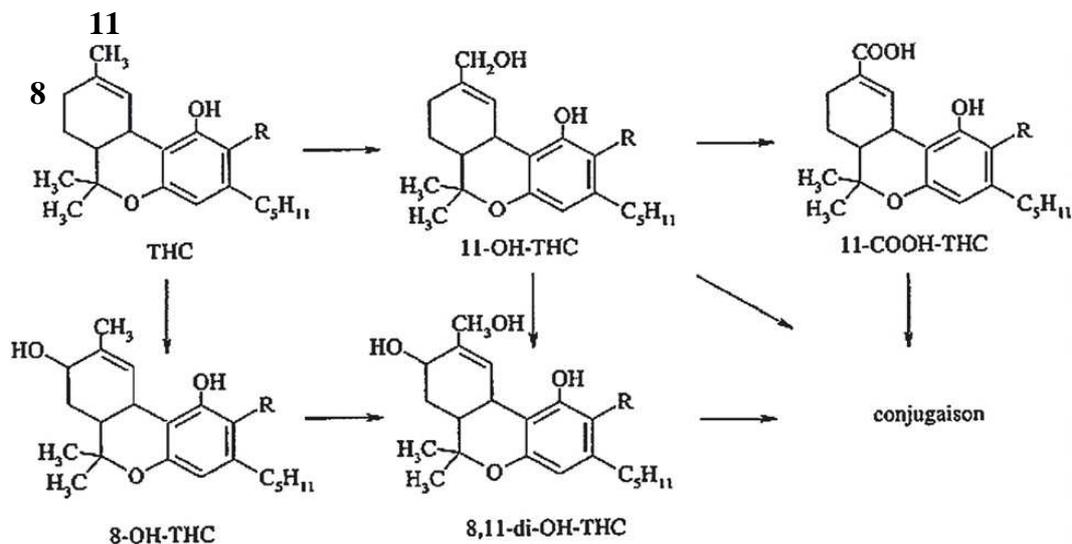
➤ **Le 8-bêta-hydroxy- δ -9-THC** : métabolite potentiellement psycho-actif mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable.

➤ **Le 8-bêta-11-dihydroxy- δ -9-THC et le 8-alpha-hydroxy- δ -9-THC**, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psycho-actifs.

➤ **Le 11-nor-9-carboxy- δ -9-THC (δ -9-THC-COOH)**, obtenu par oxydation du 11-OH- δ -9-THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Il commence à apparaître dans le sang quelques minutes suivant l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du δ -9-THC, les concentrations sanguines de δ -9-THC-COOH augmentent, tandis que celles de δ -9-THC décroissent.

Tous les composés hydroxylés peuvent être ensuite conjugués.

Métabolisme du THC chez l'homme (8)



Elimination

L'élimination des cannabinoïdes se fait par différentes voies digestive, rénale et sudorale.

Environ 15 à 30 % du δ -9-THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de δ -9-THC-COOH, tandis que 30 à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH- δ -9-THC et de δ -9-THC-COOH.

En raison de sa forte fixation tissulaire, le δ -9-THC est éliminé lentement dans les urines. Entre 44 et 60 heures sont nécessaires pour en éliminer la première moitié. Cette vitesse d'élimination est très variable d'un sujet à l'autre, les fumeurs réguliers seraient capables de métaboliser et d'éliminer le δ -9-THC plus rapidement que les sujets n'en ayant jamais ou peu consommé auparavant (2, 8).

F. Modes d'action au niveau cérébral

Les effets comportementaux et centraux du cannabis sont dus aux actions agonistes de ses principes actifs (en particulier le δ -9-THC et les cannabinoïdes exogènes) sur les récepteurs des cannabinoïdes endogènes (anandamide, 2-arachidonoylglycérol) présents dans les tissus nerveux du cerveau. Ces récepteurs se répartissent en deux types CB1 et CB2.

Les récepteurs CB 1

Dans le système nerveux central, les récepteurs aux cannabinoïdes sont essentiellement du type CB1. Ces récepteurs CB1 sont parmi les récepteurs neuronaux les plus abondants du système nerveux central. Ils sont exprimés de manière hétérogène dans le cerveau et leur distribution est bien corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements.

Les récepteurs CB1 sont des récepteurs transmembranaires classiques à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (9). Les protéines G sont constituées de 3 sous-unités alpha, bêta et gamma. Elles sont associées de manière réversible au récepteur CB1. Lors de la stimulation du récepteur CB1, c'est la sous-unité qui, dissociée à la fois du récepteur et des autres sous-unités, va stimuler (action s) ou inhiber (action i) l'activité d'une enzyme intracellulaire et provoquer l'augmentation ou la diminution du second messager de la transmission neuronale. Pour le récepteur CB1, l'enzyme en question est l'adénylate cyclase dont l'activité créatrice d'AMP cyclique est réduite car la sous-unité associée au CB1 est de type i. Les récepteurs CB1 sont donc couplés de manière négative à l'adénylate cyclase.

Les densités de récepteurs CB1 les plus élevées sont observées au niveau des noyaux de la base (substance noire *reticulata* et *compacta*, *globus pallidus*, noyaux entéropédunculaires, noyau caudé, *putamen*) et la couche moléculaire du cervelet. L'intense expression des récepteurs CB1 dans ces structures est en parfait accord avec l'observation des effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur les performances psychomotrices et la coordination motrice. L'expression des récepteurs CB1 dans les couches I et IV du cortex et dans l'hippocampe où ils modulent des formes élémentaires d'apprentissage synaptique (potentialisation à long terme, par exemple) peut expliquer les effets délétères réversibles des cannabinoïdes sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives.

La quasi-absence de marquage CB1 au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaire et respiratoire explique l'absence de dose létale des dérivés du cannabis (pas d'*overdose*). Les récepteurs CB1 sont également présents de manière notable dans le bulbe olfactif, l'amygdale, le cortex pyriforme et les terminaisons périphériques expliquant les effets sympathico-inhibiteurs des cannabinoïdes.

Les actions des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 exprimés dans le système thalamo-cortical participent certainement aux perturbations sensorielles et à certaines des propriétés analgésiques du cannabis. Les CB1 sont également exprimés au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, expliquant leurs effets sur le système endocrinien.

Concernant les structures mésolimbiques impliquées classiquement dans le système endogène de la récompense et de la motivation, un marquage intermédiaire a été observé au niveau du noyau accumbens. L'absence de marquage des cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et la forte expression dans le cortex préfrontal et dans les autres structures projetant vers la substance noire suggèrent la présence de récepteurs CB1 sur les fibres afférentes se terminant dans les noyaux dopaminergiques mésolimbiques. Ainsi, l'élévation de dopamine observée dans le noyau accumbens en réponse aux principes actifs du cannabis ne peut être expliquée que par des effets de circuit (inhibition des afférences inhibitrices de l'aire tegmentale ventrale, par exemple).

La stimulation par les agonistes des récepteurs CB1 (qu'ils soient des extraits naturels de cannabis ou des analogues synthétiques) présents dans les structures contrôlant la transmission nociceptive ascendante (aire périaqueducale grise, corne dorsale de la moelle épinière) et au niveau des terminaisons périphériques elles-mêmes participe à leurs forts pouvoirs antinociceptifs, suggérant un important potentiel thérapeutique antidouleur des composés cannabinoïdes (9).

Les endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes sont les agonistes endogènes ou ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes. Les études concernent principalement l'anandamide à savoir l'arachidonoyl éthanamide (AEA) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG). Les autres endocannabinoïdes sont de découverte plus récente et beaucoup moins étudiés (10-14).

Les endocannabinoïdes possèdent toutes les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs «classiques» : ces derniers sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones, puis stockés dans des vésicules synaptiques à partir desquelles ils sont libérés par exocytose dans la fente synaptique. Par contre, les endocannabinoïdes sont synthétisés «à la demande», après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques et diffusent librement après leur production. L'anandamide et le 2-AG sont rapidement recapturés par les neurones après leur libération et dégradés par des systèmes enzymatiques dont la « fatty acid amide hydrolase » (FAAH) et la mono acyl glycérol lipase.

L'anandamide a été découverte par l'équipe de W. Devane en 1992. « *Ananda* » en sanskrit signifie béatitude ou félicité. C'est l'endocannabinoïde le plus étudié à ce jour. Il s'agit d'un amide d'acide gras, synthétisé à partir des bicouches membranaires internes à la cellule par l'action de deux enzymes du métabolisme des phospholipides (la N-acyltransférase et la phospholipase D).

Les niveaux de concentration en anandamide dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le *striatum*, le cervelet ou le cortex.

Si l'anandamide reproduit globalement les effets du THC, il possède aussi ses effets propres. De plus, deux effets de l'anandamide ne sont pas inhibés par des traitements pharmacologiques agissant sur ceux induits par le THC : il s'agit de l'effet antinociceptif et d'un effet « presseur » cardiovasculaire.

Le 2-AG est le deuxième endocannabinoïde à avoir été isolé par Mechoulam et coll. En 1995. Il s'agit d'un ester d'acide gras.

Le 2-AG se lie aux CB1 et aux CB2. Dans le cerveau, les concentrations de 2-AG sont 170 fois supérieures à celle de l'anandamide. Contrairement à l'anandamide, le 2-AG est un agoniste entier du récepteur CB2. D'après des expériences de structure-activité, le CB2 serait originellement le « récepteur 2-AG ».

Le 2-AG, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du THC. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que celles du THC ou de l'anandamide (11, 12).

Les effets des cannabinoïdes sur la neurotransmission

D'une manière générale, les récepteurs CB1 sont présents sur tous les types de neurones. Bien qu'il semble exister une forte co-localisation entre les neurones GABAergiques (impliqués dans la transmission synaptique dite « inhibitrice ») et les récepteurs CB1, ces derniers sont également exprimés par des neurones glutamatergiques (transmission synaptique « excitatrice »), peptidergiques (système des peptides opioïdes endogènes), cholinergiques et catécholaminergiques.

L'activation des récepteurs CB1 neuronaux est à l'origine d'une inhibition des canaux calciques et une stimulation des canaux potassiques présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux de ces neurones. Ainsi, l'inhibition des canaux calciques portés par la terminaison axonale est à l'origine d'une diminution importante de la transmission synaptique. L'activation de conductances potassiques pré-synaptiques s'ajoute à l'inhibition des canaux calciques pour entraîner la diminution de la libération de neurotransmetteurs.

Enfin, l'activation de conductances potassiques présentes sur les corps cellulaires tend à réduire la durée du potentiel d'action et la fréquence de décharge et donc l'activité des neurones exprimant des récepteurs CB1. En conséquence, l'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs se traduisant par une mise sous silence transitoire et réversible (absence d'effets neurotoxiques) des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1 (« cibles primaires » de l'effet des cannabinoïdes).

Cependant, le fait que l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de neurones spécifiques ne signifie pas que les dérivés du cannabis ou les endo-cannabinoïdes soient « inhibiteurs » des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits (notamment la « désinhibition » par laquelle les récepteurs CB1 peuvent activer un circuit par une action négative sur des voies inhibitrices), les cannabinoïdes peuvent *in fine* provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou noyaux cérébraux (« cibles secondaires »).

G. Effets somatiques du cannabis

L'évaluation précise des effets du cannabis sur la santé est problématique pour de multiples raisons : il s'agit d'une substance illégale et dont, par conséquent, la consommation peut être dissimulée par les utilisateurs. De plus, cette substance est le plus souvent fumée avec du tabac, il est donc difficile d'en individualiser les effets. Enfin, l'habitude de consommer du cannabis est parfois associée à des modes de vie et à des comportements qui sont susceptibles d'influencer le risque de plusieurs pathologies.

Le cannabis entraîne des effets aigus consécutifs à une prise du produit et des effets à long terme qui n'apparaîtront le plus souvent qu'après des années d'utilisation chronique. Ces effets peuvent être dus au cannabis et en particulier à son principe actif le δ -9-tétrahydrocannabinol ; mais aussi aux substances résultant de sa combustion (goudrons en particulier) avec peut-être un rôle non élucidé des produits ajoutés de façon intentionnelle (produits de coupe, association de substances psycho-actives) ou involontaire (contaminants du type herbicides comme le paraquat, moisissures de type *Aspergillus* ou composés naturels de la plante) (2).

Risques aigus

Le cannabis n'est pas décrit comme donnant lieu à surdose. Les risques de mort violente sont liés aux accidents de la route ou aux suicides.

Quelques cas d'hospitalisation, voire de décès par « empoisonnement » associés au cannabis ont toutefois été publiés dont un cas fatal en Inde chez un homme de 25 ans porteur d'une pathologie cardiaque sous-jacente et décédé moins de 24 h après l'absorption d'un bang sous forme liquide (15).

Troubles cardiaques

Le cannabis peut être associé à la survenue de troubles du rythme cardiaque (fibrillations auriculaires paroxystiques, tachycardies ventriculaires, bloc auriculo-ventriculaire) pouvant conduire au décès (16).

L'un des signes les plus constants suivant la prise de cannabis est la tachycardie. Dix minutes après la prise de cannabis, la fréquence ainsi que le débit cardiaque augmentent. Cette tachycardie peut entraîner une réduction de la tolérance à l'effort chez les patients coronariens.

La pression artérielle peut être légèrement augmentée en position allongée. En revanche, il existe une vasodilatation périphérique pouvant être responsable d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées. Il a été observé de réelles syncopes posturales après l'administration de marijuana seule (17).

Effets psychiques aigus

Bien qu'il soit généralement classé parmi les perturbateurs du système nerveux central en raison des altérations de la conscience qu'il induit, le cannabis produit d'autres effets, à la fois stimulants et déprimeurs.

Moreau de Tours a décrit dans ses travaux l'ivresse cannabique. Celle-ci répond aux critères suivants : sensation de bonheur, excitation et dissociation de la pensée, erreurs d'appréciation du temps et de l'espace, idées fixes et convictions délirantes, lésions des affections, impulsions irrésistibles, illusions et hallucination (5).

Selon le DSM-IV (18), les critères diagnostiques (somatiques et psychiques) de l'intoxication au cannabis sont les suivants :

A. Prise récente de cannabis.

B. Modifications comportementales ou psychologiques inadaptées, cliniquement significatives, (par exemple: altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, méfiance, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développées pendant ou peu après l'utilisation du cannabis.

C. Au moins deux des symptômes physiques suivants apparus dans les deux heures qui suivent la prise de cannabis :

- 1) conjonctives injectées,
- 2) stimulation de l'appétit,
- 3) sécheresse buccale,
- 4) tachycardie.

D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Ces effets aigus sont modulés par la personnalité du consommateur ainsi que par les circonstances de la consommation, mais se manifestent généralement par deux phases successives :

- une première phase de stimulation, où le consommateur ressent une euphorie, une fragmentation de sa pensée, une plus grande sociabilité et une plus grande acuité sensorielle.
- Une seconde phase de torpeur où l'on observe un ralentissement psychomoteur significatif.

Certaines études menées expérimentalement auprès de volontaires sains accréditent l'hypothèse d'une parenté entre les troubles respectifs liés à l'intoxication cannabique et à la schizophrénie. Il a ainsi pu être démontré que le δ -9-THC induisait chez le volontaire sain des illusions visuelles similaires à celles observées chez le schizophrène (19).

Administré par voie orale ou veineuse, il peut également induire des états de dépersonnalisation (20).

L'impact psychologique de l'administration intra veineuse de δ -9-THC a également pu être évalué chez des volontaires sains à l'aide de la PANSS (« Positive and Negative Symptoms Scale »), une évaluation psychiatrique standardisée des symptômes de la schizophrénie. Les résultats préliminaires démontrent que le cannabis peut induire, surtout à fortes doses, des états psychologiques similaires aux divers symptômes de la schizophrénie chez les sujets sains (21).

A long terme, le cannabis produirait également des effets qui ne paraissent pas étrangers à la schizophrénie : une étude a démontré que l'amplitude des potentiels évoqués P300 est réduite chez les consommateurs chroniques de cannabis, de façon analogue à ce qui est observé chez les schizophrènes (22). Mais surtout, le cannabis semble induire, à long terme, un syndrome d'amotivation qui se caractérise par une apathie, de la passivité, de l'indifférence, un manque d'ambition et une perte d'intérêt. Ce syndrome s'apparente aux symptômes négatifs de la schizophrénie (23).

Les manifestations anxieuses sont les troubles les plus fréquents (24). Elles sont souvent à l'origine de l'arrêt de l'intoxication. Elles réapparaissent lors de nouvelles prises. On distingue des manifestations de courte durée et des manifestations plus prolongées.

L'attaque de panique, le classique «bad trip», est de survenue brutale. Elle peut se manifester par une dépersonnalisation ou sentiment d'être détaché de soi-même, une *déréalisation* ou sentiment d'être en dehors de la réalité, une peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou. Elle régresse spontanément en quelques heures ou sous traitement anxiolytique. Cette expérience est habituellement liée à l'anxiété du sujet lors de la prise, à un contexte insécurisant ou à l'importance de la quantité consommée.

Des syndromes plus prolongés de dépersonnalisation ont été décrits. Ils surviennent au cours ou au décours immédiat d'une prise de cannabis. Ils peuvent durer plusieurs semaines voire plusieurs mois. A cette angoisse chronique de dépersonnalisation s'associe alors une asthénie, une insomnie, des sentiments d'étrangeté, de déjà-vu, une humeur dépressive, des perturbations cognitives. Ce trouble peut parfois évoquer une décompensation schizophrénique. Toutefois il n'y a pas d'éléments délirants, hallucinatoires ou dissociatifs (25).

Ces manifestations peuvent survenir dans les trois mois après la prise du produit. Elles sont peu sensibles aux psychotropes, se résolvent spontanément mais peuvent réapparaître lors des ré-intoxications (24).

Risques à moyen et long terme

De très nombreuses pathologies sont décrites comme étant plus fréquentes à la suite d'un usage chronique du cannabis.

En fait, le tableau observé pour le cannabis fumé est très proche de celui connu de longue date pour le tabac.

Risque cardio-vasculaire

Infarctus du myocarde

Le cannabis peut jouer un rôle dans le déclenchement d'un infarctus du myocarde pouvant conduire au décès, le THC augmentant la fréquence cardiaque et modifiant la tension artérielle après la prise (16). Certaines études ont documenté à l'autopsie des taux plus ou moins importants de THC dans le sang (26), ce qui fait considérer que le cannabis fait partie des facteurs déclenchant l'infarctus (27). Une étude portant sur 3882 cas d'infarctus aigus du myocarde a

estimé que pour les 124 utilisateurs de cannabis dont l'âge moyen était de 44 ans (contre 62 ans pour les non utilisateurs), le risque de déclenchement de la crise est multiplié pratiquement par 5 dans l'heure suivant la prise et diminue à moins de 2 pour la deuxième heure (28). La difficulté pour évaluer dans ce cadre le rôle propre du cannabis est que sa consommation est le plus souvent associée à d'autres facteurs de risque, dont certains modifient le terrain donc l'état de santé de l'individu (alimentation hypercalorique ou tabagisme) (29) ou correspondent à l'utilisation simultanée d'autres substances psychoactives.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Aucune étude épidémiologique n'a été réalisée sur les accidents vasculaires cérébraux et le cannabis, même s'il y a de multiples cas publiés, y compris chez des adolescents souvent fortement consommateurs.

Une explication proposée pour ce risque est une modification de la perfusion cérébrale, mesurée par la vélocité du flux sanguin dans les artères cérébrales antérieures et moyennes qui, d'après les auteurs de l'article, rend comparable celle d'un fumeur de cannabis de 18-30 ans à celle d'un sujet de 60 ans (30).

Ischémie des membres inférieurs

Des cas d'ischémie aiguë des membres inférieurs et supérieurs liées à des lésions artérielles distales avec nécrose des orteils ou des doigts ont été décrits chez des jeunes patients (moyenne d'âge: 23,7 ans) fumeurs modérés de tabac et réguliers de cannabis sans autre facteur de risque cardiovasculaire classique (31). Le tableau ressemble à celui d'une thromboangéite oblitérante juvénile de Buerger. Environ 50 cas similaires (32) ont été rapportés depuis la première description chez des fumeurs de kif du Maghreb en 1960.

Risque néoplasique

Si le δ -9-THC ne semble pas être un agent cancérigène dans des systèmes cellulaires ou en expérimentation animale, la concentration de goudrons et de composés cancérigènes dans la fumée d'une cigarette de cannabis est plus élevée que celle d'une cigarette de tabac.

Cancer broncho-pulmonaire

Par rapport au tabac, fumer du cannabis entraîne l'inhalation de 3 fois plus de goudrons (33). Le pourcentage moyen de goudrons déposés dans les poumons après avoir été inhalés est plus élevé après inhalation de cannabis (> 80 %) qu'après inhalation de tabac (64 %) (34).

Fumer 3 à 4 cigarettes de cannabis par jour a les mêmes effets histopathologiques sur l'épithélium trachéo-bronchique que ceux observés chez des fumeurs de plus de 20 cigarettes de tabac par jour (35).

L'augmentation de l'expression dans l'épithélium bronchique de divers marqueurs associés à un risque élevé de cancer bronchique est rapportée chez les sujets exposés à la fumée de cannabis. L'expression accentuée du récepteur à l'EGF (« Epidermal Growth Factor Receptor ») et du Ki-67 (marqueur de la prolifération cellulaire), dans l'épithélium bronchique de ces sujets est associée à

une majoration du risque de cancer. La prévalence de ces marqueurs est supérieure chez les fumeurs exclusifs de cannabis par rapport aux fumeurs de tabac et aux non-fumeurs (36). La presque totalité des cas ou séries de cas publiés ont en commun l'association de l'usage de tabac à celui du cannabis. Néanmoins, des cas ont aussi été décrits chez des fumeurs exclusifs de cannabis (37).

Particulièrement notable est le jeune âge des patients au moment du diagnostic (souvent moins de 45 ans).

Toutes les études cas-témoins disponibles à ce jour et qui ont été réalisées au Maghreb (Maroc, Tunisie, Algérie) montrent que l'usage du cannabis multiplie environ par 3 les risques de survenue d'un cancer du poumon, après contrôle pour la consommation de tabac, les expositions professionnelles et autres facteurs de confusion (38, 39, 40).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS)

Compte tenu des effets connus de la fumée de tabac, l'existence d'un effet cancérigène sur les VADS du cannabis fumé apparaît logique, avec, comme pour le poumon, la possibilité d'une survenue plus précoce que pour le tabac (41).

Des études cas-témoins réalisées montrent des résultats contradictoires. C'est le cas de deux études épidémiologiques menées par la même équipe à quelques années d'intervalle et qui rapportent des résultats différents. La première (41) indique un risque multiplié par 3 avec un effet de la dose quotidienne et de la durée d'utilisation plus marqué chez les sujets les plus jeunes. La seconde (42) montre au contraire une diminution du risque.

Autres cancers

Une étude cas-témoins récente (43) a démontré un risque de cancer de la vessie multiplié par 3,3 chez des usagers exclusifs de cannabis, sans consommation de tabac.

Une étude réalisée aux Etats-Unis retrouve un risque diminué de survenue de lymphome non-hodgkinien (44).

Un risque de même grandeur de cancer de la prostate et plus faible de cancer du col utérin a été retrouvé dans une étude de cohorte américaine (45) ainsi, de façon plus récente, qu'un risque de gliome malin de l'adulte (46).

Il existerait également un risque majoré de cancer du testicule chez le fumeur de cannabis. Des études sont actuellement en cours.

Pathologies pulmonaires

Les effets pulmonaires et respiratoires du cannabis sont semblables à ceux du tabac et se traduisent par une toux avec expectorations, une inflammation des voies respiratoires et une modification de la croissance des cellules bronchiques pouvant mener à une bronchite chronique ou au cancer (47,48).

Effets sur l'immunité – Risques infectieux

L'identification de récepteurs cannabinoïdes CB2, essentiellement sur les lymphocytes B et les cellules NK (« natural killer »), suggère que le THC pourrait moduler la réponse immunitaire. Le risque de maladies infectieuses est particulièrement difficile à évaluer car il concerne avant tout les maladies sexuellement transmissibles, c'est-à-dire un domaine dans lequel il est extrêmement difficile de séparer le cannabis :

- en tant que marqueur de pratiques sexuelles à risque ;
- en tant qu'initiateur de ces pratiques par levée de craintes ;
- en tant qu'acteur propre de la réponse de l'organisme à l'agent infectieux en particulier chez le sujet immunodéprimé.

La valeur des risques associés à l'utilisation de cannabis est tout de même importante, de l'ordre de 3 à 5 pour le virus du papillome humain, lui-même agent du cancer du col utérin, pour le *Neisseria gonorrhoeae* ou pour *Chlamydia trachomatis*, et pour les candidoses (49).

Une étude récente (50), n'a pas mis en évidence d'effets biologiques ni cliniques en faveur d'une majoration du risque infectieux chez des patients sidéens usagers de cannabis ou de THC. Le cannabis ne joue pas un rôle dans la progression du VIH du stade de séropositivité à celui du Sida (51).

Une étude menée en Amérique du Sud chez des travailleuses sexuelles a mis en évidence que le risque de cette séroconversion était élevé chez les consommatrices de cannabis, mais sans ajustement pour d'autres facteurs de risque que l'âge (52). Il a aussi été suggéré que le cannabis pouvait jouer un rôle dans l'apparition d'infections opportunistes (53).

L'usage médicinal ou l'usage de confort du cannabis par des patients immunodéprimés ou affaiblis (Sida, cancers...) pourrait être à l'origine de cas d'aspergillose (infection mycosique du poumon) liés à une contamination antérieure de la plante, avec une issue qui peut être fatale. Des risques ont aussi été décrits pour la tuberculose pulmonaire (54) avec l'utilisation d'un narghilé commun et pour des foyers de salmonellose (55).

Un autre risque évoqué est celui d'une progression accélérée vers la fibrose en cas d'hépatite C pour les fumeurs quotidiens de cannabis (56).

Effets endocriniens et sur la reproduction (57)

Les effets endocriniens du cannabis sont encore discutés. Des cas de gynécomastie chez des grands fumeurs de cannabis ont été décrits en 1972. Ils ont justifiés de nombreuses études parfois contradictoires dans leurs résultats. La consommation de cannabis chez l'homme pourrait, selon certains, perturber les taux sériques de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone. Ces modifications, confirmées chez l'animal, restent le plus souvent à la limite de la normale chez l'homme et les conséquences cliniques sont probablement limitées.

En revanche, une consommation chronique importante de cannabis chez l'homme est associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes (58). Récemment, plusieurs études montrent que l'usage de cannabis pourrait induire une hypofertilité. Le THC affecte des fonctions essentielles des spermatozoïdes *in vitro* (59) : il réduit leur motilité et inhibe les réactions de l'acrosome (sac au niveau de la tête du spermatozoïde contenant les enzymes nécessaires à la pénétration dans l'ovocyte). Ainsi, le cannabis pourrait affecter la fertilité des hommes et particulièrement celle de ceux qui sont déjà à la limite de l'infertilité. Une étude prospective (60) concernant la réussite des

fécondations *in vitro* et des inséminations artificielles montre que la consommation de cannabis chez la femme réduit le nombre d'ovocytes ainsi que le nombre d'embryons transférés. Chez l'homme, la consommation de cannabis a un impact négatif sur le transfert d'embryons.

Cannabis et grossesse

Le δ -9-THC passe librement la barrière humato-placentaire. Sa concentration dans le sang fœtal est au moins égale à celle de la mère.

Par ailleurs, une consommation chronique de cannabis pourrait entraîner une diminution de la perfusion utéro-placentaire dont le corollaire serait un infléchissement de la courbe de croissance fœtale (61).

Les études épidémiologiques sont controversées concernant les répercussions d'une consommation de cannabis pendant la grossesse. Les risques évoqués sont les suivants :

- retard de croissance intra-utérin
- risque d'accouchement prématuré
- risque de malformations congénitales
- risque augmenté de mort subite du nourrisson

Risques in utero

Les premières études concernant les effets de la consommation de cannabis sur le fœtus datent du début des années 1980. Hingson, dans une étude observationnelle réalisée sur une cohorte de 1690 femmes enceintes, a montré que les femmes consommatrices pendant la grossesse avaient cinq fois plus de risques de donner naissance à un enfant dont l'état serait comparable à celui d'enfant atteint du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF), notamment une hypotrophie de 95 à 139 g selon les doses utilisées (62).

Dans une étude prospective comparant les biométries à la naissance d'enfants nés de femmes consommatrices ou non, Zuckerman constate une diminution significative du poids et de la taille de naissance des enfants nés de mères consommatrices, quel que soit le type d'usage et après contrôle des facteurs confondants. Une augmentation du taux de prématurité est également mise en évidence (63). Dans cette étude, les patientes consommatrices sont repérées par l'association interrogatoire et recherche urinaire, contrairement aux autres études. Cet élément permet de diminuer de manière considérable les biais de recrutement en augmentant le repérage des patientes consommatrices.

Linn (64), à l'aide d'une étude similaire incluant 12424 patientes, observe un taux d'hypotrophie et une diminution du temps de gestation ainsi qu'une augmentation non significative de l'incidence des malformations chez les fœtus de femmes consommatrices de cannabis durant la grossesse.

Le moment durant lequel le fœtus est exposé pendant la grossesse revêt également une importance particulière. En effet, il ne semble exister une différence entre les poids de naissance des fœtus nés de mères consommatrices et ceux nés de mères non consommatrices, que si cette exposition a eu lieu durant les deux premiers mois de grossesse (65).

Les études menées sur ce sujet sont nombreuses et donnent des résultats contradictoires. De nombreux biais sont cependant retrouvés : certains d'entre eux sont, malheureusement, impossibles à lever :

- les patientes présentent des antécédents médicaux, des différences génétiques et sociales qui peuvent être des facteurs favorisants non contrôlables à l'origine de biais de sélection ;
- le nombre des patientes consommatrices participant aux études est souvent faible, ce qui est à l'origine du manque de crédibilité de ces études. De plus, le recueil de l'information ne s'effectue souvent que par questionnaire. Peu d'études dépistent les consommatrices par recherche urinaire ;
- le dosage en δ -9-THC du cannabis utilisé, l'intensité, le moment de la consommation et/ou l'existence d'une polyconsommation sont souvent inconnus ;
- le cannabis est très souvent consommé avec du tabac. Il est ainsi difficile d'éviter l'influence de ce facteur confondant sur les résultats retrouvés ;
- la concentration en δ -9-THC du cannabis utilisé ces dernières années n'est pas comparable à celle du cannabis utilisé il y a 20 ans du fait des modes de culture et de production différents ;
- Day (66) attire l'attention sur le fait que les patientes consommatrices présentent d'emblée davantage de facteurs de risques de RCIU que les patientes non consommatrices : dénutrition, suivi obstétrical de mauvaise qualité, dépistage moins facile, pathologies prédisposantes etc.

Risques pour l'enfant

Malformations congénitales

Des études cas-témoins ont été réalisées pour évaluer l'impact d'une exposition maternelle ou paternelle au cannabis avant la grossesse sur la survenue de malformations chez l'enfant.

Les résultats sont les suivants :

- risque multiplié par 2,2 de ventricule unique en cas d'utilisation de cannabis par le père (67) ;
- risque multiplié par 2 de communication inter-ventriculaire en cas de consommation par un des parents (68) ;
- risque multiplié par 2 de gastroschisis (ou défaut de fermeture de la paroi abdominale) en cas de consommation maternelle, et par 3 en cas de consommation des deux parents (69).

Mort subite

Alors que le tabac est un facteur de risque établi de mort subite du nourrisson, les études sont plus partagées concernant l'usage du cannabis.

Le risque de mort subite serait multiplié par 2,23 en cas de consommation maternelle en période post natale (70). La consommation paternelle multiplierait ce risque par 2,2 en période péri-conceptionnelle, par 2 pendant la grossesse, et par 2,8 en période post natale (71).

Mais, ces résultats demandent à être confirmés.

Effets psychiques différés liés à une consommation répétée et régulière de cannabis (72)

Syndrome amotivationnel

Le syndrome amotivationnel a été réactualisé par Deniker en 1973 (73). Il s'agit d'une manière de désinvestissement existentiel, avec constant déficit mnésique, émoussement affectif et intellectuel. Ce syndrome concerne essentiellement l'adolescent, que l'on verra constamment replié sur lui-même, d'humeur changeante, morose, souvent marginalisé, et en pleine débâcle psychologique (74). L'intensité de ce syndrome peut passer pour une forme déficitaire de schizophrénie (75). Mais il n'existe pas de troubles du cours de la pensée (pensée qui demeure cohérente), ni de discordance. Le consommateur a parfaitement conscience de l'état de passivité et du refus d'investissement qu'il présente. Ce trouble régresse après quelques semaines ou mois d'abstinence.

On peut décrire ce syndrome et ses conséquences de la manière suivante :

- apragmatisme, apathie ;
- perte de la capacité de projection dans l'avenir (perte de l'élan vital) ;
- désintérêt, indifférence affective, manque d'ambition ;
- réduction du champ relationnel et des capacités de communication ;
- diminution de l'efficacité intellectuelle avec pauvreté idéatoire, difficultés attentionnelles et mnésiques ;
- déficits des activités professionnelles ou scolaires ;
- désinsertion sociale ;
- consommation auto-thérapeutique de cannabis ;

L'usage régulier et prolongé de cannabis retentit sur les performances comportementales, sociales, scolaires et professionnelles et pourrait induire ce syndrome amotivationnel. Ce dernier pourrait être la traduction clinique des altérations cognitives liées au cannabis.

Les possibilités d'accomplissement scolaire à long terme semblent réduites chez l'adolescent consommateur régulier de cannabis du fait de l'atteinte des fonctions d'apprentissage de données nouvelles.

Bien que cette population adolescente soit plus susceptible d'abandonner ses études qu'une population de non usagers, il semblerait que ces adolescents sont souvent en situation d'échec avant même que l'initiation de la consommation ait lieu. Par ailleurs ils présenteraient divers troubles psychiques et/ou comportementaux.

Macleod et al en 2004 (76), dans leur revue bibliographique portant sur plus de 200 publications sur le devenir psychosocial des usagers de cannabis âgés de moins de 25 ans, remettent en cause l'existence d'un syndrome amotivationnel autonome induit par le cannabis. Selon les auteurs, des explications concernant le comportement amotivationnel doivent davantage être recherchées dans le contexte social dans lequel le cannabis est consommé. Les adolescents consommateurs de cannabis adoptent plus rapidement un style de vie non conventionnel, appartiennent le plus souvent à des groupes contestataires ou délinquants de consommateurs comme eux (groupes de pairs), adoptent plus précocement des comportements adultes et quittent aussi plus tôt l'école et la maison familiale. Ainsi l'examen systématique très complet des études longitudinales réalisées dans la population générale sur la relation entre la consommation de cannabis par des personnes jeunes et les dommages psychosociaux conclut à l'absence de preuve en faveur d'une relation causale « robuste » entre la consommation de cannabis et des conséquences psychosociales. Selon ces auteurs, l'état des données parlerait plutôt d'une causalité inverse. Les problèmes psychosociaux seraient, d'après eux, plus fréquemment à l'origine de la consommation de cannabis que l'inverse.

Cannabis et psychose (77)

Les relations entre cannabis et troubles psychotiques sont source d'interrogation depuis les travaux du célèbre médecin aliéniste Moreau de Tours en 1845. Ce dernier a remarquablement décrit les effets du cannabis dans sa thèse intitulée « du haschich et de l'aliénation mentale » où il se base sur son expérience personnelle (7).

Peu de travaux ont été publiés sur les effets du cannabis à la fin du XIXème et début du XXème siècle, en raison notamment de l'imprécision des nosographies psychiatriques.

Après la seconde guerre mondiale, les psychiatres européens se sont intéressés aux effets toxiques du chanvre dans les pays de forte consommation. Ils ont souligné la survenue de complications schizophréniques devant les aspects dissociatifs et discordants de certains tableaux. C'est à cette époque qu'a également été discutée l'existence de psychose voire de schizophrénie cannabique.

La banalisation de la consommation de cannabis dans les sociétés occidentales depuis les années 1970 a réactivé ces débats.

Psychose cannabique (23)

Bien que le phénomène soit rare, il arrive que le cannabis induise d'authentiques psychoses, on parlera de « psychose cannabique ». On ignore encore si le cannabis provoque des psychoses seulement chez les sujets présentant préalablement des traits schizotypiques ou s'il peut provoquer de tels épisodes chez les consommateurs sans vulnérabilité.

Néanmoins, le phénomène serait plus fréquent chez les consommateurs réguliers que chez les consommateurs occasionnels.

Sur le plan sémiologique les psychoses cannabiques sont des bouffées délirantes aiguës survenant brutalement, en 2 ou 3 jours, avec ou sans augmentation récente des prises de toxique, avec parfois un facteur précipitant psychologique ou somatique. Des prises récentes plus fortement dosées sont parfois évoquées. Elles sont concomitantes de l'intoxication, ou apparaissent dans le mois qui suit. Les sujets n'ont pas de troubles antérieurs. Certains symptômes sont plus spécifiques comme :

- les hallucinations visuelles plutôt qu'auditives ;
- les thèmes polymorphes ;
- les troubles du comportement en particulier une auto et une hétéro-agressivité ;
- une discrète note confusionnelle avec médiocre orientation temporo-spatiale.

Ce trouble dure quelques jours, voire quelques semaines. La résolution sous traitement neuroleptique est rapide avec une critique de l'épisode délirant et un risque de rechute lors des ré-intoxications. L'hospitalisation est souvent nécessaire parfois sans consentement. Quelques idées fixes post-oniriques peuvent parfois persister.

Ce trouble est à distinguer :

- d'une ivresse simple par son intensité, sa durée et l'adhésion délirante aux manifestations hallucinatoires ;
- des troubles schizophréniques par l'absence de personnalité prémorbide, la bonne récupération avec critique du délire.

Cependant, il pose la question de l'entrée dans une schizophrénie chez des sujets vulnérables.

Dans la littérature, on distingue classiquement deux types de troubles psychotiques induits par le cannabis :

- la psychose toxique ;
- la psychose fonctionnelle.

La psychose fonctionnelle dure au maximum deux semaines. Elle se caractérise par des délires francs, une dépersonnalisation, des éléments d'hypomanie, une désorganisation de la pensée, un

émoussement de l'affect, et des phénomènes d'intrusion et de diffusion de la pensée. Elle peut s'accompagner d'hallucinations aussi bien visuelles qu'auditives.

La psychose toxique dure en général quelques jours et se présente avec des éléments d'organicité de type confusion et désorientation.

Le cannabis peut induire des psychoses toxiques, à de très fortes doses, chez des consommateurs inexpérimentés sans vulnérabilité psychotique.

La psychose fonctionnelle semble se manifester, quant à elle, chez des consommateurs présentant préalablement des traits schizotypiques.

Cannabis et schizophrénie (78)

Quelques études longitudinales ont été menées dans le but d'éclaircir la relation entre psychose et consommation de cannabis. La plus fréquemment citée est celle du groupe d'Andreasson : il s'agit d'une vaste étude prospective menée sur 45 570 conscrits de l'armée suédoise, de 1969 et 1970. Au sein de cette cohorte, 9,4% des conscrits avaient déjà consommé du cannabis, dont 1,7 % plus de 50 fois. En consultant les dossiers médicaux de ces conscrits 15 ans plus tard, on a observé que le risque de développer une schizophrénie se révélait 2,9 fois plus élevé chez les plus grands consommateurs de cannabis de la cohorte.

Plus récemment, une étude de Van Os et son groupe en 2002 est parvenue à démontrer que la consommation de cannabis augmentait légèrement l'incidence de psychose chez le sujet sans antécédents psychiatriques, alors qu'elle augmentait significativement cette même incidence chez les sujets présentant une vulnérabilité psychotique préexistante.

Trois autres études sont arrivées à des résultats plus nuancés et ont permis d'illustrer que la consommation de cannabis augmentait, à terme, le nombre de symptômes psychotiques des consommateurs sans toutefois accroître le nombre des diagnostics de psychoses.

Toutes ces études se heurtent néanmoins au problème de la prévalence de la schizophrénie qui est d'environ 1 % à l'échelle mondiale, et ne varie pas selon les pays, ce qui n'est pas le cas de la consommation de cannabis.

Les données recueillies dans le cadre de ces études ne permettent donc pas de conclure que le cannabis accroît le risque de développer une schizophrénie. Elles suggèrent en revanche qu'à long terme, le cannabis pourrait agir comme un puissant déclencheur de psychoses latentes chez les consommateurs présentant une vulnérabilité psychotique (24) (79).

Autres troubles psychotiques induits

Il peut exister des sentiments de persécution diffus classiquement appelés « effets parano » pendant les quelques heures de l'effet du cannabis. Ils sont de régression spontanée.

Le cannabis peut également entraîner des rémanences spontanées, les fameux « flash back » classiquement décrits avec les hallucinogènes. Cette reviviscence de l'expérience cannabique quelques jours ou quelques semaines après la dernière prise peut s'accompagner de comportements auto ou hétéro-agressifs. Le traitement est également neuroleptique.

Les états confuso-oniriques sont exceptionnels (80). La désorientation temporo-spatiale est au premier plan. Les causes retrouvées sont le niveau de l'intoxication et les produits associés. Comme pour tout état confusionnel, il convient d'être particulièrement prudent avant d'attribuer cet état au cannabis, notamment en éliminant des causes infectieuses, métaboliques, traumatiques ou neurologiques...

Le cannabisme passif

Par analogie avec l'étude des effets sur la santé de l'exposition passive à la fumée de tabac, la question de la fumée de cannabis a également été posée. Pour le moment, il n'existe aucune étude permettant de montrer un effet clinique de l'inhalation passive de la fumée de cannabis. La mesure de l'exposition passive au cannabis, préalable à la recherche d'effets cliniques, reste elle-même discutée. Il est possible de détecter du δ -9-THC dans les urines de personnes exposées passivement au cannabis en milieu confiné, comme à l'intérieur d'un véhicule (81,82) ou dans la salive (83).

Problématique de cette étude

Devant ces deux phénomènes complémentaires de la culture et de la consommation, nos recherches en Nouvelle-Calédonie se sont orientées naturellement dans deux directions principales. Nous avons tenté de faire le point sur la consommation du cannabis en milieu psychiatrique et avons étudié les possibles relations entre le THC, le CBD et les pathologies psychiatriques de consommateurs.

Nous avons aussi tenté une approche médico-légale : étude de consommateurs impliqués dans un accident de la voie publique, étude de consommateurs admis au service des Urgences, essai de profilage de la drogue afin d'apporter une contribution à la lutte contre le trafic de stupéfiants.

Recherches effectuées dans le monde et en Nouvelle-Calédonie

A. Consommation de cannabis en milieu psychiatrique en Métropole (84)

Le risque de développer un trouble de la consommation de cannabis est environ six fois plus élevé chez le schizophrène que dans la population générale. Cette consommation paraît pour le moins paradoxale quand on sait que le cannabis produit chez le sujet sain des effets qui s'apparentent à ceux du monde de la psychose en général, et de la schizophrénie en particulier.

Les raisons qui incitent les schizophrènes à consommer du cannabis restent encore mal connues. Les différentes recherches cliniques entreprises afin de circonscrire ces raisons ont mis en lumière certaines observations : comparativement aux schizophrènes abstinentes, les schizophrènes toxicomanes semblent posséder les caractéristiques suivantes :

- ils sont en moyenne plus jeunes ;
- ils sont plus fréquemment de sexe masculin ;
- ils prennent moins régulièrement leur traitement ;
- ils font davantage de rechutes psychotiques et sont plus souvent hospitalisés ;

- ils ont plus de problèmes de logement et d'emploi ;
- ils sont plus impulsifs et violents ;
- ils sont plus dépressifs et suicidaires ;
- ils ont plus de problèmes de santé.

La consommation de cannabis chez les schizophrènes est devenue un problème majeur. Outre la difficulté du diagnostic différentiel entre troubles schizophréniques et troubles psychotiques induits par le cannabis, cette substance fumée pourrait aggraver la pathologie et pose des problèmes de prise en charge.

La consommation de cannabis semble par ailleurs sous-estimée par les soignants des services de psychiatrie et des centres de soins spécialisés en toxicomanie.

En France, Dervaux et al (1999) ont suivi 100 sujets schizophrènes dans un service de psychiatrie en région parisienne : 27 % présentaient une dépendance « vie entière » au cannabis, 11 % au cannabis seul et 16 % en association avec d'autres toxiques, principalement l'alcool et les opiacés. Au total, 41 % des sujets de l'étude avaient présenté dans leur vie un épisode d'abus ou de dépendance à une substance (84).

Une revue de la littérature montre que la prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis dans les services de psychiatrie est particulièrement élevée chez les patients schizophrènes : entre 13 % et 42 % selon les études (85).

Les motivations à consommer ne sont pas fondamentalement différentes chez les schizophrènes de celles de la population générale : recherche d'une euphorie, désir de socialisation, réduction de l'anxiété, de l'humeur dysphorique anxieuse ou dépressive (85). Les facteurs qui favorisent cette consommation de cannabis sont multiples. Récemment, des études ont souligné l'influence du tempérament sur la consommation de substances dans la schizophrénie (86, 87, 88). Les dimensions comportementales de recherche de sensations, d'impulsivité et de recherche de nouveauté apparaissent déterminantes. Par ailleurs, s'identifier comme consommateur de cannabis plutôt que schizophrène est un facteur important pour le patient et pour sa famille. Un accès facile au toxique est également un facteur favorisant la consommation. Enfin, les sujets ont tendance à sous-estimer le niveau et l'ancienneté de leur consommation.

B. Consommation de cannabis en milieu psychiatrique en Nouvelle-Calédonie (2)

Ayant commis des actes violents délictuels ou criminels, ces patients appartiennent parfois aux deux groupes, médical et médico-légal. A titre d'exemple, nous citons quinze rapports d'expertise de patients hospitalisés au centre psychiatrique de Nouville, dont 8 en placement ordonné dans l'unité fermée du centre et atteints de psychose schizophrénique.

Ces patients ont tous la particularité d'avoir eu une consommation cannabinique chronique importante au moment des faits et persistante pour certains d'entre eux malgré leur hospitalisation.

En étudiant la liste des patients du CHS détectés positifs au cannabis (méthode MULTIGENT Cannabinoids® automatisée sur un appareil ARCHITECT® Abbott®, seuil de positivité = 25 ng/mL) entre octobre 2007 et octobre 2008, 4 de ces 8 patients placés dans l'unité fermée du

centre ont été contrôlés positifs à au moins deux reprises sur l'année, ce qui montre une consommation persistante de cannabis, malgré leur hospitalisation.

Sur l'ensemble des cas étudiés, le diagnostic de psychose cannabinique a pu être posé deux fois. Pour les autres, une consommation chronique et le plus souvent massive peut se faire poser la question du rôle joué par le cannabis au moment des épisodes de passages à l'acte auto et hétéro-agressifs.

Extraits des rapports d'expertises psychiatriques :

➤ M.S. né en 1982. Inculpé de viol sur mineur de 15 ans et d'agression sexuelle par personne ayant autorité. M.S. a été interpellé en juin 2006 sans qu'aucun trouble psychiatrique ne soit décelé chez lui. La première expertise psychiatrique ne met en évidence chez lui qu'une appétence alcoolo-cannabinique alors considérée comme initiatrice des faits qui lui sont reprochés. Ce n'est que six mois après son incarcération qu'apparaissent des troubles psychiatriques importants faisant alors conclure, lors de la 2^{ème} expertise, à une psychose schizophrénique de type hébéphrénique.

➤ M. B. né en 1974. Accusé de violences volontaires ayant entraîné une incapacité totale de travail de plus de 8 jours sur la personne de sa mère. Le patient a déjà été incarcéré à plusieurs reprises pour des actes médico-légaux (meurtre, vol avec violence, menace avec arme sur personne dépositaire de l'autorité publique). Diagnostic posé en 2004 de schizophrénie paranoïde. Selon l'expertise psychiatrique, les consommations d'alcool et de toxiques ne semblent pas avoir joué de rôle primordial dans la genèse de sa pathologie. Il se pourrait même qu'il ait tenté de trouver – dans l'alcool et le cannabis – une sorte d'automédication venant apaiser son mal-être existentiel.

➤ M.M. né en 1986. Inculpé d'assassinat sur la personne de son demi-frère en août 2005. L'examen psychiatrique met en évidence d'importantes distorsions de la personnalité entrant dans le cadre d'une organisation psychotique de type schizophrénique. Ce patient est régulièrement dépisté positif, lors de la recherche de cannabinoïdes sanguins.

➤ M.T. né en 1968. Accusé de divers délits type vols de véhicules et connu depuis 1986 pour son lourd passé psychiatrique (hospitalisé à 12 reprises en 7 ans). Il présente une psychose schizophrénique chronique et une appétence cannabinique.

➤ M.G. né en 1979. Mis en examen en 2007 pour tentative d'assassinat, recel et détention d'arme à feu de première catégorie sans autorisation. Le dimanche 8 avril 2007 vers 16h00, à la tribu de Tiari (commune de Ouégoa), M.G. se présente au domicile de son frère armé d'un revolver, il se poste à la fenêtre et vise son frère assis à l'intérieur du salon. Ses consommations alcoolo-cannabiques sont classiquement celles que l'on observe dans son milieu et dans sa génération avec des prises massives d'alcool, lors des week-ends et des fêtes ainsi qu'une consommation quotidienne de cannabis (jusqu'à 15 joints par jour) qu'il cultive lui-même. L'expertise psychiatrique fait état d'une psychose schizophrénique de type paranoïde. La consommation cannabinique apparaît ici comme une conséquence plutôt qu'une cause de son trouble.

➤ M.N. né en 1986. Inculpé de meurtre sur ascendant légitime. M.N. est accusé d'avoir tué sa mère en lui portant 45 coups de couteau. Il consomme de l'alcool sur un mode océanien classique, mais ces consommations restent très ponctuelles et sans incidence au plan somatique ou psychique. Il en est tout autrement de ses consommations cannabiques qui n'ont pu qu'aggraver ses distorsions de personnalité et accélérer le processus psychotique ayant mené au matricide. Il

est difficile de lui faire préciser les quantités de cannabis consommées, mais il reconnaît facilement en fumer quotidiennement. Peu avant les faits, il aurait fumé trois joints de cannabis (sans absorber d'alcool). Ce cannabisme était connu de ses parents qui se sentaient désarmés pour s'y opposer efficacement. Plus grave encore (mais non confirmé), il dit avoir consommé de la « *peau* » de datura dans les jours ayant précédé les faits. L'expertise psychiatrique mettra en évidence une psychose schizophrénique sévère. Les faits reprochés s'inscrivent dans le cadre d'un processus psychotique possiblement aggravé par des consommations de cannabis. Actuellement, lors de tests de dépistage, le patients est toujours positif au cannabis...Il aurait même été surpris en train d'essayer de faire rentrer du cannabis à l'intérieur du service...

➤ M.G. né en 1979. Mis en examen pour vol et escroquerie. Il est hospitalisé pour la première fois en service de psychiatrie à l'âge de 16 ans. Son examen psychiatrique objective une grave dysharmonie évolutive et d'importantes distorsions de la personnalité avec une haute propension aux transgressions et délits les plus divers. Il consomme du cannabis ainsi que de l'alcool de façon massive lors des « fêtes », ce qui est, selon l'avis des psychiatres, « autant de tentatives dérisoires d'auto-traitements qui n'aboutissent qu'à aggraver ses difficultés et souvent à des passages à l'acte auto agressifs ». Il est également connu pour avoir consommé de l'ecstasy, des *poppers*, du L.S.D. et du crack (en métropole).

➤ M.K. né en 1968. Inculpé de violences volontaires ayant entraîné une ITT supérieure à 8 jours. Il souffre d'une psychose schizophrénique chronique évoluant depuis 10 ans et ayant mené à 14 hospitalisations en service de psychiatrie. Grand consommateur de cannabis, ce dernier n'est pas le principal responsable de sa psychose, mais n'est certainement pas un facteur favorable. Selon l'expertise psychiatrique, « les structures psychotiques schizophréniques sont attirées par certains toxiques qui leur permettent de s'évader d'une réalité douloureuse pour s'isoler dans un repli autistique facilitant la perte des repères ». Compte tenu de son état actuel (qui perdure depuis plusieurs années), une pharmaco-psychose vraie a pu être écartée. S'il n'y avait pas notion qu'il ait consommé du cannabis au moment des faits, il avait bu une quantité indéterminée mais relativement importante d'alcool qui aurait aggravé sa composante impulsive. Dans le cas présent, il ne s'agit pas d'une psychose cannabique. La psychose évolue pour son propre compte depuis des années indépendamment de ses consommations de cannabis qui sont davantage la conséquence que la cause de ses troubles psychotiques. Reste que l'action pharmacologique du cannabis ne peut qu'aggraver son état.

Sept autres patients consommateurs de cannabis et suivi également au CHS ont également pu être étudiés :

➤ M.F. Né en 1996. Son enfance a été marquée par des carences sur le plan affectif et éducatif, carences réactionnelles à une dissension au sein du couple parental qui a fini par se séparer. Il a été élevé ensuite par sa mère qui s'est remariée. Il a été peu investi par ses parents. Malgré un niveau intellectuel correct, il n'a investi le système scolaire du fait de problème de discipline. Il vit de façon traditionnelle. Depuis l'âge de 10 ans, il consomme du cannabis. « D'abord doucement jusqu'au lycée, puis ensuite beaucoup. Je consommait ce que je plantais, c'était le skank, une excellente variété. » A cette addiction se surajoute un alcoolisme de type océanien. Il a été hospitalisé suite à une bouffée délirante aiguë caractérisée par des thèmes culturels. Cette bouffée est réactionnelle à des facteurs de stress. Elle a duré quarante-huit heures. L'état a régressé spontanément sans traitement psychotrope. Le diagnostic est celui de psychose cannabique aiguë.

➤ M.T. Né en 1996. Il a été élevé au sein d'une famille nombreuse qui lui a inculqué les valeurs traditionnelles. Il est titulaire d'un BEP-CAP et il a arrêté ses études en dernière année de

baccalauréat professionnel. Depuis l'arrêt de ses études, il vit de façon traditionnelle. Il est consommateur et planteur de cannabis depuis l'âge de 16 ans. Au cours des fêtes de fin d'année, dans un contexte de consommation alcool-cannabique majeure, il présente un état d'agressivité associé à des propos incohérents. Il est hospitalisé au CHS. Il est noté un état dissociatif majeur avec un délire pauvre. Le tableau est évocateur d'une schizophrénie aiguë. Le tableau va alors régresser complètement en trois semaines uniquement sous traitement à visée anxiolytique. Le diagnostic est celui de psychose cannabique aiguë

➤ M.D. Né en 1987. Fils unique d'un couple âgé, il n'existe pas d'antécédent psychiatrique sur le plan familial. Après son baccalauréat série générale, il entre en faculté. Depuis son entrée à l'Université, il s'est mis à consommer de façon importante du cannabis. Suite à une prise dans un contexte de séparation affective, il présente un tableau aigu délirant de type persécutoire. L'état sous traitement va peu à peu s'amender mais avec une sémiologie délirante à bas bruit ; il se sent en permanence l'objet de raillerie. Lors d'une nouvelle prise de toxique, il re-décompense sous forme d'un tableau délirant. Grâce à la prise en charge, son état s'amende de nouveau, mais il est obligé de prendre un traitement au long cours du fait d'une sémiologie résiduelle. Le diagnostic est celui de schizophrénie à forme paranoïde.

➤ M.T. Né en 1975. Monsieur T est suivi pour une psychose schizophrénique à forme paranoïde. Malgré une compliance correcte au traitement, il est ré-hospitalisé fréquemment pour des tableaux aigus à type d'agressivité et de recrudescence délirante. Il se sent persécuté par son beau-père. Chacune des crises aiguës est la conséquence d'une reprise de son intoxication cannabique. Son beau-père ne tolère pas la consommation de ce toxique au sein de la famille et a même détruit les plans que monsieur T. avait plantés. Celui-ci au décours d'un accès aigu a arraché tous les pieds de bananiers de la famille. Monsieur T. refuse de reconnaître le rôle néfaste du cannabis ; il fait partie d'une bande de jeunes oisifs qui passent leur temps à fumer et qui ne présentent pas de troubles. Son état est à l'origine d'une souffrance de son milieu familial qui n'est pas rejetant malgré les nombreux passages à l'acte hétéro-agressifs de monsieur T.

➤ M.M. Né en 1974. L'intéressé n'a pas vécu de carence tant sur le plan éducatif qu'affectif. Il est rencontré dans le cadre d'une expertise suite à un AVP. L'examen psychiatrique ne met pas en évidence de pathologie psychiatrique. Il existe une addiction au cannabis et une consommation d'alcool, le week-end. Du fait de son éducation, sa personnalité est structurée sur un mode immaturo-névrotique ; le principe de plaisir prime sur celui de réalité. Il fonctionne de façon égocentrique. A aucun moment, il ne se sent responsable de l'accident mortel qu'il a causé. Le cannabis a altéré ses perceptions et son jugement a été perturbé. Dans les suites de l'accident, il a témoigné d'une absence de réaction, il semblait être désintéressé par la situation.

➤ Melle. J. Née en 1992. Au cours de son adolescence, elle est victime d'une agression sexuelle par un membre de la famille. L'examen ne met pas en évidence d'altération de la personnalité antérieure aux faits. Depuis les faits, elle vit des reviviscences de la scène traumatique et elle consomme du cannabis afin de pouvoir être moins anxieuse et pouvoir dormir la nuit. Ce produit en majorant sa dépression majeure en fait sa symptomatologie traumatique car elle n'est pas capable de traiter de façon cognitive le processus traumatique. La prise en charge a consisté à arrêter sa consommation, puis à traiter avec succès son stress post-traumatique. Elle a pu poursuivre des études qui avaient été arrêtées pendant un an.

➤ Mlle.U. Née en 1993. Sa biographie témoigne de carence affective et éducative. Elle a été victime depuis l'âge de 6 ans de viols et d'agressions sexuelles de la part d'un membre de la famille. A neuf ans, elle prend conscience que ce qu'elle vit est une transgression d'un interdit. Elle s'est mise alors à présenter des troubles du comportement associés à des tentatives de suicide

et à une consommation de cannabis régulière et importante. Rencontrée dans le cadre d'une expertise puis d'un suivi, cette jeune fille présente un aménagement limite de la personnalité et elle lutte contre un effondrement dépressif par des prises de toxiques et des conduites à risque. La prise en charge en milieu hospitalier a consisté à l'aider à se sevrer du cannabis qui empêche l'action des traitements antidépresseurs afin qu'elle puisse entreprendre un travail psychothérapeutique.

Ces 15 rapports d'expertise psychiatriques mettent en avant plusieurs points :

L'ensemble des patients souffrant d'une psychose schizophrénique et hospitalisé au CHS est consommateur de cannabis.

Les dosages sanguins réalisés retrouvent une consommation persistante de cannabis chez la moitié des patients hospitalisés en placement ordonné par une administration.

Cet usage persistant peut être considéré comme une « auto médication » de leurs symptômes.

➤ 4 patients souffrant de schizophrénie et hospitalisés en milieu fermé ont une consommation étiquetée de « réponse à leur trouble ».

➤ Pour au moins l'un des patients hospitalisé en secteur fermé, le cannabis est clairement l'élément déclenchant de son trouble psychotique. Pour deux autres, il s'agit d'un élément non déclenchant mais plutôt aggravant.

➤ 2 patients ont développé une véritable psychose cannabinique, résolutive sous traitement et sans récurrence à notre connaissance.

➤ Les autres cas explorés permettent d'identifier une population présentant des troubles de la personnalité sans véritable psychose, avec tendance à la marginalisation, ou présentant des troubles anxieux sévères. La consommation cannabinique peut apparaître ici comme une alternative à leurs troubles anxieux.

Des prélèvements capillaires ont pu être réalisés chez certains patients et étaient en faveur d'une consommation chronique de cannabis. Ceci confirme la persistance d'une consommation cannabinique malgré un traitement anti psychotique bien conduit.

Ces différentes observations confirment donc le haut niveau de consommation de cannabis dans la population psychiatrique de Nouvelle-Calédonie.

Cause ou conséquence des tableaux cliniques présentés, il n'est pas aisé de faire la part des choses chez cette population qui consomme le cannabis sur un mode, le plus souvent, chronique. L'usage en tant qu'automédication face à des troubles anxieux importants peut être l'une des explications proposées, l'effet pervers de cette utilisation étant l'auto-entretien des troubles psychotiques.

En conclusion, l'analyse dans la littérature des rapports entre cannabis et troubles psychotiques permet de conclure à l'existence indubitable d'états délirants induits par celui-ci. Ils sont rares, brefs, rapidement régressifs sous traitement. L'association schizophrénie et addiction au cannabis est particulièrement fréquente : jusqu'à 40 % dans certaines études. Si l'hypothèse d'une automédication du trouble schizophrénique garde une certaine pertinence pour certains patients, en réalité, toutes les études montrent qu'au long cours le cannabis aggrave les troubles schizophréniques : il en accélère le cours évolutif avec des décompensations plus brutales, plus précoces, des rechutes plus nombreuses, une compliance moindre aux soins et un pronostic péjoratif.

Le risque relatif de développer une schizophrénie est multiplié par quatre chez les consommateurs réguliers de cannabis (91). Les recherches actuelles s'orientent vers l'étude des mécanismes et

structures cérébraux peut-être communs à ces deux affections, notamment ceux impliquant le système endocannabinoïde.

C. Comparaison à des patients hospitalisés au CHT-NC (2)

Nous avons étudié les personnes s'étant présentées au service des Urgences de l'Hôpital Gaston Bourret sur une période d'un an (année 2008) et chez qui un screening urinaire des toxiques avait été demandé.

107 patients ont été testés par méthode Multiscreen bmd 10® permettant de détecter la présence de méthadone, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, cocaïne, cannabis, morphine, amphétamines, métamphétamines opiacés et ecstasy.

La consommation de kava était aussi recherchée. Dans notre étude menée en structure d'accueil des urgences, 56 patients ont été testés positifs, et parmi eux, 18 ont été contrôlés positifs pour les cannabinoïdes urinaires (seuil de positivité = 50 ng/mL).

Nous avons pu ressortir les dossiers des patients ayant été testés positifs au cannabis :

- Mme M. Admise pour troubles du comportement.
- Mme S. Admise pour névrose hystérique. Hospitalisée 2 fois au CHS .
- M. W. Hospitalisé pour bouffée délirante aiguë.
- M. S. Admis deux fois aux urgences pour tentative de suicide avec intoxication éthylique.
- M. Y. Admis pour TS et intoxication éthylique.
- M. N. Tentative de suicide au paracétamol (concentration sérique toxique : 78 mg/L).
- M. G. Tentative de suicide et délires paranoïdes, positif aussi pour les benzodiazépines.
- Mme L. Admise pour surdosage en benzodiazépines et intoxication éthylique. Suivie au CHS.
- M.P. Admis pour malaises « à l'emporte-pièce ». Polytoxicomane, suivi au CHS.
- M. A. Deux hospitalisations pour coma sur intoxication éthylique et cannabinique. Fume 10 joints par jour, intoxications éthyliques massives et régulières lors des fêtes et des week end.
- M. P. Coma éthylique (éthanolémie à 4,30 g/L).
- M. M. Admis pour douleurs du pied. Présente des propos incohérents. Intoxication éthylique, consommateur de kava.
- Mme L. Tentative de suicide. IVG en cours.
- M. M. Tentative de suicide par pendaison. Positif également pour les benzodiazépines et pour l'alcool.

- M. S. 3^{ème} tentative de suicide sur syndrome dépressif.
- Mme D. Tentative de suicide médicamenteuse sur syndrome anxio-dépressif.
- M. H. Admis pour troubles du comportement et intoxication éthylique massive (3g/L), hospitalisé au CHS.
- M.W. Tentative de suicide médicamenteuse et intoxication éthylique. Syndrome dépressif. Fume 10 joints par jours, et consommation régulière de kava.

La totalité des patients contrôlés positifs au cannabis sont donc admis aux Urgences pour troubles psychiatriques.

Ces chiffres sont toutefois à relativiser car la recherche de cannabinoïdes urinaires n'est pas réalisée systématiquement chez tous les patients venant consulter aux urgences. Ainsi, une intoxication cannabinique peut très bien se présenter sous d'autres tableaux (crise d'asthme, trouble du rythme...) n'évoquant pas la nécessité de réaliser un screening urinaire.

La plupart présente une consommation alcoolique associée et/ou une intoxication aux benzodiazépines.

La moyenne d'âge des patients dépistés est de 29 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 59 ans.

A l'UHCD (unité d'hospitalisation de courte durée qui dépend du service des Urgences), sur 27 patients testés, 5 sont contrôlés positifs aux cannabinoïdes urinaires.

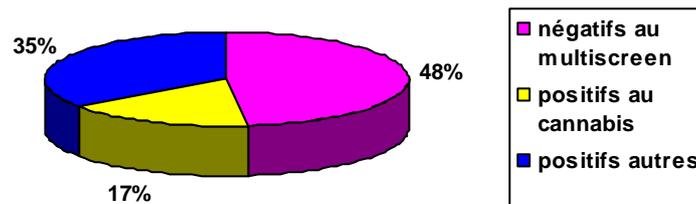
Par ailleurs, concernant le service des soins intensifs, 2 patients sur 7 sont testés positifs aux cannabinoïdes urinaires. Aucun patient du service de Réanimation n'était testé positif au cannabis.

Au niveau des autres services du CHT, une recherche de cannabinoïdes sanguins par méthode One Step ELISA® (seuil de positivité à 5ng/mL) a été réalisée sur cette même période : sur 31 prélèvements, 14 étaient positifs.

Concernant la recherche de cannabinoïdes urinaires avec la méthode MULTIGENT Cannabinoids® automatisée sur un appareil ARCHITECT® Abbott® (seuil de positivité = 25 ng/mL) sur 366 dosages, 57 étaient positifs pour les patients hospitalisés (tous services confondus).

On peut conclure de cette étude que :

- Sur 52 % des patients ayant eu aux urgences une recherche positive de toxiques dans les urines, 33 % sont positifs au cannabis, soit au total 17 % des patients testés.
- 15 % des patients hospitalisés chez qui l'on soupçonnait une prise de toxiques étaient positifs pour la recherche de cannabis dans les urines.
- 45 % des patients chez qui l'on a réalisé un prélèvement sanguin se sont avérés positifs, révélant une prise récente de cannabis malgré l'hospitalisation (prise qui peut remonter jusqu'à 72 heures avant le dosage).



Part des patients positifs au cannabis sur l'ensemble des patients dépistés aux Urgences

D. L'éventuel rôle protecteur du cannabidiol

Une voie reste encore peu explorée, c'est celle de l'éventuel rôle protecteur du cannabidiol (CBD) chez les consommateurs chroniques de cannabis (86, 89, 90, 91)

Une étude européenne récente portant sur 140 individus a été réalisée : il s'agissait d'analyser des échantillons de cheveux en chromatographie par phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et de déterminer pour chaque individu le taux de delta-9-THC et de CBD présents dans les cheveux (86).

Sur les 140 personnes testées, 3 groupes on pu être distingués :

- les positifs au THC uniquement
- les positifs au THC + CBD
- les négatifs aux cannabinoïdes

Pour chacun des groupes, il n'y avait pas de différence significative concernant la moyenne d'âge, la façon de fumer, la fréquence de consommation.

Les taux de THC retrouvés étaient quasiment équivalents dans les deux groupes (0,17 ng/mg dans le groupe THC seul, et 0,19 ng/mg dans le groupe THC + CBD).

Le taux moyen de CBD était de 0,15 ng/mg.

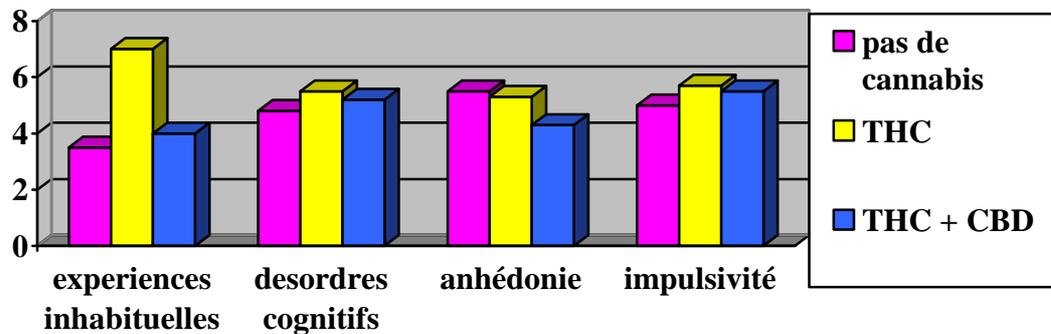
Afin de déterminer les prédispositions de chacun à la psychose, les chercheurs se sont basés sur le « Oxford Liverpool Inventory of Life Experience » ou OLIFE. Ce questionnaire s'articule autour de 4 grands items :

- les expériences vécues inhabituelles
- les désordres cognitifs
- la tendance à l'introversion
- l'impulsivité

Le Peter's Delusion Inventory (PDI) a été utilisé pour déterminer le niveau de pensée illusoire. Cette étude a pu démontrer que, concernant les prédispositions à la psychose, les scores les plus élevés au questionnaire OLIFE étaient obtenus par le groupe « THC seul ». La différence la plus importante provient du 3^{ème} item portant sur l'introversion : le groupe « THC + CBD » obtient le score moins élevé en comparaison des deux autres groupes.

Concernant les phénomènes hallucinatoires, le groupe « THC » obtient des scores quasiment identiques au groupe « THC + CBD », mais bien supérieurs au groupe des « négatifs aux cannabinoïdes ».

Scores obtenus par les différents groupes au questionnaire OLIFE (86)



On peut donc évoquer le rôle protecteur que tiendrait le CBD quant au développement de symptômes psychotiques induits par le THC.

Néanmoins, de nombreux biais interviennent dans cette discussion : le premier étant que les mécanismes d'incorporation des cannabinoïdes dans les cheveux reste encore mal connu, et donc que les taux de THC et de CBD retrouvés ne correspondent pas forcément à ce qui a été consommé. De plus, quelques études ont démontré qu'il pouvait exister des faux positifs induits par l'exposition à la fumée d'autres consommateurs (2).

Cette étude permet d'ouvrir la voie à un travail de recherche concernant un éventuel rôle protecteur du CBD dans le développement d'une psychose chronique invalidante chez les consommateurs chroniques de cannabis. A cette fin, en Nouvelle-Calédonie, nous avons évalué un possible facteur de discrimination entre les consommateurs de cannabis atteints de psychoses chroniques, ceux atteints de psychose cannabinique et des sujets sains (89, 91). Il est utile de rappeler que la psychose cannabinique est caractérisée par les facteurs suivants :

- fluctuation de l'humeur
- phénomènes de déréalisation et dépersonnalisation
- hallucinations visuelles plutôt qu'auditives
- résolution de la crise par traitement neuroleptique classique
- rechute possible si nouvelle consommation

Cette étude est détaillée ci-après (91) :

Méthodes

Trois groupes de consommateurs de cannabis ont été déterminés. Un groupe était constitué de patients hospitalisés en traumatologie (14 victimes d'accidents de la voie publique (AVP) ou d'agressions, dépistées positives dans le sang par test One Step ELISA, I.D®, confirmation par CPG-SM) ; un deuxième groupe était constitué de 19 patients consommateurs bénéficiant d'un suivi spécialisé pour le traitement de troubles psychiatriques du registre psychotique (schizophrénies et délires chroniques), dépistés positifs. Un dernier groupe était constitué de 6

patients ayant présenté une psychose aiguë au décours d'une consommation de cannabis. A partir de prélèvements capillaires ou axillaires, le THC et le CBD ont été dosés par CPG-SM (LQ : 0,05 ng/mg) sur la totalité du prélèvement par une méthode validée et accréditée par le Cofrac (89). Les résultats ont ensuite été analysés statistiquement par un t-test à variances égales.

Résultats

Les concentrations capillaires moyennes de THC et de CBD des patients du 1^{er} groupe étaient respectivement de 0,52 et de 0,105 ng/mg, le rapport THC/CBD pour ces patients était de 5,81. Les concentrations capillaires moyennes de THC et de CBD des patients du 2^{ème} groupe (pathologies psychiatriques chroniques) étaient de 1,16 et de 0,119 ng/mg, le rapport THC/CBD pour ces patients était de 62,3. Alors que les concentrations capillaires moyennes de THC et de CBD des patients du 3^{ème} groupe (psychoses cannabiques aiguës) étaient de 0,11 et de 0,018 ng/mg, inférieures aux concentrations des patients des deux autres groupes ; le rapport THC/CBD pour ces patients du 3^{ème} groupe était de 5,92, similaire aux patients dits « chirurgicaux ».

Conclusions

Les dosages capillaires du THC et du CBD mettent en évidence que :

1. Les patients présentant une psychose schizophrénique sont plus grands consommateurs de cannabis que les patients consommateurs des autres groupes.
2. Dans notre étude, les patients ayant présenté un épisode de psychose cannabique – de résolution rapide sous traitement neuroleptique standard – ont la consommation la plus faible ; on peut supposer que le vécu désagréable d'une telle expérience aura ensuite freiné leur consommation.
3. Ces premiers résultats confirment ainsi qu'il est nécessaire de considérer séparément les psychoses chroniques des psychoses aiguës dans l'étude des comorbidités associées au cannabis.
4. Le rapport THC/CBD capillaire marque de façon plus importante les différences entre les groupes et pourrait constituer un outil permettant de dépister les sujets à risque de déclencher des psychoses chroniques. Ainsi, le THC/CBD capillaire des patients schizophrènes était 12 fois plus élevé que celui des patients « chirurgicaux » ; et le THC/CBD capillaire des patients ayant présenté un épisode de bouffée délirante aiguë, de bon pronostic, était similaire à celui des patients « chirurgicaux ».

E. Exposés d'informations sur la réalité du cannabis en Nouvelle-Calédonie

Des exposés ont été faits sur le Territoire afin de sensibiliser les diverses autorités civiles :

- D'abord auprès des médecins du Territoire via la revue professionnelle « *Bulletin Médical Calédonien et Polynésien* » (92) et lors d'un congrès d'alcoologie à Nouméa (93).
- Ensuite, lors de la Semaine de sensibilisation « Santé et Sécurité au Travail » à Nouméa (94, 95, 96).
- Puis, auprès des autorités civiles du Conseil Economique et Social de Nouvelle-Calédonie (97).
- Enfin, durant les « Assises de la Recherche Française dans le Pacifique en 2004 (98).

ASPECTS MEDICO-LEGAUX

Contexte local

Comme nous l'avons signalé dans le paragraphe précédent, le cannabis est extrêmement présent en Nouvelle-Calédonie et ce fait n'a pas échappé aux Autorités locales.

Le statut du Territoire est à l'origine d'un partage des compétences et en règle générale, les compétences régaliennes (Justice, Police, relations extérieures, etc...) sont attribuées à l'Etat, toutes les autres revenant au Territoire dont entre autres, la Santé Publique et les Transports. Le partage concerne aussi les lois et règlements applicables aux toxiques.

Dispositions légales

Dans le domaine de la Justice, la sanction des crimes et délits est du ressort des lois métropolitaines (Code Pénal). Comme nous l'avons écrit au chapitre « kava », l'article 222-15 du Code Pénal punit « l'administration de substances nuisibles ayant porté atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui ... ». Cet article serait donc applicable au cannabis. Mais le législateur métropolitain a souhaité que la répression de tout usage de cette plante soit plus dissuasive. L'arrêté du 22 février 1990 (5) classe le cannabis et toutes préparations en contenant comme substances stupéfiantes. Ce classement permet d'appliquer aux détenteurs et trafiquants de la plante ou de ses dérivés les sanctions prévues par la loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 concernant la répression de la consommation et du commerce des stupéfiants (emprisonnement jusqu'à 20 ans) (99). Les rigueurs de cette loi s'appliquent aux trafiquants et aux consommateurs en laissant aux magistrats la possibilité de faire un *distinguo* entre les uns et les autres (Article 40 du Code de Procédure Pénale relatif aux opportunités de poursuite) en choisissant plutôt une sanction pénale pour les uns et une mesure d'accompagnement curatif (injonction thérapeutique) pour les autres (100). Les mesures contenues dans la loi n° 70-1320 ont été rendues applicables à la Nouvelle-Calédonie (Article 4) après avis des autorités locales. Enfin, cet article 222-15 du Code Pénal est actualisé par la loi n° 2007-297 du 5 mars 2007 qui lui ajoute des dispositions de prévention notamment de la toxicomanie et des pratiques addictives (101). Les articles 81 et 82 de cette dernière loi définissent les parties applicables au Territoire de la Nouvelle-Calédonie, ce qui en limite la portée.

Par ailleurs, la conduite automobile est aussi le lieu où les effets des stupéfiants amplifient la violence routière préexistante. La loi n°2003-495 du 12 juin 2003 renforce la lutte contre la violence routière en instituant des sanctions dissuasives contre la conduite sous stupéfiants (102). Elle intègre dans le Code pénal l'article n° 221-6-1 qui porte les sanctions requérables par le Parquet à 7 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende (103). A cette loi est adjointe une ordonnance gubernatoriale (conformément au statut de la NC.) qui rend cette loi applicable à la Nouvelle-Calédonie, donc à intégrer dans le Code de la Route néo-calédonien (article 46 -1-1 de la loi).

L'ensemble de ces dispositifs permet de gérer la lutte judiciaire contre les stupéfiants dans tous ses aspects (trafics, consommations, violence routière, etc...) et d'une manière quasi-homogène dans la totalité du Territoire Français.

Les recherches de cannabis sur des consommateurs ou sur échantillons de produits de saisie se font suite aux injonctions des magistrats. Sur un individu, l'accord de celui-ci est indispensable pour la prise de sang. Si l'accord n'est pas obtenu, l'article L 232 -6 -1 du Code Pénal permet de considérer que le conducteur est passible des mêmes sanctions que celui avec un test cannabinique positif.

Problématique de cette étude

Nous avons donc sur place un phénomène de consommation importante et des moyens de lutte qui passent d'abord par la détection de la drogue selon les dispositions de la toxicologie médico-légale.

Méthodes de dosages et applications

A. Méthodes de dosage

Jusqu'à la fin des années 1970, la recherche des cannabinoïdes n'était réalisée que dans les urines. Il a fallu attendre le développement de méthodes chromatographiques plus spécifiques et plus sensibles pour que l'identification et le dosage du δ -9-THC et de ses métabolites puissent être effectués dans le sang et dans d'autres matrices biologiques comme la salive, la sueur, et les cheveux.

Le choix du ou des milieux biologiques est dépendant du contexte et de l'objectif de l'investigation (104, 105).

Dans les urines

Les urines sont le milieu de choix pour un dépistage d'une consommation de cannabis. Les techniques de dépistage reposent sur la recherche du δ -9-THC-COOH, présent en grande quantité dans les urines. La durée de détectabilité peut varier de quelques jours pour un petit consommateur, jusqu'à 2 ou 3 mois pour un gros fumeur.

Pour exemple, Musshoff et al ont étudié l'excrétion urinaire des métabolites des cannabinoïdes après dernière consommation : les échantillons d'urines ont été testés chaque jour jusqu'à ce que chaque sujet ait 10 tests négatifs (105).

Les échantillons d'urines de 86 consommateurs chroniques étaient encore positifs après 46 jours et cela a pris 77 jours pour que le seuil soit inférieur à 20 ng/mL pendant 10 jours consécutifs. Le dépistage est réalisé à l'aide de méthodes immuno-chimiques : tests unitaires rapides en une étape (immuno-chromatographie) ou bien immuno-dosages automatisés. Le seuil de positivité pour le dépistage urinaire varie de 20 à 50 ng/mL de δ -9-THC-COOH en fonction des laboratoires.

Ces méthodes sont rapides et peu coûteuses mais ont l'inconvénient de manquer de spécificité. Plusieurs circonstances peuvent entraîner des résultats erronés : prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Nifluril®), mauvaises conditions de conservation de l'échantillon...

Il est parfois nécessaire de confirmer le résultat du dépistage urinaire par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Le seuil de positivité par cette méthode a été fixé à 15 ng/mL de THC-COOH.

Le dépistage urinaire ne renseigne pas de façon fiable sur le moment de la dernière exposition au cannabis.

Au Laboratoire de biochimie du CHT de Nouméa, c'est le dosage MULTIGENT Cannabinoids® Abbott® qui est utilisé pour détecter de façon qualitative et semi-quantitative les cannabinoïdes dans l'urine. C'est un test immuno-enzymatique utilisant des anticorps monoclonaux qui détectent le principal métabolite actif du delta-9-THC dans l'urine.

La valeur seuil pour l'application qualitative est de 25 ng/mL.

Cette méthode doit être également confirmée par une autre méthode de référence qui est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (84).

Un échantillon dont la variation du taux d'absorbance est supérieure ou égale à la valeur seuil du calibrateur est considéré comme positif. Il devra être confirmé par la méthode de référence GC-MS. Un échantillon dont la variation du taux d'absorbance est inférieure à la valeur obtenue avec la valeur seuil du calibrateur est considéré comme négatif.

Dans le sang

A l'heure actuelle, à Nouméa, le dosage sanguin des stupéfiants en matière de sécurité routière n'est réalisé qu'en cas d'accident corporel ou mortel.

Le prélèvement est réalisé sur du sang veineux dans des tubes contenant du fluorure de sodium. Les échantillons doivent être conservés au frais s'ils ne sont pas analysés rapidement.

La méthode de référence dans le sang est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS) (106). Le sang analysé par GC-MS permet de différencier les principes actifs des métabolites inactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative. Elle permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,2 ng/mL pour le THC et de 0,5 ng/mL pour le THC-COOH.

Cette méthode est recommandée et validée par la Société Française de Toxicologie Analytique dans le cadre de la Sécurité Routière. C'est, à l'heure actuelle, la seule méthodologie acceptable dans tout contexte médico-légal incluant les accidents de la voie publique.

En France, pour les conducteurs impliqués dans un accident mortel, le seuil de positivité du THC a été fixé à 1 ng/mL.

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

Se pose alors le problème de l'interprétation des résultats :

➤ La Présence de THC et de THC-COOH, et éventuellement de 11-OH-THC, quelques soient les concentrations : elle indique une consommation récente et permet de dire que le sujet était sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement.

➤ La Présence de THC-COOH, absence de THC et de 11-OH-THC : ceci est en faveur d'une consommation de cannabis qui a eu lieu plusieurs heures avant le prélèvement. Lorsque les concentrations de THC-COOH sont peu élevées (< 20 ng/mL), on considère que le sujet n'était pas sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement. En cas de concentrations de THC-COOH supérieure à 40 ng/mL, on ne peut exclure que le sujet était sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement.

Enfin, une forte concentration sanguine de THC ne signifie pas que le sujet a inhalé une forte dose de cannabis, mais que ce dernier a consommé très récemment. Il n'existe pas de corrélation entre le dosage sanguin du THC et les effets de la consommation cannabique.

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 al. ont déterminé un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de THC et de THC-COOH et permettant de préciser s'il s'agit d'un usage récent ou non, avec un intervalle de confiance de 92 %. Ce modèle n'est utilisable que pour des concentrations plasmatiques de THC supérieures à 2 ng/mL.

Un autre modèle a été proposé : celui du calcul du CIF (cannabis influence factor), ou facteur d'influence au cannabis, à partir des concentrations molaires de THC, de 11-OH-THC, et de THC-COOH. Son application est toutefois limitée à une fenêtre de 30 à 90 minutes entre l'infraction et le prélèvement sanguin.

A partir d'une enquête menée sur le terrain concernant des sujets ayant consommé uniquement du cannabis et pour lesquels des erreurs de conduite ou des comportements inappropriés ont été relevés, les auteurs de ce modèle indiquent qu'un CIF supérieur ou égal à dix est révélateur d'une diminution certaine de la capacité à conduire due à la consommation de cannabis. Toujours selon les mêmes auteurs, un CIF de dix serait comparable en termes d'effets sur la conduite automobile à une alcoolémie de 1,10 g/L (104).

Il s'agit malgré tout de méthodes très longues réservées à des laboratoires spécialisés.

Dans notre étude, un test Cannabis One Step ELISA International Diagnostic® a été utilisé pour détecter la présence de cannabinoïdes.

Ce test est un dosage immunologique en phase solide permettant de détecter la présence de stupéfiants dans les matrices biologiques humaines.

Pour chaque test positif, un test de confirmation par méthode chromatographique sera nécessaire.

Dans les cheveux

Le THC et le THC-COOH peuvent également être détectés dans le cheveu (106, 107). L'analyse des cheveux met en évidence une consommation chronique ou répétée. Elle peut dépister une consommation de cannabis, alors que ses principaux métabolites ont disparu du sang et de l'urine. Quelques mèches de cheveux sont prélevées près de la racine au niveau du vertex postérieur (une mèche représente une centaine de cheveux). La conservation se fait à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois. En réalisant des analyses de segments de la racine vers la pointe, il est donc possible de caractériser le profil de consommation et d'établir un calendrier d'exposition.

Les concentrations en THC sont de l'ordre de quelques pg/mg de cheveux, ce qui impose l'utilisation de techniques chromatographiques très performantes (GC-MS).

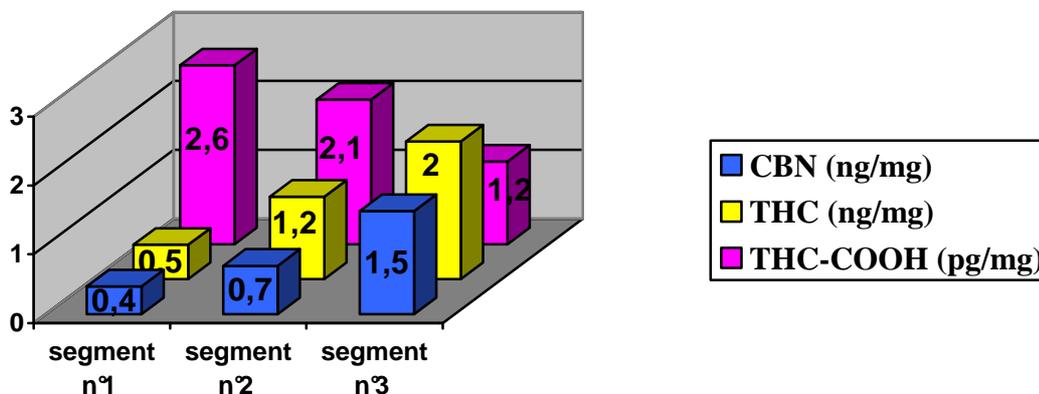
Dans certaines circonstances, il peut être utile de mesurer le métabolite du THC, le THC-COOH, preuve unique du passage du THC par voie générale.

Le seuil de positivité est de 1 pg/mg pour le THC, et de 0,1 pg/mg pour le THC-COOH. Les concentrations de THC et de THC-COOH retrouvées sont relativement bien corrélées entre elles.

Les principaux constituants du cannabis vont voir leur concentration augmenter de la partie proximale à la partie distale du cheveu : une analyse réalisée sur un cheveu long de 70 cm et coupé en 14 morceaux de 5 cm chacun a pu montrer une augmentation des concentrations de THC, CBN et CBD du premier au troisième segment, puis une décroissance jusqu'au onzième segment (excepté dans le cas du CBN) (108, 109).

Dans la majorité des études, les concentrations de THC-COOH diminuent de la partie proximale à la partie distale, alors que les concentrations de THC et de CBN augmentent.

Concentrations moyennes de THC, CBN et THC-COOH dans les segments de cheveux analysés d'après Uhl M. et Scheufler F. (109)



Une étude récente s'est attachée à doser le THC et le THC-COOH dans les cheveux de 38 consommateurs réguliers de cannabis. Les cheveux ont été prélevés avant et après administration de deux cigarettes contenant 2,7 % de THC, et ont été analysés par technique ELISA® et GC-MS.

L'usage de cannabis a été retrouvé chez 85 % des usagers quotidiens et seulement chez 57 % des fumeurs occasionnels (107).

L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux permet d'établir la chronicité et le niveau (faible, moyen, important) de consommation, ce qui n'est pas possible par l'analyse urinaire.

En 1996, Kauert et Rohrich ont démontré qu'il existait une corrélation entre la concentration de THC dans les cheveux, et les habitudes de consommation de cannabis (110).

Deux groupes ont pu être identifiés :

- concentration de THC comprise entre 0,1 ng/mg et 1ng/mg : utilisateur hebdomadaire
- concentration de THC supérieure à 1 ng/mg : utilisateur pluri- quotidien.

Habituellement, les concentrations de cannabinoïdes retrouvées dans les parties les plus proximales des cheveux sont les suivantes (90) :

- de 0,03 à 3 ng/mg pour le CBD
- de 0,01 à 1,07 ng/mg pour le CBN
- de 0,1 à 0,29 ng/mg pour le THC, mais pouvant varier de 0,009 à 16,7 ng/mg.

Les concentrations médianes retrouvées dans un large échantillon de cheveux sont de 0,084 ng/mg pour le THC et 0,052 ng/mg pour le CBD (110).

Les concentrations maximales retrouvées dans une autre étude sont de 18,37 ng/mg de THC, 6,42 ng/mg de CBN et 19,43 ng/mg de CBD (111).

En matière de sécurité routière, l'Allemagne et l'Italie utilisent depuis plusieurs années le cheveu pour faire la distinction entre les consommateurs de stupéfiants et les sujets sevrés (112).

L'abstinence est mieux définie par cette approche que par un suivi dans les urines. L'analyse des cheveux présente donc de nombreux avantages en médecine légale ou en médecine du travail en cas de litiges concernant les résultats des analyses urinaires, en médecine du trafic routier pour démontrer l'abstinence d'un sujet et dans la lutte contre le dopage. Il est également possible de rechercher les cannabinoïdes dans les cheveux des nouveau-nés de mères consommatrices.

Les résultats doivent cependant être interprétés avec beaucoup de précautions : l'incorporation du cannabis dans les cheveux est variable selon les individus (groupe ethnique, pigmentation) et certains cosmétiques (colorant, décolorant) influent sur le résultat.

Les cheveux peuvent également être contaminés par une exposition passive à la fumée de cannabis. C'est pour cette raison que des étapes de décontamination sont prévues avant toute analyse.

Dans la salive

Ce type de prélèvement est non invasif et facilement réalisable. Depuis juillet 2008, le test salivaire est réalisable sur injonction des autorités en cas d'Accident sur la Voie Publique (AVP) corporel (99).

Les cannabinoïdes ne sont pas ou peu excrétés dans la salive, mais l'inhalation de la fumée conduit à une contamination durable de la cavité buccale qui peut être utilisée pendant une période de six à neuf heures si l'on utilise un test suffisamment sensible.

On effectue le dépistage par immunoanalyse et la confirmation d'un résultat positif se fait par GC-MS. C'est le THC qui est ici mis en évidence.

Les seuils proposés par l'agence américaine SAMHSA (substance abuse and mental health service administration) pour les contrôles en milieu professionnel sont respectivement de 4 ng/mL et 2 ng/mL de salive pour le dépistage et la confirmation.

Dans la sueur

Elle constitue un très mauvais milieu d'investigation, car elle est exposée à une contamination environnementale, et parce que la présence de δ -9-THC dans la sueur ne reflète pas obligatoirement un usage récent.

Il n'existe à ce jour aucun dispositif fiable adapté au dépistage rapide du δ -9-THC dans la sueur.

Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence du cannabis (2)

Milieu	Cannabinoïdes majoritaires	Délai maximum de détection	Domaine de l'intérêt	Méthodologies disponibles
Urines	THC-COOH	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 21 jours, voire +	Dépistage d'une consommation	Nombreux tests rapides
Salive	THC	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente	quelques tests rapides, nombreux faux négatifs
Sueur	THC	Très variable	Peu d'intérêt	Pas de test rapide
Cheveux	THC	6 mois	Révélation et suivi d'un usage régulier	GC-MS
Sang	THC 11-OH-THC THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dosage	GC-MS

Cas médico-légaux en Nouvelle-Calédonie (113)

Méthodes de dosage

Comme nous l'avons écrit dans le chapitre « recherches », à Nouméa, le dosage sanguin des stupéfiants en matière de sécurité routière n'est réalisé qu'en cas de positivité du test urinaire ou plus souvent si le recueil d'urines s'avère impossible. Dans l'urine, c'est le dosage MULTIGENT Cannabinoïdes® Abbott® qui est utilisé au Laboratoire pour détecter de façon qualitative et semi-quantitative les cannabinoïdes. Dans le sang, la méthode de référence valide sur le plan médico-légal est l'extraction liquide, la chromatographie en phase gazeuse suivie d'une détection par spectrométrie de masse (GC-MS).

B. Méthode de prospection

Les saisies de plants de cannabis par les services de Gendarmerie, de Police et de Douanes sont de plus en plus nombreuses sur le Territoire. Depuis 2006, toute saisie de cannabis fait l'objet d'un prélèvement d'une sommité florale et est adressée au Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial. Leur analyse permet de dresser une cartographie des sites de culture de cannabis en fonction de leur taux de THC, mais aussi de CBD et de CBN, et pourrait permettre, *in fine*, d'identifier la zone exacte de provenance des saisies.



Arrachage de pieds de cannabis avant leur destruction, Côte Est de la NC (Photo : Gendarmerie Nationale)



Découvertes de cannabis, Côte Est et Chaîne Centrale de la NC (Photos : Gendarmerie Nationale)



Mise sous scellés des échantillons de sommités florales (Photo : Y Barguil)



Sommité florale (G X 5)(Photo : Y Barguil)

C. Analyse de cas

Accidentés de la voie publique (données du Laboratoire)

Une enquête rétrospective a été réalisée en Nouvelle-Calédonie sur l'ensemble des AVP survenus sur les années 2007, 2008 et 2009 (2, 13).

Rappelons qu'en application d'une disposition de l'Union Européenne, la France a promulgué le 18 juin 1999 une loi dite « loi Gayssot » visant à rechercher la présence de stupéfiants chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière. La mise en œuvre a été effective au 1^{er} octobre 2001 (114).

Ainsi, sur le sol néo-calédonien, tout comme en Métropole, chaque personne impliquée dans un AVP mortel ou avec dommages corporels est soumise à un dosage de son alcoolémie et à un dépistage de la consommation de stupéfiants.

Mais à la différence de la Métropole où le dosage sanguin des stupéfiants n'est réalisé qu'en cas de positivité du test de dépistage urinaire, le dépistage urinaire n'est qu'exceptionnellement réalisé sur le Territoire : pour les AVP, c'est directement un dépistage sanguin par méthode immunochimique One Step ELISA® qui est effectué, confirmé ensuite par GC-MS. Les prélèvements sont systématiquement réalisés chez chaque victime d'AVP grave ou mortel, parfois même simplement lors de conduite en l'état d'ivresse.

Le Territoire est subdivisé en deux parties : la zone « police », qui peut opérer sur l'ensemble du Territoire, mais avec Nouméa en zone de prédilection ; la population de cette zone est estimée à environ 100 000 habitants. Un contrôle de l'alcoolémie est pratiqué chez chaque individu impliqué dans un AVP. La recherche de cannabinoïdes sanguin par méthode One Step ELISA® (seuil de détection = 5 ng/mL) et d'autres stupéfiants ou toxiques par méthode de chromatographie liquide haute performance est réalisée en cas d'AVP grave ou mortel.

La zone « gendarmerie » couvre le reste du Territoire, c'est-à-dire la périphérie de Nouméa et la zone « brousse » ; la population de cette zone est estimée à environ 150 000 habitants. La recherche de consommation cannabique est pratiquée en même temps que le dosage de l'alcoolémie chez toute personne impliquée dans un AVP grave ou mortel. Les autres stupéfiants ne sont que très rarement recherchés.

Concernant l'année 2007, 277 personnes ont été impliquées dans des AVP graves ou mortels. Les échantillons sanguins ont été envoyés au Laboratoire de Biochimie du CHT de Nouméa pour dosage quantitatif de l'alcoolémie, et dosage qualitatif des cannabinoïdes. 127 d'entre elles, toutes zones confondues, ont uniquement été contrôlées positives pour l'alcoolémie. Elles n'ont pas été testées pour la consommation de cannabis.

- *En zone gendarmerie*, c'est-à-dire en dehors du Grand Nouméa, chaque personne impliquée dans un AVP avec dommage corporel important ou mortel doit subir un dosage de son alcoolémie et un dépistage de sa consommation cannabique éventuelle.

86 personnes ont été contrôlées en zone gendarmerie en 2007. 36 étaient positives au cannabis, et 26 d'entre elles avaient une double consommation alcoolique et cannabique. 10 avaient exclusivement consommé du cannabis.

En comparaison, 30 d'entre elles n'avaient uniquement consommé que de l'alcool.

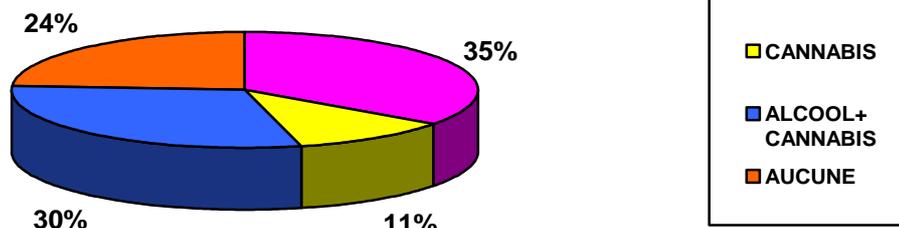
Ainsi, 11% des personnes impliquées dans les AVP mortels ou corporels graves en zone gendarmerie sont sous l'emprise cannabique, 35 % sous l'emprise de l'alcool, 30 % sous l'emprise des deux.

- *En zone police*, c'est-à-dire concernant Nouméa, 60 personnes ont été testées.

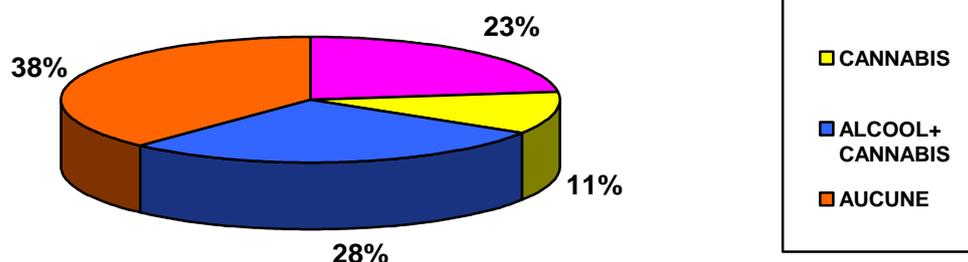
7 étaient positives au cannabis seul, soit 11 % ; 14 étaient uniquement alcoolisées, soit 23 % ; et 17 avaient consommé les deux, soit 28 %.

A noter qu'un dosage d'autres stupéfiants est demandé de façon systématique en zone police : 5 personnes ont été contrôlées positives au kava, dont 2 positives à la fois au cannabis et au kava.

Substances impliquées dans les AVP corporel ou mortel en 2007 en zone gendarmerie



Substances impliquées dans les AVP corporel ou mortel en 2007 en zone police



En conclusion pour l'année 2007, 76 % des personnes impliquées dans un AVP corporel ou mortel en « brousse » sont sous l'emprise d'un toxique, et 41 % ont consommé du cannabis.

Concernant Nouméa, le pourcentage de personnes impliquées dans un AVP et sous l'emprise de toxiques est légèrement plus faible puisque 62 % des personnes contrôlées sont sous l'emprise d'un toxique, dont 39 % sont sous l'emprise du cannabis.

Pour l'année 2008, on dénombre 262 personnes impliquées dans des AVP corporel ou mortel entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2008.

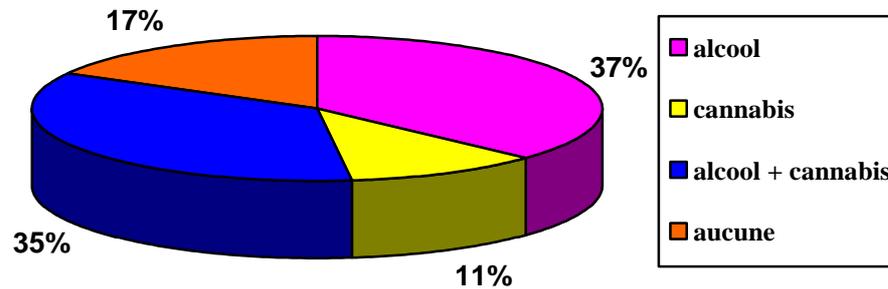
120 personnes sont positives au dosage d'alcoolémie, toutes zones confondues.

- *En zone gendarmerie*, sur 93 échantillons, 9 sont positifs au cannabis uniquement, soit 11 %. 30 ont consommé uniquement de l'alcool, soit 37 % et 33 ont une double consommation, soit 35 %.

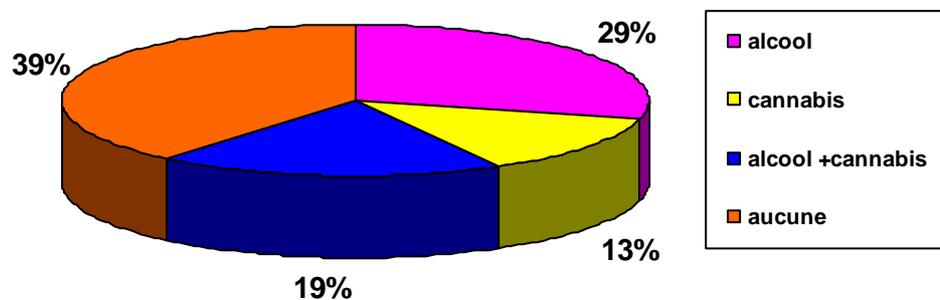
- *En zone police*, sur 57 échantillons, 7 sont positifs au cannabis, soit 13 % ; 16 sont positifs à l'alcool, soit 29 % ; et 11 ont une double consommation, soit 19 %.

Sur l'ensemble des personnes testées, une avait consommé du kava, 2 avaient une double consommation alcool + kava, 1 était positive au kava et au cannabis, et enfin, 1 avait une triple consommation alcool + kava + cannabis.

Substances impliquées dans les AVP corporels ou mortels en zone gendarmerie en 2008



Substances impliquées dans les AVP corporels ou mortels en zone police en 2008



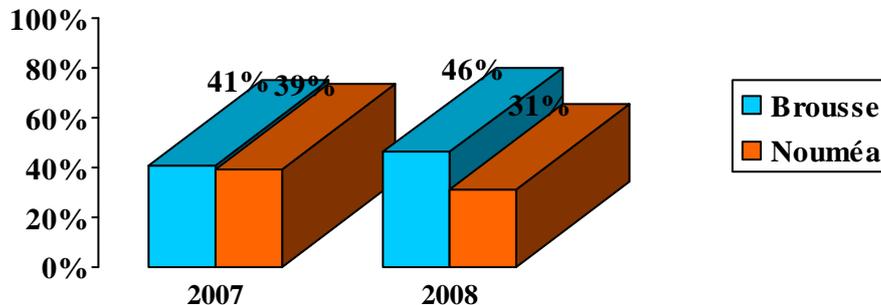
Ainsi en 2008, 83 % des personnes impliquées en brousse sont sous l'emprise d'un toxique, et 46 % ont consommé du cannabis.

Pour Nouméa, 61 % sont sous l'emprise d'un toxique, et 31 % ont consommé du cannabis.

Sur l'ensemble des personnes testées sur ces deux années, il n'existe qu'une faible différence entre la zone « brousse » ou gendarmerie et la zone « urbaine », ou zone police quant aux habitudes de consommation.

La zone « brousse » est un peu plus exposée à la consommation cannabique. Ceci peut s'expliquer par le fait que le cannabis y est plus accessible et plus facilement cultivé.

Part des personnes impliquées dans un AVP corporel ou mortel sous l'emprise de cannabis



On peut remarquer que, quelle que soit la zone où les prélèvements ont été effectués, la part des personnes consommant exclusivement du cannabis est toujours plus faible comparée au pourcentage de personnes ayant une double consommation.

On peut également calculer que les personnes consommatrices de cannabis ont plutôt tendance à avoir une co-consommation d'alcool, alors que sur l'ensemble des personnes ayant une alcoolémie positive, la consommation cannabique est moins fréquente. A titre d'exemple, en 2008 en zone police, parmi les 32 personnes positives à la recherche de cannabinoïdes, 60 % présentaient un taux d'alcoolémie supérieur aux normes. Parmi les 58 personnes ayant une alcoolémie positive, 32 % étaient positives à la recherche de cannabinoïdes.

Il peut aussi être intéressant d'étudier chez les doubles consommateurs (alcool et cannabis) le taux d'alcoolémie.

En 2007, en zone gendarmerie, 26 personnes impliquées dans un accident grave ou mortel avaient une double consommation.

- 2 n'ont pas eu de dosage sanguin de leur alcoolémie (dosage éthylométrique)
- 5 avaient un taux d'alcoolémie inférieur à 1 g/L, soit 19 %
- 7 ont été contrôlées entre 1 et 1,5 g/L
- 3 entre 1,5 et 2 g/L
- 9 au dessus de 2 g/L dont 2 supérieurs à 3 g/L, soit 34 %
- Si l'on compare aux 30 personnes contrôlées uniquement positives à l'alcool :
- 4 ont un taux inférieur à 1 g/L, soit 13 %
- 14 ont une alcoolémie supérieure à 2 g/L, soit 46 %.

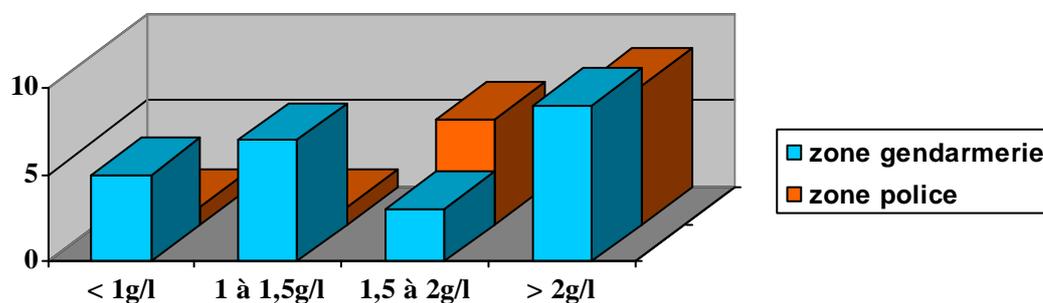
En zone police, 17 étaient contrôlées positives à la fois à l'alcool et aux cannabinoïdes.

- 1 personne n'a pas eu de dosage de son alcoolémie (dosage éthylométrique)
- 1 seule personne avait un taux d'alcoolémie inférieur à 1g/L
- 1 personne entre 1 et 1,5 g/L
- 6 personnes entre 1,5 et 2 g/L
- 8 supérieurs à 2 g/L dont 2 supérieurs à 3 g/L, soit 47 %.

Chez les consommateurs d'alcool uniquement (14 contrôlés) :

- Aucune personne contrôlée à moins d'1 g/L d'alcoolémie
- 7 ayant un taux supérieur à 2 g/L, soit 50 %

Taux d'alcoolémie relevés chez les consommateurs de cannabis en 2007



Pour l'année 2007, on peut estimer que la consommation de cannabis n'influe pas de manière négative sur la quantité d'alcool consommé. En effet, la majorité des personnes impliquées dans un AVP grave ou mortel, et ayant consommé du cannabis, présente dans 39 % des cas pour la zone gendarmerie, et dans 47 % des cas pour la zone police, un taux d'alcoolémie supérieur à 2 g/L.

Si l'on compare aux personnes n'ayant consommé que de l'alcool, on retrouve approximativement les mêmes résultats : 46 % des personnes impliquées dans un AVP avaient un taux d'alcoolémie supérieur à 2 g/L pour la zone gendarmerie ; et 50 % pour la zone police.

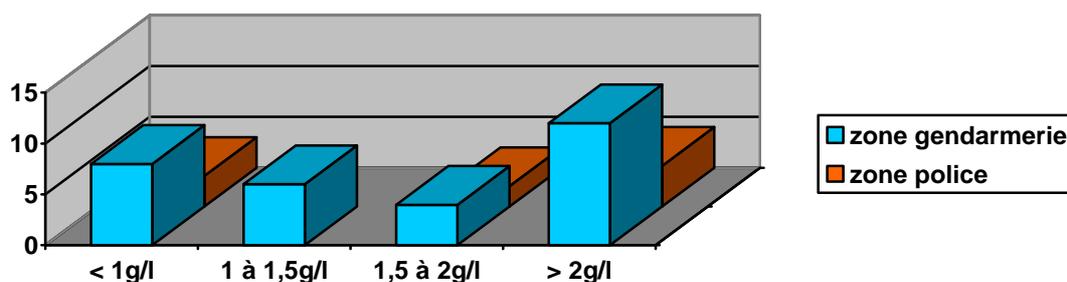
En 2008, en zone gendarmerie, 32 personnes impliquées dans un accident grave ou mortel avaient une double consommation.

- 2 personnes ont été contrôlées positives dans l'air expiré
- 8 avaient un taux d'alcoolémie inférieur à 1 g/L
- 6 entre 1 g/L et 1,5 g/L
- 4 entre 1,5 et 2 g/L
- 12 au dessus de 2g/L dont 4 supérieurs à 3 g/L, soit 45 %

En zone police, 11 montraient une polyconsommation.

- 2 positives dans l'air expiré
- 3 personnes avaient un taux d'alcoolémie inférieur à 1 g/L
- 2 entre 1 et 2 g/L
- 4 supérieurs à 2 g/L (soit 44 %) dont 1 supérieur à 3 g/L et positif aux kavalactones.

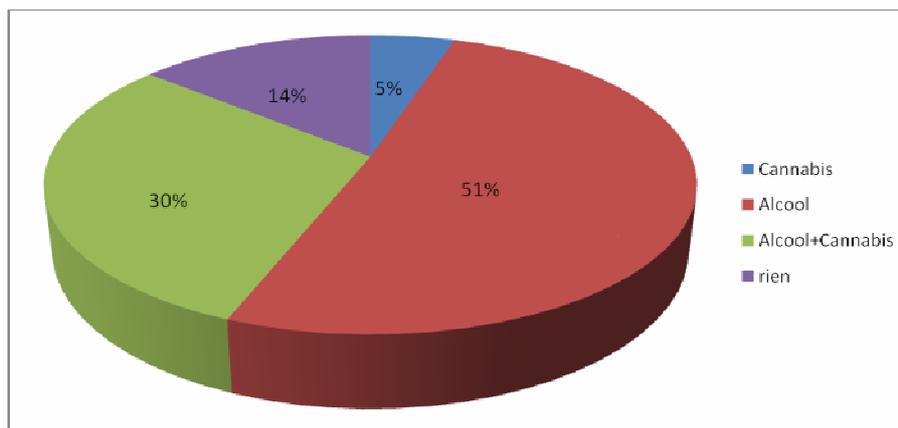
Taux d'alcoolémie relevé chez les personnes ayant consommé du cannabis en 2008



Pour cette année 2008 également, nous pouvons dire que la consommation de cannabis ne freine pas la consommation alcoolique. Les taux d'alcoolémie retrouvés sont majoritairement supérieurs à 2 g/L. Le fait de consommer du cannabis ne semble donc pas inciter les usagers à ne pas consommer d'alcool, et elle ne semble pas non plus entraîner une diminution des quantités consommées.

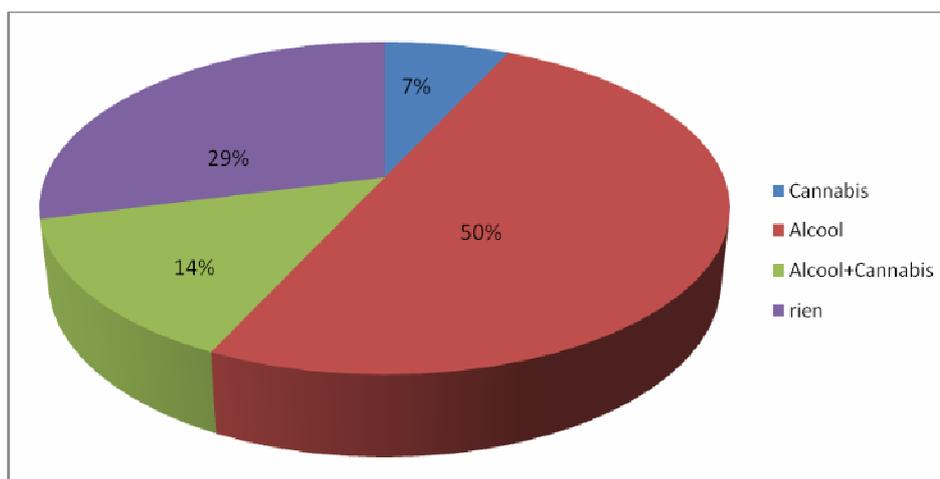
Enfin 101 personnes ont été contrôlées en 2009.

Substances impliquées dans les AVP corporels ou mortels en zone gendarmerie en 2009



En zone gendarmerie, sur 73 échantillons, 4 échantillons - soit 5 % - étaient positifs au cannabis uniquement ; 37 étaient positifs à l'alcool seul, soit 51 % ; et 22 étaient positifs aux deux produits, soit 30 %.

Substances impliquées dans les AVP corporels ou mortels en zone police en 2009

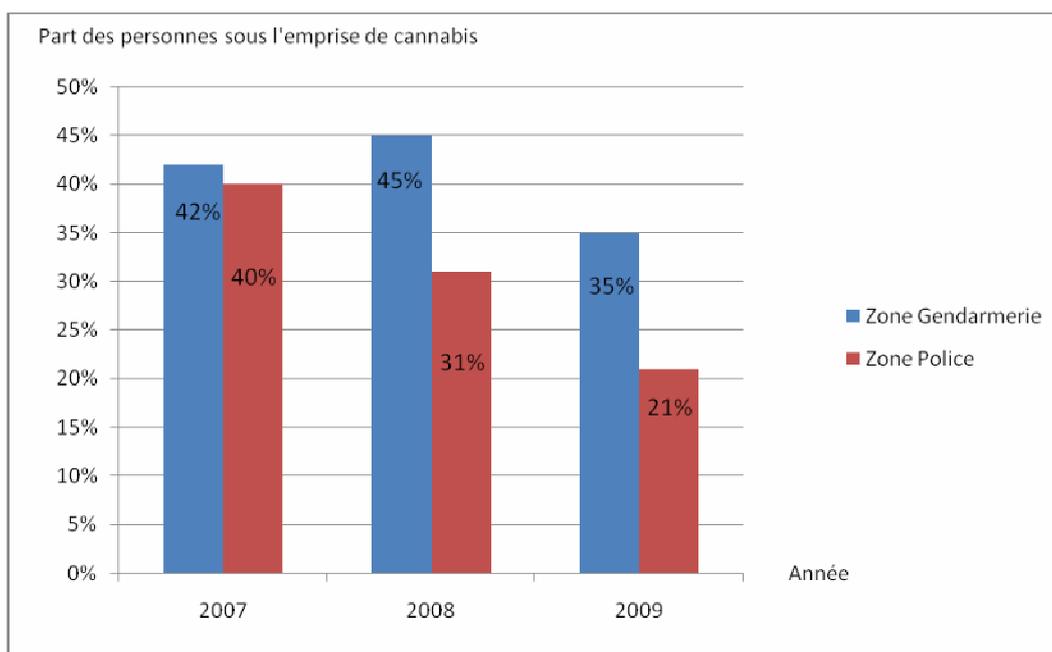


En zone Police, 2 personnes étaient positives uniquement au cannabis, soit 7 %, 14 étaient positives uniquement à l'alcool, soit 50 %, et 4 étaient positives à l'alcool et au cannabis soit 14 %.

En zone police, 71 % des personnes contrôlées étaient sous l'emprise d'un toxique et 21 % avaient consommé du cannabis.

En 2009, en zone Gendarmerie 86 %, soit plus des 4/5 des personnes contrôlées, étaient sous l'emprise d'un toxique, et 35 % - soit plus d'un tiers - avaient consommé du cannabis.

Personnes sous l'emprise de cannabis au cours d'un AVP corporel ou mortel en 2007, 2008 et 2009



Ces chiffres montrent une diminution de la part des personnes impliquées dans un AVP corporel ou mortel ces dernières années.

La répression routière ainsi qu'une prise de conscience de la dangerosité de la conduite automobile sous l'influence de l'alcool ou du cannabis pourraient être à l'origine de cette diminution.

En « brousse », la part de personnes sous l'emprise de toxiques et notamment de cannabis est plus importante qu'à Nouméa. Ceci peut s'expliquer par le fait que le cannabis y est plus cultivé et donc plus accessible.

L'alcool et le cannabis, bien souvent associés à une vitesse excessive, sont responsables de la plupart des AVP corporels ou mortels de ces dernières années. Au cours de ces trois années, près de deux tiers (74 %) des personnes impliquées, étaient en effet sous l'emprise d'un toxique, et près de 40 % d'entre elles avaient consommé du cannabis.

Tous les trois ans, la DITTT (Direction des infrastructures de la topographie et des transports terrestres) publie un rapport statistique sur les accidents mortels survenus en Nouvelle-Calédonie. Ce bilan a été réalisé par l'observatoire de la sécurité routière à partir de l'analyse de 154 accidents mortels survenus en 2005, 2006, et 2007.

Il en ressort que de façon générale, les accidents surviennent pour plus des deux tiers le week-end.

Pour les trois-quarts, les usagers impliqués sont de sexe masculin et ont majoritairement entre 15 et 34 ans.

Le taux d'alcoolémie du responsable présumé est supérieur au taux légal dans plus de 60 % des cas d'accident mortel.

Ce rapport n'estime pas le nombre de victimes sous l'emprise du cannabis ; néanmoins, il montre l'importance des accidents qui surviennent le week-end en période de fête, où la population locale a tendance à la polyconsommation massive.

Une étude réalisée par l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) entre 2001 et 2003 s'est penchée sur les risques de survenue d'accidents mortels chez les personnes sous l'emprise de stupéfiants (115).

Entre octobre 2001 et septembre 2003, chaque conducteur impliqué dans un accident mortel était soumis à un test de dépistage urinaire. En cas d'impossibilité ou de dépistage positif, un prélèvement sanguin était effectué en vue de la recherche de stupéfiants (cannabis, opiacés, cocaïne et amphétamines).

La mise en œuvre de ce dispositif a permis de réunir 10748 conducteurs impliqués dans 7458 accidents mortels.

Parmi ces conducteurs, 751 (soit 7 % au total) étaient positifs au cannabis, et parmi eux, 301 présentaient une alcoolémie supérieure au taux légal.

Cette étude a démontré que le risque d'être impliqué dans un accident mortel de la circulation était 1,8 fois plus élevé chez les personnes sous l'emprise du cannabis.

Les effets de l'alcool et du cannabis se cumulent : le risque d'être responsable d'un accident mortel chez les conducteurs à la fois positifs au cannabis et à l'alcool est environs 14 fois plus élevé. Comparativement, le risque lié à l'alcool seul est de 8,5.

En outre, l'étude a permis de mettre en évidence que le risque augmente avec la concentration sanguine de THC : le risque d'être responsable d'un accident passe de 1,6 si le conducteur se situe sous le niveau de 1ng/mL, à 2,1 s'il se situe au dessus de 5 ng/mL.

Enfin, cette étude fait apparaître que, même s'il n'est pas responsable, le risque de décès d'un conducteur est augmenté par sa positivité au cannabis.

La fin d'année 2008 a été particulièrement chargée en accidents corporels de la circulation. Afin d'illustrer l'intérêt des dosages sanguins de toxiques et plus particulièrement du cannabis lors de tout AVP, nous avons choisi quelques cas survenus en cette fin d'année. La recherche des cannabinoïdes sanguins a été réalisée par méthode One Step ELISA®, pouvant détecter du THC-COOH jusqu'à 72h après la prise de cannabis. De plus, afin d'objectiver les habitudes de consommation de ces conducteurs impliqués dans l'AVP, une analyse capillaire a aussi été réalisée à titre scientifique, avec l'accord du sujet.

➤ Conducteur de 28 ans réalisant un dépassement sur un pont et entrant en collision avec 3 véhicules. Celui-ci a une alcoolémie de 0,96 g/L et est positif aux cannabinoïdes sanguins (vérifié par GC-MS), signant donc une prise récente de cannabis au moment de l'accident. Des prélèvements de cheveux ont été réalisés et retrouvent les résultats suivants : THC = 1,40 ng/mg, CBD = 0,14 ng/mg et CBN = 0,25 ng/mg.

➤ Conducteur de 20 ans victime d'un AVP dans un col. C'est le seul véhicule mis en cause, les victimes sont au nombre de 5 (le conducteur et 4 passagers). Le jeune conducteur présentait une alcoolémie à 1,08 g/L, et était positif aux cannabinoïdes urinaires (+) et sanguins (+++). Ceci pouvant signifier également une prise récente de cannabis.

➤ A l'analyse des cheveux du conducteur, les résultats sont les suivants : THC = 0,47 ng/mg, CBD = 0,13 ng/mg et CBN = 0,16 ng/mg. Les cheveux des victimes ont également été analysés : deux d'entre elles étaient négatives pour la recherche de cannabinoïdes dans les cheveux. Pour les deux autres victimes : THC = 0,35 ng/mg et 0,23 ng/mg ; CBD = 0,15 ng/mg et 0,16 ng/mg et CBN = 0,12 ng/mg et 0,10 ng/mg.

Que pouvons-nous dire de ces résultats ?

Si l'on compare les valeurs des concentrations de cannabinoïdes retrouvées ici dans les cheveux aux valeurs habituellement retrouvées (cf. Analyse des matrices kératinisées), on constate que les concentrations sont supérieures aux concentrations communément retrouvées dans les études européennes ou américaines.

Ceci pourrait être en faveur d'une consommation plus régulière ou plus importante de cannabis. Depuis plusieurs années, les autorités coutumières s'opposent, dans certaines régions, à la vente d'alcool pendant les week-ends. L'effet pervers possible de cette décision pourrait être la consommation d'une quantité accrue de cannabis. La conséquence en est une élévation des AVP et des violences, essentiellement chez les jeunes, chez qui les anciens n'ont que peu de prise.

Analyses multiélémentaires et des principaux cannabinoïdes de saisies (113)

Nous avons tenté de réaliser un profilage du cannabis lors d'une série de saisies qui a permis d'aider à résoudre une affaire de trafic de stupéfiants. Ce dossier concernait les saisies d'échantillons de cannabis sur le suspect, à son domicile et sur le terrain supposé des cultures. Utilisant cette série, des déterminations par analyses conjointes des teneurs en divers cannabinoïdes (THC, CBD et CBN) d'une part, et des teneurs en éléments traces (Ni, Cr, Mn, Ba, etc...) d'autre part, ont été effectuées.

Pour cette dernière détermination, nous avons utilisé la spectrométrie de masse des ions de ces éléments minéraux grâce à un plasma ioniseur induit par haute fréquence (ICP-MS, Série X7[®] Thermo[®]). 25 mg de feuille de cannabis étaient minéralisés dans 250 µL d'acide nitrique à 70°C. Le minéralisat était ensuite dilué au 1/40 par mélange spécifique (rhodium 1 µg/L – étalon interne -, Or 200 µg/L, 1 % Ac. nitrique 1 %, 0,01 % Triton X-100). Les limites de quantification (LQ) étaient déterminées par 10 mesures le même jour avec un coefficient de variation CV < 20 %, les limites de détection (LD) étaient estimées comme étant 2 à 3 fois inférieures à la LQ. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-après.

Elément	04/AB µg/g	07/AB	06/AB	01/AB	02/AB
Lithium	0,77	0,55	0	0	0
Béryllium	0	0	0	0	0
Bore	91,7	63,7	32,6	167	50
Aluminium	343	343	38,3	33,8	13,6
Vanadium	1,79	1,42	0	0	0
Chrome	6,71	5,14	0	2,41	0
Manganèse	79	46,1	53,4	30,3	47,7
Cobalt	2,31	1,73	0,26	1,4	0,51
Nickel	21,5	18,5	2,74	18,1	16,6
Cuivre	14,2	13,7	13	13,1	14
Zinc	49,2	48,4	43,1	33	54,4
Gallium	4,2	4,53	3,09	7,78	3,03
Germanium	0,083	0,066	0,027	0,052	0,036
Arsenic	0	0	0	0	0
Sélénium	0	0	0	0	0
Rubidium	1,83	6,13	1,81	6,25	8,24
Strontium	205	157	136	248	80,5
Molybdène	1,59	0	1,2	0	0
Palladium	0	0	0	0	0

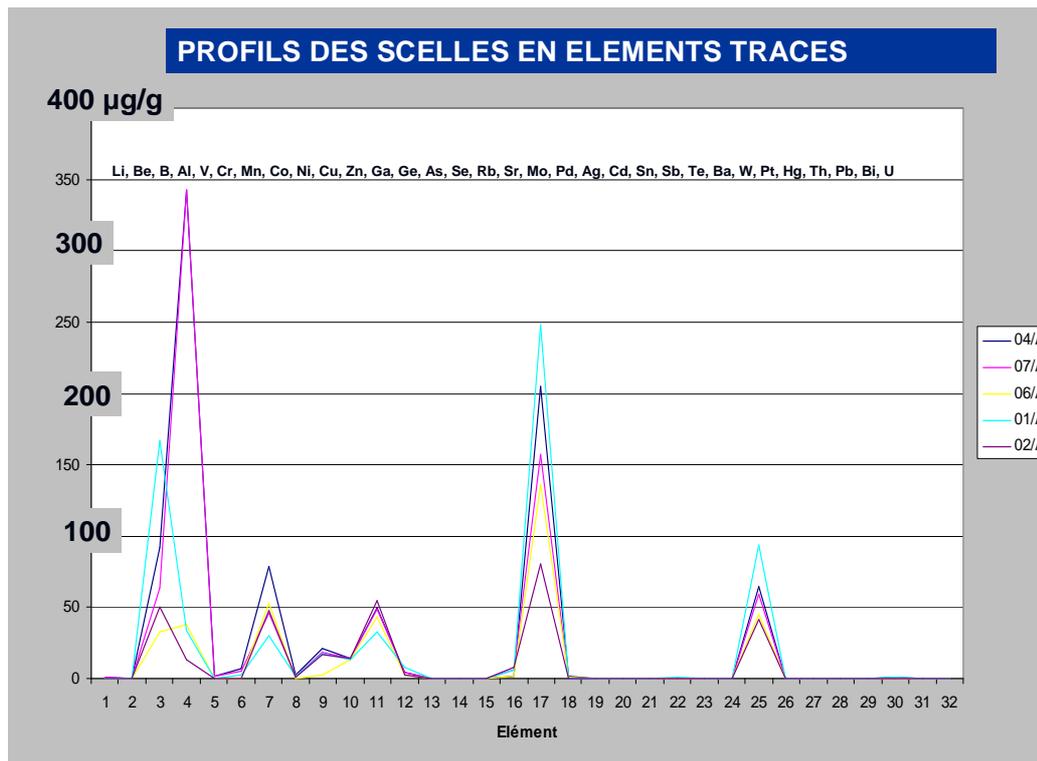
Elément	04/AB µg/g	07/AB	06/AB	01/AB	02/AB
Argent	0	0	0	0	0
Cadmium	0	0	0	0	0
Etain	0	0	0	0,45	0
Antimoine	0	0	0	0	0
Tellure	0	0	0	0	0
Baryum	64,3	58,9	44,6	93,6	41,6
Tungstène	0	0	0	0	0
Platine	0	0	0	0	0
Mercure	0	0	0	0	0
Thallium	0	0	0	0	0
Plomb	0,56	0,36	0	1,08	0
Bismuth	0	0	0	0	0
Uranium	0	0	0	0	0

concentrations de 32 éléments traces

La Nouvelle-Calédonie est constituée de différents types de sols se caractérisant par leur composition en éléments métalliques tels que Ni, Co, Cr, Mn, Zn, etc... (plateaux coralliens, savane, sols ultramafiques). Les affleurements de roches ultramafiques occupent le tiers de la surface de la NC, soit environ 5500 km² et sont caractérisés par l'infertilité des sols qu'ils engendrent et le particularisme de leur végétation qui est constituée de forêts denses et de formations basses plus ou moins ouvertes appelées « maquis des terrains miniers » (116) (Annexe 1). C'est la région où se situait la plantation. Afin de mieux visualiser les résultats, des profils sont réalisés



« Maquis minier », Chaîne Centrale de la NC (Monts Dzumac) (Photo : LNC)



Profils multiélémentaires (32 éléments traces) des 5 scellés

Cette étude a permis d'étayer l'hypothèse selon laquelle les échantillons de cultures étaient bien apparentés avec celui saisi sur le suspect et que ce dernier était bien à l'origine d'une production et d'un trafic illicites.

Ces méthodes de détermination des trois cannabinoïdes et des éléments traces particuliers à la Nouvelle-Calédonie sont susceptibles de permettre de définir un « profilage » du cannabis saisi afin d'aider les autorités à lutter contre le trafic de ce stupéfiant en déterminant le lieu de production (113,117).

CONCLUSIONS DU CHAPITRE CANNABIS

Nous savons par les études de Jaffré (116) (Annexe 1) que les végétaux sont en relation chimique avec le sol et le sous-sol. Or les gisements métallifères du Territoire sont bien caractéristiques de certaines zones (Sud nickelifère, zones riches en chrome ou en manganèse, etc...). Chaque espèce végétale s'adapte au sol d'une manière particulière. Certaines espèces laissent librement passer les métaux dans leurs tissus, d'autres vont s'opposer à la diffusion de métaux toxiques, tandis que certaines vont, au contraire, concentrer un métal toxique dans leurs tissus et vont pouvoir ainsi servir de bioindicateur.

Pour les sommités florales de cannabis, une expérimentation demandait à être tentée. Des analyses de traces métalliques ont permis de déterminer des types particuliers d'échantillons.

- Un groupe avec des teneurs sensibles en nickel et en second de cobalt ;
- Un groupe avec des teneurs marquées en chrome, nickel et cobalt ;
- Un groupe avec des teneurs marquées en manganèse.

D'une part, cette typologie est à relier avec une carte des gisements miniers de Nouvelle-Calédonie (118) où des zones correspondant à ces définitions existent. On peut donc imaginer de faire des recherches pour confirmer ces premiers résultats avec des saisies de cannabis faites sur le terrain. Il pourrait ensuite être envisagé de pouvoir prédire l'origine d'un échantillon d'herbe de cannabis saisi sur le Territoire (113), ce qui pourrait être plus facile à réaliser et plus informatif qu'un profilage ADN, en apportant une notion d'origine géographique plutôt qu'une notion d'appartenance à un clone (119).

D'autre part, cette étude a montré l'absence dans la plante de métaux lourds comme le mercure ou le plomb, toxiques, mais si l'on s'intéresse aux métaux de transition dont font partie le nickel et le chrome, ceux-ci sont parfois bien représentés en région minière et seraient susceptibles de se trouver à des états d'hypervalence, à forte réactivité.

Sur les tableaux suivants, figurent les valeurs des concentrations en Ni et en Cr exprimées en µg/g de plante sèche de 40 échantillons de saisies effectuées à divers endroits de la Nouvelle-Calédonie. La détermination de ces éléments a été réalisée par ICP-AES (94, 113).

Concentrations en µg/g de plante sèche

	Ni	Cr
Pouembout	10	30
Koné	4	3

	Ni	Cr
Lifou (Nathalo)	<1	<2
Lifou (Tingeting)	<1	<2
Lifou (Chepenche)	3	17
Lifou (Hnacaõm)	<1	<2
Lifou (Hanawa)	<1	<2
Maré (Laroche)	140	30
Maré (Laroche)	<1	<2
Maré	<1	<2
Ouvéa (Touete)	<1	<2

	Ni	Cr
Thio (Nakalé)	620	400
Thio (Nakalé)	123	96
Kouaoua (vieux méchin)	28	26
Houailou	95	47
Houailou	15	6
Houailou (Kamouy)	16	13
Houailou (Nessakouya)	50	0
Houailou (Gamai)	48	11
Houailou (Gondé)	40	10
Poindimié (Nevabo)	11	7
Hienghene	<1	<2
Hienghene	<1	<2

	Ni	Cr
Ile des Pins	48	17
Ile des Pins (Vao)	<1	<2
Ile des Pins (St Joseph)	<1	<2
Dzumacs	<1	20
Dzumacs	<1	<2
Dzumacs	<1	450

	Ni	Cr
Nouméa (PK7)	30	10
Païta (Mont Mou)	25	9
Ducos (Numbo)	40	0
Dumbéa (Katiramona)	6	7

Ces résultats mettent en évidence que le cannabis ne semble pas se comporter en plante hyperaccumulatrice de métaux lourds qui semblent pénétrer dans la plante de façon passive (Annexe 1).

Cependant, dans le cannabis calédonien, les concentrations en chrome et en nickel sont très supérieures aux concentrations relevées dans les tabacs de différentes marques de cigarettes (120). Dans 5 marques américaines de cigarettes, il a été mesuré en moyenne des concentrations en Ni de 1,72 µg/g de tabac. A propos du cannabis calédonien, certains échantillons ont une teneur en Ni près de 500 fois plus élevée (620 µg/g). Or, le Ni présent dans une cigarette allumée peut former un composé gazeux volatil : le nickel tétracarbonyle, Ni(CO)₄, cancérigène et fortement allergène.

De même, il serait intéressant de déterminer la spéciation du Cr afin d'éliminer la présence de chrome hexavalent, fortement réactif et cancérigène.

Ainsi, selon notre avis, le potentiel cancérigène du cannabis calédonien pourrait être important, la toxicité d'espèces réactives de métaux de transition pouvant se surajouter à la toxicité des goudrons.

Concernant les cannabinoïdes synthétisés par la plante, le THC est bien connu pour ses effets psychodysléptiques. Cependant, le CBD qui est dépourvu des effets psychotropes du THC, peut constituer dans certains cas 40 % des extraits de cannabis. Des études concernant les interactions de ces composés ont produit des résultats apparemment contradictoires. Une potentialisation des effets du THC a été observée, mais ce phénomène est probablement dû à des interactions pharmacocinétiques, le CBD étant un puissant inhibiteur du métabolisme hépatique des médicaments, il augmenterait les concentrations cérébrales en THC. Cependant plusieurs études ont montré une neutralisation des effets du THC lorsque les deux composés étaient administrés simultanément à l'animal ou à l'homme (121).

Les effets antipsychotiques du CBD auraient deux origines : un effet antagoniste dopaminergique et un effet agoniste NMDA (glutamatergique). Les modèles animaux qui utilisent des techniques

comportementales ou neurochimiques suggèrent que le CBD possède un profil pharmacologique similaire à celui d'un médicament antipsychotique atypique (121).

Afin d'évaluer chez les consommateurs de cannabis le risque de survenue de comorbidités psychiatriques, nous proposons l'utilisation du rapport des concentrations THC/CBD capillaires qui permettrait de surveiller plus particulièrement des patients à haut risque de décompensation, ou à haut risque de rechute et qui permettrait d'expliquer des cas de résistance de schizophrénies, rebelles aux schémas thérapeutiques habituels.

Dans notre étude (89) (Annexe 2), les dosages capillaires du THC et du CBD mettaient en évidence que :

- Les patients présentant une psychose schizophrénique étaient plus grands consommateurs de cannabis que les patients consommateurs des autres groupes.
- Les patients ayant présenté un épisode de psychose cannabique – de résolution rapide sous traitement neuroleptique standard – avaient la consommation la plus faible ; on peut supposer que le vécu désagréable d'une telle expérience aura ensuite freiné leur consommation.
- Une confirmation était faite qu'il est nécessaire de considérer séparément les psychoses chroniques des psychoses aiguës dans l'étude des comorbidités associées au cannabis.
- Selon nous, le rapport THC/CBD capillaire marque de façon plus importante les différences entre les groupes et pourrait constituer un outil permettant de dépister les sujets à risque de déclencher des psychoses chroniques. Ainsi, le THC/CBD capillaire des patients schizophrènes était 12 fois plus élevé que celui des patients « chirurgicaux » ; et le THC/CBD capillaire des patients ayant présenté un épisode de bouffée délirante aiguë, de bon pronostic, était similaire à celui des patients « chirurgicaux » (89).

Ces résultats amènent plusieurs questions (91) :

- Le consommateur choisit-il empiriquement un cultivar en fonction des effets recherchés (choix d'un THC/CBD donné) ?
- Existe-t-il une différence dans les modes de consommation du cannabis qui entraînerait un défaut d'élimination du THC et son accumulation dans l'organisme ?
- Existe-t-il une différence de métabolisation des cannabinoïdes pour les patients présentant une schizophrénie ?

Les concentrations capillaires en THC et en CBD, et leur rapport pourraient alors servir de marqueur d'un « risque schizophrénique », ce qui pourrait ouvrir une voie de recherche non encore explorée dans le domaine de la schizophrénie.

La vérification de ces hypothèses est difficile et demanderait des moyens humains et matériels importants. Cependant, il est possible de tirer profit de la stabilité des populations rurales de Nouvelle-Calédonie et du fait que le consommateur rural utilise souvent le cannabis qu'il cultive. On peut alors supposer que les consommateurs d'un groupe commensal diffèrent plus par la quantité de cannabis fumé et par leur mode de métabolisation plutôt que par la qualité de la plante (relative constance des concentrations en THC et CBD de la plante). Il suffirait de recruter et de comparer des patients présentant une psychose, consommateurs de cannabis avec leurs commensaux (apparentés, amis...) consommateurs de cannabis et exempts de maladie psychiatrique (témoins).

Il s'agit là d'enjeux scientifiques importants où la richesse calédonienne en terme d'étude de cohortes ou de stabilité et d'homogénéité des populations prend toute son importance. La réussite d'une telle étude est liée à la nécessaire implication du milieu traditionnel mélanésien (91) milieu auquel, il est nécessaire de le rappeler, *Cannabis sativa* n'a jamais appartenu bien qu'étant connu dans le reste du monde depuis les temps préhistoriques (122).

LE DATURA

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

Contexte local (1)

L'utilisation des daturas ne fait pas partie des pharmacopées mélanésiennes, ces taxons étant d'introduction récente dans le Pacifique. Dans le monde, en général, toutes les parties de la plante *Datura* sont utilisées, afin de provoquer une sédation, faire disparaître la fatigue ou plus simplement dans un but de « défonce », état où prédomine un délire hallucinatoire. En Nouvelle-Calédonie, les fleurs sont utilisées en décoction, « la Tisane du Diable ». Elles sont aussi fumées en association avec du cannabis. Nous n'allons donc développer ici que les aspects médico-légaux bien que cette famille de plantes ait des composants, les alcaloïdiques tropaniques, source de produits thérapeutiques essentiels.

Botanique

Les daturas sont des solanacées herbacées (*Datura spp.*) ou arborescentes (*Brugmansia spp.*). Six espèces ont été introduites en Nouvelle-Calédonie (2) : *D. cornigera* Hook., *D. ferox* L., *D. inoxia* Mill., *D. metel* L., *D. stramonium* L., *B. suaveolens* (Humb. & Bonpl. ex Willd.) Bercht. & J.Presl. De par leur abondance naturelle qui les rend facilement accessibles, deux espèces sont plus particulièrement consommées localement, *D. inoxia* et *B. suaveolens*.



Datura inoxia (Photos : Internet)

Datura inoxia est une plante herbacée annuelle dressée, robuste et invasive, présentant des poils glandulaires. Ses feuilles matures sont grossièrement ovoïdes et découpées. La fleur blanche, dressée, possède un calice de 5 à 11 cm de long, 3 à 6 lobes de 13 à 20 mm de long, quelquefois incomplètement séparés. La corolle, de 12 à 19 cm de long, est blanche avec des veines vertes. Le limbe est ondulé et comporte une dizaine de lobes alternes, grossièrement triangulaires. Les étamines ne sont pas exsertes, les anthères ont 8 à 10 mm de long. Le pistil, de 10 à 14 cm, est inséré loin derrière les anthères. Le fruit, qui est une capsule globuleuse et épineuse, d'où son nom de « pomme épineuse », contient jusqu'à 200 graines. *D. inoxia*, assez commune comme

mauvaise herbe, n'est jamais cultivée et affectionne les terrains vagues ensoleillés et a été probablement importée d'Australie, le plus proche continent. Originaires du Mexique, d'Amérique du Sud et des Antilles, la plante a essaimé dans toutes les régions chaudes du globe.



Fleur de *Brugmansia suaveolens* ou d'hybride de *B. suaveolens* (Photos : Y Barguil)

Brugmansia suaveolens est une solanacée arborescente aux magnifiques fleurs pendantes en forme de trompette, au parfum agréable, mais très entêtant, notamment le soir lorsque toutes les fleurs sont ouvertes. Les feuilles, ovoïdes et pileuses, ne sont pas découpées comme chez les daturas proprement dites. Comme *D. innoxia*, *B. suaveolens* est traditionnellement utilisée en Amérique du Sud pour ses propriétés hallucinogènes.

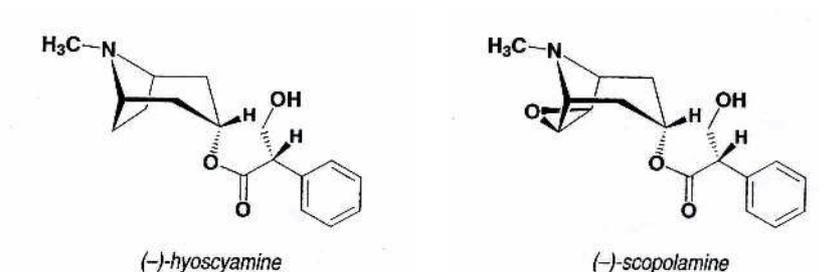


***Brugmansia suaveolens* ou hybride de *B. suaveolens* (Photo : Y Barguil)**

Propriétés pharmacologiques

A. Composition chimique

Les principes actifs responsables des effets pharmacologiques sont des alcaloïdes tropaniques. Ces alcaloïdes possèdent en commun un élément structural bicyclique azoté et sont des 8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]octanes. La scopolamine et l'atropine – mélange de D et L-hyoscyamine – sont des esters d'alcools tropaniques (tropanol et scopanol, respectivement). Ces deux substances actives des daturas ont un intérêt pharmacologique majeur : ces deux agents antimuscariniques ont été le point de départ de la synthèse chimique de la plupart des anticholinergiques utilisés en thérapeutique moderne.



Structures de la hyoscyamine et de la scopolamine

B. Rappel des propriétés

Mécanisme d'action de la scopolamine au niveau du Système Nerveux Central

La scopolamine est un antagoniste muscarinique à action centrale qui induit, chez les rongeurs, une hyperlocomotion. En effet, c'est un antagoniste muscarinique mixte bloquant aussi bien les récepteurs M1 que les récepteurs M2 du *nucleus accumbens*. Chez la femelle de rat Sprague-Dawley, l'antagonisme M1 entraîne une augmentation d'activité même en présence d'un blocage des récepteurs M2 responsable d'une libération d'acétylcholine, inhibitrice du mouvement musculaire (3). Dans une autre étude (4), après une administration aiguë, la scopolamine induit une activation faible à modérée de type « *extracellular signal-regulated kinase* » (ERK) (kinase régulée par un signal extracellulaire) au niveau des noyaux gris centraux du système du *striatum* (*putamen* du noyau lenticulaire et noyau caudé), du noyau et de la coque du *nucleus accumbens* (un des noyaux du thalamus), du noyau latéral du lit de la *stria terminalis*, de l'amygdale centrale, des couches profondes du cortex préfrontal, de l'hypothalamus paraventriculaire. La scopolamine ne possède pas un fort potentiel addictif, l'activation de cet ensemble étant trop faible, même si

une partie du système de récompense (comme le *nucleus accumbens*) est stimulé. Cependant, l'activation par la scopolamine des zones pré-citées peut expliquer les signes cliniques observés. Ainsi, l'activation du lobe temporal (amygdale) pourrait expliquer les hallucinations. Cliniquement, à faibles doses, la scopolamine est responsable de sédation ce qui peut en faire une drogue de la soumission chimique, à plus fortes doses, le syndrome anticholinergique est majeur avec un tableau de délire atropinique marqué par des hallucinations. A ce stade, l'analyse toxicologique rapide faite au Laboratoire apporte une aide indiscutable au clinicien qui doit pouvoir écarter un épisode de psychose, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un sujet amené aux Urgences de l'hôpital par la Police qui l'a trouvé errant seul dans la rue, après avoir commis des violences et tenant des propos incompréhensibles.

Mécanisme d'action de l'hyoscyamine

C'est l'isomère lévogyre de l'atropine. Comme cette dernière, elle a des effets parasympatholytiques, c'est-à-dire qui s'opposent à l'action du système nerveux parasympathique, se traduisant par une tachycardie, une mydriase, une diminution des sécrétions (salive, sueur) et un ralentissement du transit intestinal. Elle agit en se liant aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central et périphérique empêchant ainsi l'action de ce neurotransmetteur.

Propriétés toxicologiques

La toxicité des daturas est connue depuis longtemps des populations amérindiennes d'Amérique du Sud. Deux médecins portugais : Garcia d'Orta (1501-1568) et Cristobald Acosta (vers 1525-1594) ont très bien décrit l'intoxication par le datura et les effets psychotropes engendrés, le traitement et l'usage par les prostituées de cette plante dans un but de soumettre chimiquement leurs clients afin de les détrousser par la suite. Ces récits ont été repris bien plus tard par F. Guerra en 1974 sous le titre « Sex and Drugs in the 16th Century » (5). Dans ce texte où l'ampleur de l'usage des drogues est mis sur le compte d'un relâchement des habitudes sexuelles en Europe et en Amérique, mais aussi sur le compte du stress lié à la guerre du Vietnam, F. Guerra relève que l'usage des drogues psychotropes lors de relations sexuelles ou pour combattre la fatigue est un phénomène déjà clairement analysé par les médecins portugais et espagnols du 16^{ème} siècle.

En Nouvelle-Calédonie, c'est la variété *Datura inoxia* qui avait récemment déjà fait l'objet d'analyse. La fleur contenait 0.34 µg/mL de scopolamine qui était en quantité 100 fois plus importante que l'atropine (6).

Relation entre activités pharmacologiques et conséquences cliniques « *blind as a bat, mad as a hatter, red as a beet, hot as hell, dry as a bone* »

Sur le Système Nerveux Central

Effet fonction de la dose de datura absorbée

A faible dose, elle génère un effet sédatif et analgésique. Cette action sédatrice peut être amplifiée par la présence de morphine ou ses dérivés. Elle peut accroître l'activité d'hypnotiques comme les barbituriques.

A forte dose, c'est un effet d'excitabilité du SNC (7)

Interprétation de l'effet dose

La scopolamine est un antagoniste compétitif des récepteurs nicotiques et muscariniques, c'est-à-dire qu'elle entre en compétition avec l'acétylcholine, ayant une plus forte affinité pour ses récepteurs que l'acétylcholine. Dans une première étape, elle provoque l'effondrement de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau, d'où l'effet sédatif qui peut durer de 12 à 24 heures. Au delà, dans la seconde étape, l'inhibition des récepteurs cholinergiques qu'elle provoque, génère une vague montante d'acétylcholine qui va être rapidement détruite par les cholinestérases présentes. Les signes cliniques seront une agitation motrice avec hallucinations sensorielles accompagnées de tachycardie pouvant aller jusqu'au coma et à l'arrêt cardio-vasculaire (8).

Sur le Système Nerveux Périphérique

A dose modérée, on observe une dilatation des pupilles avec mydriase passive (paralysie des nerfs ciliaires courts). Il n'y a pas d'action cardio-vasculaire.

A dose plus élevée, une tachycardie est notée liée au blocage des influx cholinergiques. On observe aussi : une dilatation veineuse et une diminution de la circulation capillaire ; la suppression des sécrétions avec sécheresse de la bouche, voix enrouée ; une face congestionnée (7).

ASPECTS MEDICO-LEGAUX

Contexte local

Comme nous l'avons signalé dans le paragraphe précédent, le *datura* est assez présent en Nouvelle-Calédonie. Les cas d'intoxications aiguës sont gérés dans le Service des Urgences de l'Hôpital. Ils concernent essentiellement de jeunes hommes à la recherche de sensations fortes.

Dispositions légales

Le statut institutionnel du Territoire est défini par un partage des compétences et en règle générale, les compétences régaliennes (Justice, Police, Relations extérieures, etc...) sont attribuées à l'Etat, toutes les autres revenant au Territoire dont entre autres, la Santé Publique et les Transports. Le partage concerne aussi les lois et règlements applicables aux toxiques.

Dans le domaine de la Justice, la sanction des crimes et délits est du ressort des lois métropolitaines (Code Pénal). Comme nous l'avons écrit au chapitre « kava », l'article 222-15 du Code Pénal punit « l'administration de substances nuisibles ayant porté atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui ... ». Or le *datura* ne figure pas dans la liste des substances stupéfiantes, il ne peut donc être recherché que dans un cadre délictuel ou criminel. Par contre, les dérivés présents dans la plante (atropine, hyosciamine, scopolamine) sont inscrits sur le tableau I des substances vénéneuses de la Pharmacopée Française ce qui confirme leur caractère toxique sur le plan légal. En conséquence, si la consommation volontaire de *Datura* ne tombe pas sous le coup de la loi, son administration à autrui est du ressort de l'article 222-15 précité et c'est dans ce cadre que des recherches toxicologiques peuvent être menées.

Recherches (1, 10)

A. Analyse végétale

Auparavant, Anger et al avaient déterminé les concentrations en atropine et en scopolamine du *D. inoxia* en Nouvelle-Calédonie. Différentes parties de la plante ont été analysées après extraction au dichlorométhane. La phase organique concentrée par évaporation a été reprise par le mélange acétonitrile-eau (50/50) et analysée par CLHP-SM/SM. Dans la fleur, la scopolamine était présente à une concentration de 0,34 µg/mg, le pistil 0,38 µg/mg et les graines 0,22 µg/mg. Par rapport à la scopolamine, les auteurs ont noté que l'atropine était présente à des concentrations 100 fois moindres que dans la fleur (6).

Nous avons analysé les fleurs et les feuilles de *Brugmansia suaveolens* poussant à différents endroits de Nouméa, notamment celles d'une plante poussant devant l'entrée de l'Université utilisée éventuellement par des étudiants en quête de sensations fortes. Après séchage à l'étuve, les végétaux sont soumis à extraction au dichlorométhane. La phase organique concentrée est reprise par un mélange acétonitrile-eau (50/50) et analysée par CLHP-BD à l'aide d'une colonne Symmetry® C8 (5 µm, 4.6 x 250 mm Waters®) avec élution en gradient de concentrations d'acétonitrile/ tampon phosphate pH 3.6. Des décoctions sont réalisées selon les modes de

préparation et de consommation locales et les concentrations en scopolamine sont déterminées par CLHP-BD.

Dans les feuilles, les concentrations en scopolamine varient de 0,80 à 10,60 µg/mg de poids sec, et dans les fleurs entières de 6,30 à 10,60 µg/mg. Dans les tisanes, les concentrations en scopolamine varient de 30 à 37 mg/L. Ces résultats sont en accord avec des études précédentes qui mesuraient de telles concentrations en scopolamine chez les *Brugmansia*. Ainsi *B. sanguinea*, reproduite par micropropagation *in vitro* de clones sélectionnés, est cultivée en Equateur en altitude pour la production de scopolamine. En 1990, la production équatorienne était estimée à 400 tonnes de feuilles sèches par an. D'après Bruneton, d'autres *Brugmansia* et leurs hybrides pourraient être utilisés à des fins extractives (9). On notera cependant que dans notre région, en Australie, on préfère cultiver une autre solanacée : *Duboisia myoporoides* (aussi présente en Nouvelle-Calédonie) et *D. leichhardtii*, un genre qui peut contenir plus de 3% de scopolamine dans les feuilles.

Les concentrations importantes de scopolamine des décoctions de fleurs de *brugmansia* expliquent que les usagers n'utiliseraient qu'une fleur pour réaliser la « Tisane du Diable » lorsqu'ils utilisent *B. suaveolens* ou un hybride, alors qu'ils peuvent utiliser plusieurs fleurs lorsqu'il s'agit de *Datura inoxia*. Le délire hallucinatoire serait d'ailleurs rapidement atteint à l'aide de décoctions de *Brugmansia*, tandis que la sédation pourrait prédominer avec *D. inoxia*.

Nous n'avons pas retrouvé par CLHP-BD d'atropine ni dans les extraits végétaux ni dans les tisanes.

B. Analyse capillaire (10)

Les fenêtres de détections sanguine et urinaire étant très étroites dans le temps, il peut être nécessaire d'avoir recours à l'analyse capillaire pour mettre en évidence des consommations anciennes ; une méthode a donc été mise au point en collaboration avec le laboratoire ChemTox à partir d'échantillons de cheveux et de poils de barbe de patients hospitalisés dans notre hôpital (10).

Après décontamination des cheveux, chaque fragment de cheveu traité à pH 8.4 est extrait par un mélange de solvants. Le produit d'extraction est chromatographié sur une colonne HPLC en C18 avec un mélange acétonitrile-tampon formiate de composition variable avec le temps. La détection des éluas est obtenue par un spectromètre de masse quadripôle après injection par électrospray. Ces conditions sont optimales pour l'analyse de l'atropine et de la scopolamine. Une courbe de calibration étalon était préparée à l'aide de cheveux additionnés des produits à doser et obtenue par la préparation d'étalons contenant 2, 5, 10, 20, 50 et 100 pg/mg d'atropine et de scopolamine. La précision intra-essai (n=6) était déterminée en utilisant un blanc de cheveux additionné d'atropine et de scopolamine à 50 pg/mg. La limite de détection (LD) était évaluée à l'aide de concentrations décroissantes d'atropine et de scopolamine jusqu'à l'obtention d'une réponse équivalente à 3 fois le bruit de fond. Le rendement d'extraction relatif (n=3) était déterminé par la comparaison de l'aire sous la courbe des pics d'atropine et de scopolamine extraites à partir des cheveux contrôle négatif additionnés d'une concentration finale de 50 pg/mg avec l'aire du pic d'une préparation méthanolique d'un étalon de même concentration. La spécificité de la méthode était évaluée par l'analyse capillaire de 6 sujets naïfs. L'effet de matrice (n=3) sur la réponse ESI était évalué par comparaison à la réponse instrumentale pour un calibrateur à 50 pg/mg dans du méthanol directement injecté (a) et la même quantité du composé ajouté aux échantillons préalablement extraits (b). Les données pour le calibrateur méthanolique

donne une valeur relative de 100 % et l'effet matrice était déterminé à partir de la formule $100 \times (a-b)/a$.

La linéarité était observée pour des concentrations d'atropine et de scopolamine s'étendant de 2 à 100 pg/mg avec des coefficients de corrélation de 0.992 et de 0.998, respectivement. La précision intra-essai (n=6) à 50 pg/mg était de 8 % et de 10 % pour l'atropine et la scopolamine, respectivement. Les biais étaient de 11 % et de 6 % pour l'atropine et la scopolamine, respectivement. Les rendements d'extraction étaient de 82 % et de 67 % pour l'atropine et la scopolamine, respectivement. La LD était de 2 pg/mg avec une limite de quantification (LQ) à 5 pg/mg pour les deux composés. Dans les conditions chromatographiques utilisées, il n'y avait pas d'interférence des analytes avec les réactifs chimiques ni avec les réactifs d'extraction présents dans les cheveux. L'effet matrice était de 27.5 et de 50 % pour l'atropine et la scopolamine, respectivement.

Temps (min)	Acétonitrile (%)	Tampon formiate (%)
0	5	95
3	60	40
7	80	20
10	80	20
10.5	5	95
20	5	95

Profils des gradients HPLC pour l'analyse de l'atropine et la scopolamine

Composé	Ion parent (m/z)	Ions fils (m/z)	Voltage du cône (V)	Energie de collision (eV)
Atropine	290.2	124.0	60	25
		92.9	60	30
Scopolamine	304.1	138.0	50	25
		156	50	18
Atropine-d ₃	293.1	127.0	60	30
		92.9	60	25

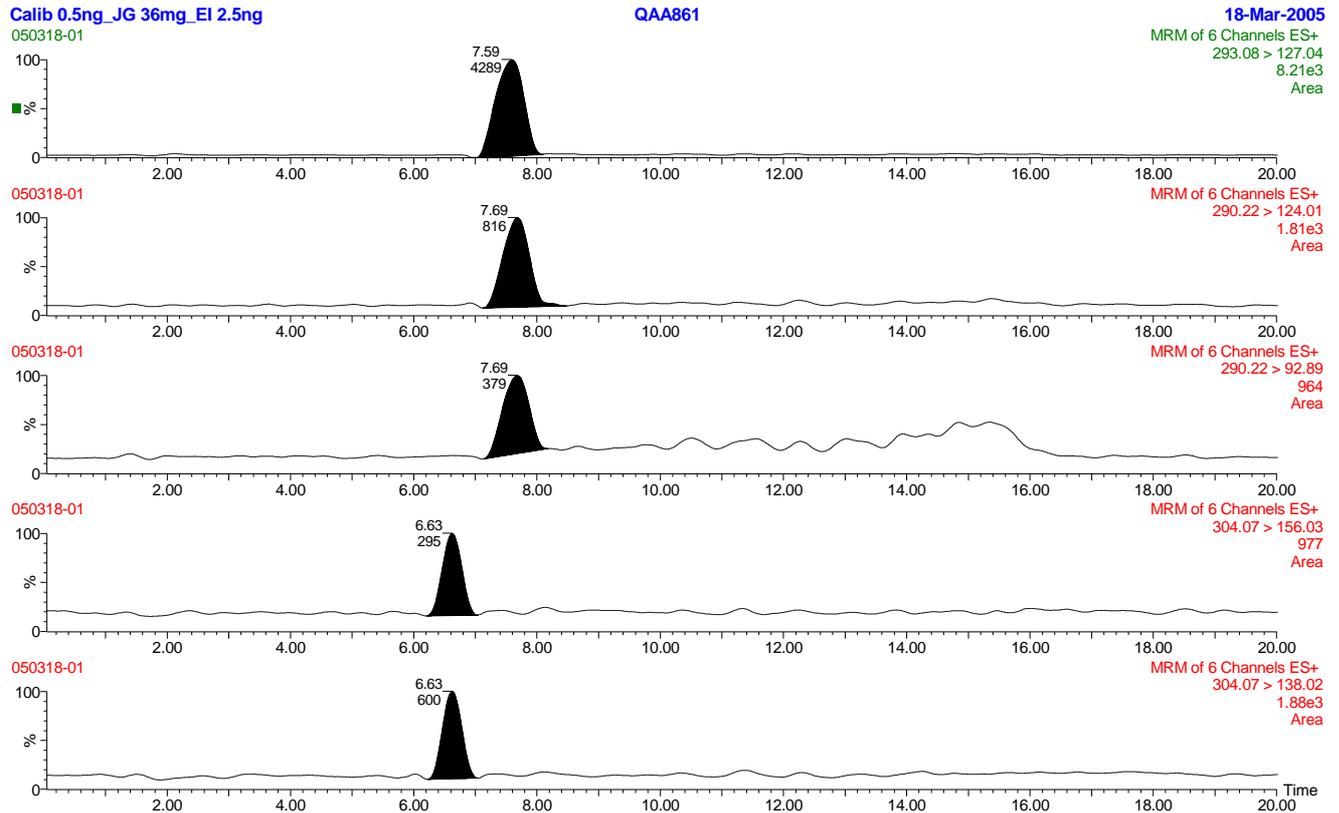
Transitions MRM et conditions pour les dosages de l'atropine et de la scopolamine et de l'étalon interne

Segment	Atropine	Scopolamine
0 (racine) à 3 cm	< LD	14 pg/mg
3 à 6 cm	< LD	48 pg/mg

6 à 9 cm	< LD	43 pg/mg
----------	------	----------

LD = 2 pg/mg

Résultats de la segmentation des cheveux



Chromatogramme des cheveux dépourvus de produit additionnés d'atropine et de scopolamine à une concentration finale de 10 pg/mg. Du haut vers le bas : l'ion fils de l'atropine-d₃, les 2 ions fils de l'atropine, et les 2 ions fils de la scopolamine

C. Cas cliniques du Centre Hospitalier Territorial de NC

Nous rapportons les cas récents de 6 hommes âgés de 20 à 54 ans hospitalisés pour troubles du comportement après consommation de daturas.

Cas N°1 : intoxication par *D. innoxia*.

Nous décrivons ici le cas d'un jeune patient de 20 ans admis aux urgences pour un état d'agitation avec hallucinations psychosensorielles survenant après la prise d'une infusion de fleurs de *Datura innoxia*.

Les antécédents de ce patient sont marqués par de multiples expériences toxicomaniaques avec consommation de cannabis et de champignons hallucinogènes en Métropole (amanite tue-mouche) ; on retrouve également une expérience au *Datura stramonium* dont les effets sont décrits comme proches de ceux du cannabis avec en plus la présence de palpitations. A ce propos, il est intéressant de noter que dans la péninsule malaise, *D. fastuosa* est utilisé pour ses propriétés « Ganja-like » (11). Les addictions de ce patient ont débuté avant son arrivée en Nouvelle-Calédonie et s'intègrent dans un contexte socio-familial difficile associant échec scolaire et rupture avec le milieu parental auquel s'ajoute un refus de prise en charge psychologique. Une prise de *D. inoxia* est retrouvée en juin 2003 : le patient aurait fumé une fleur séchée de datura mais dit n'avoir ressenti aucun effet.

Le 10 mai 2004, le patient est admis aux urgences pour un état d'agitation avec hallucinations psychosensorielles sans agressivité. Au moment de la prise en charge initiale, l'état hémodynamique montre une tachycardie régulière associée à une hypertension artérielle systolique supérieure à 180 mmHg.

A l'admission aux urgences, l'état hémodynamique s'est stabilisé ; l'examen clinique retrouve une mydriase bilatérale aréactive, une sécheresse des muqueuses et la persistance d'un état d'agitation. Le bilan biologique est remarquable par sa normalité puisqu'on ne retrouve qu'une augmentation isolée de la créatinine phosphokinase totale à 763 UI/L (N < 174 UI/L). Le traitement initial associe lavage gastrique et administration d'un sédatif par voie IV (clorazépatate 50 mg).

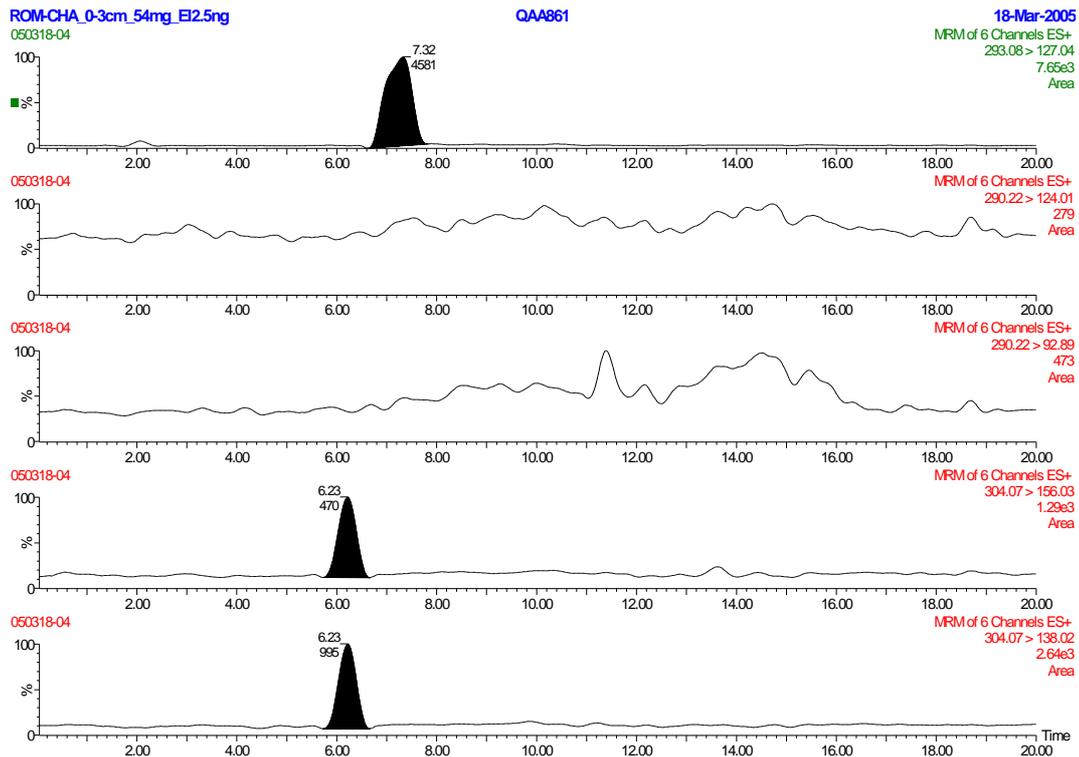
Le patient est transféré en unité de soins intensifs pour surveillance. Le lendemain, on note la persistance d'une mydriase associée à des troubles de l'accommodation. Fait notable, la mydriase persistera environ 7 jours après la prise du toxique. L'évolution est rapidement favorable.

Rétrospectivement, à l'interrogatoire, le patient reconnaît avoir préparé et ingéré une tisane préparée à partir de 6 fleurs de *Datura inoxia* séchées.

L'analyse toxicologique initiale dans le sang et les urines par CLHP-BD s'avère toutefois négative. La confirmation du diagnostic est apportée par l'analyse en LC-MS/MS d'un prélèvement capillaire effectué 3 semaines plus tard (4 juin 2004) (10). Les concentrations de scopolamine mises en évidence varient selon le segment de cheveux analysé et selon l'éloignement par rapport à la zone d'implantation. Nous obtenons ainsi 3 segments de 3 cm classés en fonction de la distance par rapport à la racine (de 0 à 3 cm, de 3 à 6 cm et de 6 à 9 cm) avec des concentrations de scopolamine de 14 pg/mg, 48 pg/mg et 43 pg/mg respectivement. Ces concentrations de scopolamine et leur distribution tout au long des cheveux sont en faveur d'une prise chronique de la plante (10).

Le dosage d'atropine est resté négatif dans les prélèvements capillaires mais nous savons que les concentrations d'atropine contenues dans les fleurs de *Datura inoxia* sont jusqu'à 100 fois moindres que les concentrations de scopolamine (6).

Ce cas clinique montre l'intérêt des recherches de toxiques sur les matrices capillaires pour mettre en évidence une intoxication chronique par les alcaloïdes tropaniques.



Chromatogramme LC-MS/MS de l'extrait des cheveux du premier segment (racine à 3 cm) du sujet du cas 1. La concentration de scopolamine était de 14 pg/mg. Du haut vers le bas : l'ion fils d'atropine-d₃, les 2 ions fils de l'atropine, et les 2 ions fils de la scopolamine (10)

Cas N°2 : intoxication par *B. suaveolens*.

Patient de 20 ans admis aux urgences le 20/11/2004 pour suspicion d'intoxication au cannabis et au datura. Le Service Médical d'Urgence a été appelé par l'entourage du patient à la suite des troubles du comportement, avec notamment des difficultés à reconnaître les membres de sa famille, ainsi que des troubles circulatoires (irrégularité du pouls). Dans les antécédents de ce jeune étudiant en lettres, nous retrouvons des conduites addictives multiples plus ou moins chroniques avec consommation de cannabis, d'alcool, de tabac ; à noter également une réaction allergique au kava (*Piper methysticum*) le 08/04/2004 avec malaise vagal et manifestations œdémateuses ayant nécessité une hospitalisation et un traitement par corticoïdes avec oxygénothérapie. Lorsque sa mère découvre son fils le matin du 20/11/2004, il présente une rougeur faciale et cervicale, il est incapable de la reconnaître et semble avoir un pouls irrégulier. Il reconnaît rapidement avoir fumé dans la nuit, entre 23h et 6h du matin, du cannabis et des fleurs séchées de *brugmansia*. A l'admission aux Urgences vers 10h du matin, le patient présente un état de conscience normal sans désorientation ni agitation mais avec amnésie complète des faits. L'examen retrouve un syndrome anticholinergique : pupilles en semi-mydriase, réactives, sécheresse buccale et rougeur cervico-faciale. L'état hémodynamique est stable avec une légère tachycardie de repos à 90 battements par minute, sinusale ; l'électrocardiogramme est normal par ailleurs. Les examens complémentaires sont normaux et une analyse toxicologique est demandée sur le sang et les urines. L'analyse en LC-MS/MS retrouve dans le plasma une concentration de scopolamine à 0,4 ng/mL ; aucune trace d'atropine n'est identifiée. Dans les urines, de l'atropine et de la scopolamine sont trouvées (3,9 ng/mL et 8,5 ng/mL, respectivement). Le dosage urinaire des dérivés cannabinoïdes par méthode immunoenzymatique (AxSYM®, Abbott) est également positif. Le traitement mis en place est une simple réhydratation parentérale associée à une

surveillance. L'amélioration rapide de l'état du patient lui permet de quitter l'hôpital le soir même.

Cas N°3

Patient de 28 ans admis aux Urgences pour une probable intoxication au datura.

Ce patient est amené le 01/02/2004 à 4 h 20 par des amis qui déclarent qu'il aurait bu la veille dans l'après-midi de la « tisane à clochettes », préparée par un usager chronique qui en avait bu lui-même. Le patient aurait observé le préparateur de tisane marcher en titubant et en se cognant aux murs avant de tomber par terre et de s'endormir. A l'examen clinique, on note un syndrome atropinique avec délire hallucinatoire - le patient parlait avec des interlocuteurs absents - excitation psychomotrice, et obnubilation associés à une mydriase bilatérale, symétrique et réactive. L'état hémodynamique du patient est stable et le bilan para-clinique strictement normal. Après administration de charbon activé, il est transféré en psychiatrie pour surveillance. L'évolution est simple avec récupération complète et rapide lui permettant de quitter l'hôpital, le 03/02/2004. Il est revu 15 jours plus tard pour prélèvement capillaire à visée toxicologique. L'analyse effectuée en LC-MS/MS reviendra négative ce qui montrerait les limites de ce dosage capillaire en cas de prise unique de datura auquel il faudrait préférer un prélèvement immédiat de sang et d'urine.

Cas N°4

Patient de 22 ans admis aux Urgences le 12/01/2005 à la suite d'une agression, dans un contexte de troubles du comportement d'apparition récente. Ce patient inconnu des services psychiatriques ne présentait aucun antécédent médical notable en dehors d'une consommation de cannabis et de datura en décoction (consommation supposée chronique).

Cette hospitalisation apparaît en fait comme l'aboutissement d'une dégradation lente et inéluctable de l'état de santé de ce jeune homme ; en effet, les premières manifestations avaient débuté dans le courant du 2^{ème} semestre 2004 sous la forme de troubles psychiques *a minima* se traduisant par des agressions physiques portant le plus souvent sur de jeunes femmes, et accompagnés d'un isolement avec tendance à la négligence et à la clochardisation progressive.

La décompensation se produit au début de l'année suivante sous la forme d'une nouvelle agression, mais associée cette fois à des troubles psychiatriques majeurs (délire paranoïde, exaltation de l'humeur, discordance) posant la délicate question du diagnostic différentiel entre un délire sous l'influence d'un produit chimique, une bouffée délirante aiguë, ou une entrée dans la schizophrénie. L'état du patient nécessite son hospitalisation en secteur de psychiatrie avec placement d'office et instauration d'un traitement adapté.

L'analyse toxicologique par LC-MS/MS est menée sur un prélèvement de poils de barbe (son crâne étant rasé) compte tenu de la notion de prise chronique de datura. Les résultats étaient négatifs de même que la recherche de dérivés cannabinoïdes dans les urines.

Après 15 jours d'hospitalisation, l'état clinique du patient ne s'est guère amélioré ce qui semble parfaitement cohérent avec la négativité des recherches de toxiques, orientant fortement le diagnostic vers une pathologie psychiatrique, la consommation de datura étant probable (aux dires de l'entourage), mais occasionnelle. Seule l'évolution dans le temps et la récurrence éventuelle d'épisodes similaires permettra de faire la part entre un épisode délirant aigu et isolé et l'entrée du patient dans une psychose chronique (schizophrénie), la possibilité étant exclue d'appréhender jamais l'influence de la prise occasionnelle de datura dans l'apparition de ces troubles.

Cas N°5

Patient de 54 ans se présentant spontanément aux Urgences en mai 2006 ; il raconte avoir passé toute la journée de la veille dans un état confuso-onirique associé à des hallucinations angoissantes, il présente des ecchymoses de la face qu'il explique par de nombreuses chutes. Un an auparavant quasiment jour pour jour, le patient avait vécu une expérience en tous points similaire et les examens médicaux ne révélaient rien de pathologique. Cette fois-ci, des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés pour analyses toxicologiques systématiques ; l'échantillon urinaire ayant été toutefois recueilli près de cinq jours après l'apparition des troubles neurologiques. Devant la normalité des examens neurologiques, biologiques et d'imagerie médicale, le neurologue suspectait un empoisonnement au datura. Un dosage de scopolamine et d'atropine était réalisé par LC-MS/MS. Les concentrations sanguine et urinaire d'atropine étaient nulles mais la concentration sanguine de scopolamine était de 0,9 ng/mL et la concentration urinaire de scopolamine de 21,3 ng/mL signant ainsi une intoxication par un datura tropical. Une plainte était ensuite déposée et l'enquête judiciaire permettait l'interpellation d'une femme membre de l'entourage de la victime qui reconnaissait avoir frelaté le café de la victime à l'aide d'une préparation à base de fleurs de *Brugmansia* en mai 2006. Cependant, en examinant les courriers électroniques que la victime avait adressés à son épouse en mai 2005 pour décrire les troubles qu'elle ressentait (ivresse, fatigue intense, bouche très sèche, amnésies, difficultés de concentration et d'élocution), on s'aperçoit qu'il était déjà probablement question de deux premiers épisodes de manifestations délirantes se rapportant à deux intoxications par une préparation à base de datura.

Cas N°6

Patient de 44 ans admis aux Urgences du CHT-NC le 17/01/10 vers 2h30 du matin pour troubles du comportement : agitation, désorientation spatio-temporelle et délires nécessitant son transfert en unité psychiatrique fermée. Il présente lui aussi des ecchymoses de la face expliquées par les chutes subies.

Devant des signes cliniques caractéristiques d'une intoxication au datura - notamment une importante mydriase bilatérale -, un échantillon du sang a été prélevé pour un dosage d'atropine et de scopolamine par LC-MS/MS.

Les concentrations dosées étaient pour l'atropine 0,15 ng/mL de sérum et pour la scopolamine 1,60 ng/mL de sérum et confirmaient donc une intoxication par un datura local (la concentration de scopolamine étant supérieure à la concentration d'atropine). Une femme de son entourage était suspectée d'avoir préparé un thé à base d'une décoction de datura.

Les concentrations sanguines d'alcaloïdes du datura mesurées chez ce patient étaient les concentrations les plus élevées de tous les cas relevés par notre équipe.

Pour ces deux derniers cas, on constate que les auteurs des empoisonnements au datura étaient des femmes, leurs motivations étant le dépit amoureux et/ou la jalousie.

D. Autres études de cas en Métropole

Intoxications en Gironde de 2001 à 2006 (12)

Seize cas ont été repertoriés durant cette période. La moyenne d'âge était de 19,3 ans avec un sex-ratio masculin de 4,3. Pour 94 % des cas, il s'agissait d'intoxication volontaire avec pour 46 % des cas des antécédents de toxicomanies. L'évolution a été favorable bien que 30 % des sujets présentaient des formes graves d'intoxication.

Intoxications au Centre Antipoison d'Angers de 2000 à 2004 (13)

Vingt-trois cas sont décrits durant ces six ans. 50 % des hospitalisations font suite à des expériences collectives, 30 % à des expérimentations individuelles et 3 % à des suicides. Pour la partie utilisée, il s'agissait dans 38 % de graines et dans 15 % de feuilles. 16 cas ont été gérés en service de réanimation dont deux ont bénéficié d'une administration de physostigmine (ésérine) qui inhibe les cholinestérasés en bloquant leur site d'action et provoque une accumulation d'acétylcholine. 20 patients ont reçu des sédatifs et 3 patients un traitement non spécifique.

Intoxications dans la région de Poitiers de 1990 à 1992 (14)

Dix cas ont été traités par le service des Urgences du Centre Hospitalier de Poitiers. La moyenne d'âge était de 23 ans. Il s'agissait, pour une grande partie des sujets, de toxicomanes connus pris en charge par les sapeurs-pompiers ou par la Police Nationale. Le mode d'administration de la plante était la voie orale sous forme de tisanes ou d'ingestion directe de feuilles. A l'admission, le bilan biologique était normal chez tous les patients. La plupart des sujets présentaient des manifestations hallucinatoires accompagnées de manifestations auto- ou hétéroaggressives nécessitant le recours à des mesures de contention. Le traitement était symptomatique sans anticholinestérasique. En effet, le recours à la physostigmine est parfois discuté compte tenu du risque de survenue de manifestations muscariniques. L'évolution clinique était favorable pour tous les sujets.

Intoxications à la Réunion (15)

Dix cas ont été traités dans l'équivalent réunionnais de notre CHT. Les variétés de *Datura* présentes sont *Datura stramonium*, *Datura innoxia* et *Brugmansia suaveolens*, ce qui est comparable à la situation présente en Nouvelle-Calédonie. La fréquence de consommations conjointes cannabis-datura est tout aussi fréquente qu'en Nouvelle-Calédonie. Le traitement était symptomatique, dans quelques cas d'intoxications sévères un traitement spécifique par physostigmine a été mené avec succès.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE DATURA

Les substances addictives partagent la propriété d'induire une forte activation de type ERK dans un nombre limité de structures cérébrales incluant le noyau du *nucleus accumbens*, plusieurs composants de l'amygdale (coque du *nucleus accumbens*, amygdale centrale, noyau latéral du lit de la *stria terminalis*), ainsi que les couches profondes du cortex préfrontal (4). Cette activation étant médiée par des récepteurs dopaminergiques D1. La scopolamine à elle-seule n'activerait pas cet ensemble dans sa totalité ni de façon suffisante, son pouvoir addictif est donc relativement très faible, cela même si certaines structures du cerveau comprises dans le « système de récompense », comme le *nucleus accumbens*, sont stimulées.

Cependant selon nous, Comme pour le kava, ce psychotrope permettrait de renforcer très efficacement les effets de l'alcool et du cannabis dans un but de recherche de sensations très fortes, de « défonce » ; ce qui peut amener l'expérimentateur à adopter des conduites à risque pouvant finalement le conduire à l'hôpital ou bien sur la table du médecin légiste.

Les cas cliniques présentés prouvent l'utilité et la nécessité du recours à la LC-MS/MS dans la recherche et le dosage de la scopolamine et de l'atropine à partir du sang, de l'urine et des cheveux de sujets. En effet, les concentrations sont très faibles et la fenêtre de détection de ces alcaloïdes tropaniques dans le sang et l'urine trop étroite. Lors de prises uniques de datura, la recherche était négative dans les cheveux et dans les poils de barbe ; cette négativité permet cependant d'éliminer une consommation chronique et de poser, pour le quatrième cas, un diagnostic de pathologie psychiatrique pouvant être la schizophrénie.

La scopolamine est l'alcaloïde qui prédomine majoritairement dans les daturas herbacés et arborescents de Nouvelle-Calédonie. Ces cas cliniques montrent aussi la très nette prédilection des consommateurs envers les fleurs - partie de la plante la plus riche en scopolamine - les daturas fleurissant dans notre région plusieurs fois dans l'année.

CONCLUSION GENERALE

Nous avons vu que le kava est surtout réputé pour ses propriétés tranquillisantes, légèrement sédatives et myorelaxantes. Ces effets découlent de l'action centrale des kavalactones sur les récepteurs au GABA, au niveau de certains noyaux gris centraux (dont le *nucleus accumbens*) et peut-être aussi à l'activation des récepteurs corticaux. Le kava potentialise d'ailleurs les effets d'autres déprimeurs du Système Nerveux Central tels les benzodiazépines ou les barbituriques.

Des inhibitions multiples affectent les canaux cellulaires (sodium, potassium et calcium) et une activation touche les récepteurs au GABA ; il en résulte un effet stabilisateur de la membrane neuronale post-synaptique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'augmentation des concentrations en calcium ionisé intracellulaire pré- et post-synaptique. Il en découle une mise au repos de la cellule nerveuse ainsi qu'une diminution de la transmission de l'influx nerveux. Les conséquences sont une sédation et une relaxation musculaire variant en fonction des susceptibilités des consommateurs. Ces effets apparaissent rapidement et sont relativement courts ; cependant, une absorption répétée ou massive entraîne un phénomène d'accumulation des substances actives et une prolongation de leur action cérébrale, dont l'importance est en relation avec la dose et la chronicité de la consommation.

Ces effets psychotropes en font naturellement un produit susceptible d'être utilisé dans le cadre d'abus. En cas d'associations, le kava renforce l'action des autres déprimeurs du Système Nerveux Central de tous types, tranquillisants ou hypnotiques médicamenteux, alcool, cannabis. L'alcool est utilisé volontairement pour, d'après les consommateurs « caler le kava », c'est à dire ressentir à nouveau les effets du kava après avoir quitté le « bar à kava ». Il serait utile, dans une future enquête, d'évaluer les quantités d'alcool absorbées en association avec le kava, ainsi que la fréquence de ces co-consommations. Le cannabis est consommé, en moyenne et en fonction des enquêtes, par la moitié des buveurs de kava. Le kava, seul, peut être aussi consommé selon un mode abusif. La consommation de kava était historiquement inconnue en Nouvelle-Calédonie, les « bars à kava » y fonctionnent sur un mode commercial qui s'éloigne du modèle traditionnel importé du Vanuatu, et cette boisson tend donc à devenir un produit de consommation courante ; mais à la différence de l'alcool, des médicaments et des drogues, c'est aujourd'hui le seul psychotrope qui, contrairement à l'Australie, ne soit pas réglementé en Nouvelle-Calédonie ainsi que dans de nombreux autres pays du Pacifique.

Les risques d'hépatotoxicité existent mais, ainsi que nous l'avions démontré, leur fréquence doit être relativisée ; ces risques ne doivent pas occulter les possibilités d'utilisation du kava dans le domaine médical.

Dans la lutte contre la douleur, le kava permet la mise au repos de la cellule nerveuse ainsi qu'une diminution de la transmission de l'influx nerveux. Les lactones atténuent aussi la synthèse des prostaglandines (PG) et, selon notre hypothèse, du NO. Les PG et NO sont deux familles de messagers qui participent à l'élaboration et à l'intensité du message douloureux qui pourra, dès lors, évoluer plus facilement vers la chronicité. Les kavalactones possèderaient donc une activité anti-hyperalgésiante et antalgique mineure nous laissant envisager l'utilisation du kava ou de certaines kavalactones dans le traitement de pathologies douloureuses complexes comme les syndromes algodystrophiques ou la fibromyalgie, maladie de notre époque. Cela d'autant plus qu'à l'action antinociceptive se surajoute une activité anxiolytique et myorelaxante, aidant ainsi le kava à agir sur diverses composantes de la douleur chronique.

En ce qui concerne certains cancers, on sait que les oxydases multiples du CYP450 1A2 sont responsables de l'activation métabolique de toxines environnementales potentiellement cancérigènes comme certains hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les aflatoxines ; ce cytochrome est aussi responsable du potentiel mutagène de l'urine chez le fumeur. D'autre part, les flavokavaines A, B et C, autres substances actives du kava, ont une activité anticancéreuse. En

effets, ces flavokavaines utilisées seules ou complexées à des KL inhibent *in vitro*, quelle que soit la dose appliquée, la prolifération de lignées cancéreuses de la vessie (RT 24, T 24 et EJ). Concernant les cancers du système lymphoïde, malgré l'amélioration récente des thérapies anti-lymphomateuses, les formes avancées de ces pathologies restent toujours incurables. Par conséquent, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouvelles molécules antitumorales demeurent primordiaux. Ainsi, notre équipe a mené des études *in vitro* sur des lignées de cellules lymphomateuses. La méthysticine et l'extrait alcoolique de kava montrent une activité fortement cytostatique (test de prolifération à la thymidine) sur les cellules tumorales, plus particulièrement les cellules lymphomateuses de type B (SUD et BL2) et affectent très peu les cellules normales.

Ces résultats sont très prometteurs et il conviendrait d'utiliser ces données nouvelles pour mieux mesurer le rapport bénéfice / risque du kava, qui semble donc meilleur qu'on ne le pensait généralement. Ils devraient permettre de donner une impulsion à la recherche française concernant l'étude du kava, un sujet particulièrement important pour les pays du Pacifique où cette plante est aussi bien un emblème de la culture qu'une ressource de l'agriculture. Le kava pourrait donc se révéler comme un atout important dans le traitement de pathologies douloureuses complexes propres au mode de vie occidental ainsi que dans la prévention de certains cancers, par la consommation de la boisson, et ré-exploration de cette plante qui se révèle source de nouveaux médicaments.

Le cannabis prend aujourd'hui une ampleur de plus en plus importante sur le sol néo-calédonien. Sa consommation est fréquente et inquiétante chez les jeunes : 8 % des jeunes de 17 ans consommeraient régulièrement du cannabis contre 7 % en Métropole.

A cela, s'ajoute le problème de la culture et de la revente : les mineurs sont de plus en plus impliqués dans les infractions liées aux stupéfiants, et l'on assiste à une nette féminisation des personnes mises en causes dans le trafic de cannabis.

Les conséquences médicales de la consommation cannabique sont essentiellement d'ordre psychiatrique : décompensation de psychose sous l'emprise de cannabis, et parfois même véritables pharmacopsychoses cannabiques, sont monnaie courante.

Au plan médico-légal, les accidents corporels de la circulation sont un triste reflet des effets nocifs du cannabis : une consommation cannabique est retrouvée dans près de 40 % des AVP corporels. Il s'agit le plus souvent de jeunes adultes ayant une consommation régulière de cannabis, et ne mesurant pas toujours les conséquences que ce dernier peut avoir sur leur comportement au volant. Le service des Urgences du Centre Hospitalier Territorial, ainsi que les services de chirurgie sont ainsi régulièrement saturés par les victimes de violences ou d'accidents de la circulation.

Concernant la délinquance et la criminalité, nous observons que plus de la moitié de la population carcérale était consommatrice de cannabis dans la période des faits délictuels ou criminels ayant entraîné condamnation. C'est un usage qui débute en général tôt dans l'adolescence, et qui, pour la majorité d'entre eux, est quotidien. Difficile ainsi de ne pas faire de lien entre la consommation de toxiques et l'accroissement des crimes et délits.

Les conséquences sur le plan économique sont principalement le développement d'une économie parallèle difficile à appréhender, évaluée cependant à plusieurs millions, voire plusieurs dizaines de millions d'Euros selon les différentes estimations pour la seule année 2008 ; entraînant ainsi

des répercussions sur le plan social et culturel : perte des repères avec contestation de l'autorité coutumière chez les jeunes, désœuvrement, désocialisation et marginalisation pour de nombreux consommateurs.

Les pouvoirs publics et judiciaires doivent pouvoir appréhender le phénomène dans sa globalité, il nous apparaît donc fondamental qu'ils puissent disposer de renseignements scientifiques et d'indicateurs fiables. Le profilage des stupéfiants est communément utilisé lors de saisies d'héroïne, de cocaïne ou d'ecstasy ; à partir de l'analyse des impuretés présentes dans la drogue, il permet la réalisation « d'une fiche signalétique » et de remonter parfois jusqu'au laboratoire clandestin.

En ce qui concerne l'herbe de cannabis, ne s'agissant pas d'une drogue ayant été transformée ou synthétisée, un tel profilage n'a, à notre connaissance, jamais été réalisé.

Nous avons tenté de réaliser un profilage utilisant les dosages des trois principaux cannabinoïdes (THC, CBD et CBN) et le dosage de 32 éléments traces.

Il convient toutefois de doser des échantillons convenablement conservés puisque le THC peut se dégrader en CBD, ce qui faussera les résultats. De même, la maturité des plants ayant une influence sur les concentrations en cannabinoïdes, une bibliothèque de cannabinoïdes doit être réalisée sur des plants adultes.

En l'absence de variations importantes, la comparaison pour le cannabis, de profils multiélémentaires permettrait de déterminer si des échantillons proviennent de la même culture. Associés au dosage des 3 principaux cannabinoïdes (THC, CBD et CBN) et après avoir constitué une bibliothèque de profils cannabinoïdes, ces dosages alimentent un faisceau de présomptions et pourraient apporter une aide précieuse dans la résolution de certaines enquêtes judiciaires.

Cette étude des éléments traces a montré l'absence dans le cannabis calédonien de métaux lourds comme le mercure ou le plomb, toxiques ; mais si l'on s'intéresse aux métaux de transition dont font partie le nickel et le chrome, ceux-ci sont parfois bien représentés en région minière et seraient susceptibles de se trouver à des états d'hypervalence, à forte réactivité.

Dans le cannabis calédonien, les concentrations en chrome et en nickel sont très supérieures aux concentrations relevées dans les tabacs de différentes marques de cigarettes. Dans 5 marques américaines de cigarettes, il a été mesuré en moyenne des concentrations en Ni de 1,72 µg/g de tabac. A propos du cannabis calédonien, certains échantillons ont une teneur en Ni près de 500 fois plus élevée (620 µg/g). Or, le Ni présent dans une cigarette allumée peut former un composé gazeux volatil : le nickel tétracarbonyle, Ni(CO)₄, cancérigène et fortement allergène.

De même, il serait intéressant de déterminer la spéciation du Cr afin d'éliminer la présence de chrome hexavalent, fortement réactif et cancérigène.

Ainsi, selon notre avis, le potentiel cancérigène du cannabis calédonien pourrait être important, la toxicité d'espèces réactives de métaux de transition pouvant se surajouter à la toxicité des goudrons.

Concernant les cannabinoïdes synthétisés par la plante, le THC est bien connu pour ses effets psychodysléptiques. Cependant, le CBD peut constituer dans certains cas 40 % des extraits de cannabis et est dépourvu des effets psychotropes du THC. Des études concernant les interactions de ces composés ont produit des résultats apparemment contradictoires. Bien que la potentialisation des effets du THC ait été observée, ce phénomène est probablement dû à des interactions pharmacocinétiques, le CBD étant un puissant inhibiteur du métabolisme hépatique des médicaments, il augmente les concentrations cérébrales en THC. Cependant plusieurs études

ont montré une neutralisation des effets du THC lorsque les deux composés étaient administrés simultanément à l'animal ou à l'homme.

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

Afin d'évaluer chez les consommateurs de cannabis le risque de survenue de comorbidités psychiatriques, nous proposons l'utilisation du rapport des concentrations THC/CBD capillaires qui permettrait de surveiller plus particulièrement des patients à haut risque de décompensation, ou à haut risque de rechute et qui permettrait d'expliquer des cas de résistance de schizophrénies, rebelles aux schémas thérapeutiques habituels.

Dans notre étude, les dosages capillaires du THC et du CBD mettaient en évidence les points suivants :

- Les patients présentant une psychose schizophrénique étaient plus grands consommateurs de cannabis que les patients consommateurs des autres groupes.
- Les patients ayant présenté un épisode de psychose cannabique – de résolution rapide sous traitement neuroleptique standard – avaient la consommation la plus faible ; on peut supposer que le vécu désagréable d'une telle expérience aura ensuite freiné leur consommation.
- Une confirmation était faite qu'il est nécessaire de considérer séparément les psychoses chroniques des psychoses aiguës dans l'étude des comorbidités associées au cannabis.
- Selon nous, le rapport THC/CBD capillaire marque de façon plus importante les différences entre les groupes et pourrait constituer un outil permettant de dépister les sujets à risque de déclencher des psychoses chroniques. Ainsi, le THC/CBD capillaire des patients schizophrènes était 12 fois plus élevé que celui des patients « chirurgicaux » ; et le THC/CBD capillaire des patients ayant présenté un épisode de bouffée délirante aiguë, de bon pronostic, était similaire à celui des patients « chirurgicaux ».

Ces résultats amènent plusieurs questions :

- Le consommateur choisit-il empiriquement un cultivar en fonction des effets recherchés (choix d'un THC/CBD donné) ?
- Existe-t-il une différence dans les modes de consommation du cannabis qui entraînerait un défaut d'élimination du THC et son accumulation dans l'organisme ?
- Existe-t-il une différence de métabolisation des cannabinoïdes pour les patients présentant une schizophrénie ?

Les concentrations capillaires en THC et en CBD pourraient alors servir de marqueurs d'un « risque schizophrénique », ce qui pourrait ouvrir une voie de recherche non encore explorée dans le domaine de la schizophrénie.

La vérification de ces hypothèses est difficile et demanderait des moyens humains et matériels importants. Cependant, il est possible de tirer profit de la stabilité des populations rurales de Nouvelle-Calédonie et du fait que le consommateur rural utilise souvent le cannabis qu'il cultive. On peut alors supposer que les consommateurs d'un groupe commensal diffèrent plus par la quantité de cannabis fumé et par leur mode de métabolisation plutôt que par la qualité de la plante utilisée (relative constance des concentrations en THC et CBD de la plante). Il suffirait de recruter et de comparer des patients présentant une psychose, consommateurs de cannabis avec leurs commensaux (apparentés, amis...) consommateurs de cannabis et exempts de maladie psychiatrique (témoins).

Enfin, le datura est la troisième plante psychotrope étudiée, son utilisation en Nouvelle-Calédonie en tant que drogue reste marginale et semble toucher spécifiquement des jeunes hommes à la recherche de sensations fortes, des toxicomanes en état de manque ou des sujets souffrant de psychose chronique.

Nous avons montré qu'en Nouvelle-Calédonie, la scopolamine est l'alcaloïde prédominant. Les substances addictives partagent la propriété d'induire une forte activation de type ERK dans un nombre limité de structures cérébrales incluant le noyau du *nucleus accumbens*, plusieurs composants de l'amygdale (coque du *nucleus accumbens*, amygdale centrale, noyau latéral du lit de la *stria terminalis*), ainsi que les couches profondes du cortex préfrontal. Cette activation étant médiée par des récepteurs dopaminergiques D1. La scopolamine à elle-seule n'activerait pas cet ensemble dans sa totalité ni de façon suffisante, son pouvoir addictif est donc relativement très faible, cela même si certaines structures du cerveau comprises dans le « système de récompense », comme le *nucleus accumbens*, sont stimulées.

Cependant selon nous, comme pour le kava, ce psychotrope permettrait de renforcer très efficacement les effets de l'alcool et du cannabis dans un but de recherche de sensations très fortes, de « défonce ».

La scopolamine peut être aussi une des substances efficaces de la soumission chimique, le datura a été ainsi utilisé en Nouvelle-Calédonie dans deux cas récents d'empoisonnements.

Les cas cliniques et médico-légaux présentés prouvent l'utilité et la nécessité du recours à la LC-MS/MS dans la recherche et le dosage de la scopolamine et de l'atropine à partir du sang, de l'urine et des cheveux de sujets. Les concentrations sont en effet très faibles et la fenêtre de détection de ces alcaloïdes tropaniques dans le sang et l'urine trop étroite. Lors de prises uniques de datura, la recherche était négative dans les cheveux et dans les poils de barbe ; cette négativité permet cependant d'éliminer une consommation chronique et de poser, devant un syndrome délirant persistant, un diagnostic de pathologie psychiatrique.

Ces cas cliniques montrent aussi la très nette prédilection des consommateurs envers les fleurs - partie de la plante la plus riche en scopolamine - les daturas fleurissant dans notre région plusieurs fois dans l'année.

Du rite social ou culturel aux abus : sans références médicales et sociales traditionnelles, l'usage des plantes psychotropes est souvent dévoyé et peut ouvrir la porte aux abus. Il s'agit principalement d'un poly-usage associant plantes, alcool et cannabis à but avoué de « défonce » par potentialisation des effets de ces consommations. Le développement du kava est parfois présenté comme un retour à la tradition dans divers pays du Pacifique ou comme le développement d'une « néo-tradition » en Nouvelle-Calédonie, mais l'ensemble de ce phénomène est la cause de certains abus, dans une société par ailleurs relativement permissive. Ces abus doivent être officiellement exposés et dénoncés par des instances gouvernementales. Le « secret-défonce » ainsi levé devrait permettre de définir une réglementation plus adaptée.

Ces abus ne doivent toutefois pas masquer le potentiel médical que l'on pourrait exploiter de ces plantes, en matière de thérapeutique anticancéreuse ou de traitement des douleurs rebelles, ainsi qu'en matière de diagnostic psychiatrique. La Nouvelle-Calédonie possède l'indéniable atout de permettre à sa population de bénéficier d'un bon accès aux soins, rendant aisées les observations médicales ; la réussite d'études scientifiques est cependant liée à la nécessaire implication du milieu traditionnel.

BIBLIOGRAPHIE

KAVA

- 1 Olievenstein C. et al. La Clinique du Toxicomane. Editions universitaires Begedis Paris, 1987 ; 163 p
- 2 **Laroche S, Cabalion P, Barguil Y. Typologie de la consommation de kava en Nouvelle-Calédonie, profils d'après enquêtes « à dire de buveurs ». *Ethnopharmacologia*. 2005 ; 35 : 19-31**
- 3 Bundeinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/stufenplan/Besch-Kava-Final.pdf 2002
- 4 JORF du 26 mars 2003
- 5 Lebot V, Cabalion P. Les kavas de Vanuatu. ORSTOM ed; 1986
- 6 Warter S. Etude de populations exposées au kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna. Contribution à la connaissance de la toxicité du kava. Thèse d'exercice de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg 2003 : 157-60
- 7 Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GA, Jamieson DD. Kava pyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 120-6
- 8 Jussofie A, Schmiz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from Piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology* 1994; 116: 469-74
- 9 Boonen G, Haberlein H. Influence of genuine kavapyrones enantiomers on the GABA_A binding site. *Planta Med* 1998; 64: 504-6
- 10 Boonen G, Ferger B, Kuschinsky K, Haberlein H. In vivo effects of the kavapyrones (+)-dihydromethysticin and (+/-)-kavain on dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. *Planta Med* 1998; 64: 507-10
- 11 Gleitz J, Friese J, Beile A, Ameri A, Peters T. Anticonvulsive action of (+/-)-kavain estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na⁺ channel receptor sites. *Eur J Pharmacol* 1996; 315: 89-97
- 12 Walden J, von Wegerer J, Winter U, Berger M, Grunze H. Effects of kawain and dihydromethysticin on field potential changes in the hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 697-706

- 13 Seitz U, Ameri A, Pelzer H, Gleitz J, Peters T. Relaxation of evoked contractile activity of isolated guinea-pig ileum by (+/-)-kavain. *Planta Med* 1997; 63: 303-6
- 14 Boonen G, Pramanik A, Rigler R, Haberlein H. Evidence for specific interaction between kavain and human cortical neurons monitored by fluorescence correlation spectroscopy. *Planta Med* 2000; 66: 7-10
- 15 Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 1105-20
- 16 Serdarevic N, Eckert GP, Muller WE. The effects of extracts from St. John's Wort and Kava Kava on brain neurotransmitter levels in the mouse. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 134-6
- 17 Seitz U, Schule A, Gleitz J. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med* 1997; 63: 548-9
- 18 Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW. Extracts of kava (*Piper methysticum*) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. *Psychopharmacology* 2003; 170: 33-41
- 19 Smith KK, Dharmaratne HR, Feltenstein MW, Broom SL, Roach JT, Nanayakkara NP, et al. Anxiolytic effects of kava extract and kavalactones in the chick social separation-stress paradigm. *Psychopharmacology* 2001; 155: 86-90
- 20 Rex A, Morgenstern E, Fink H. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test--a comparison with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 855-60
- 21 Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 84-9
- 22 Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. [Effect of a special kava extract in patients with anxiety-, tension-, and excitation states of non-psychotic genesis. Double blind study with placebos over 4 weeks]. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 584-8
- 23 Warnecke G. [Psychosomatic dysfunctions in the female climacteric. Clinical effectiveness and tolerance of Kava Extract WS 1490]. *Fortschr Med* 1991; 109: 119-22
- 24 Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders--a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 1-5
- 25 Singh NN, Ellis C, Sharp I, Eakin K. A 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effectiveness and safety of Kavatrol was conducted in a non-clinical sample with anxiety and stress. *Alternative Therapies* 1998; 4: 97-8
- 26 Malsch U, Kieser M. Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacology* 200; 157: 277-83
- 27 Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as Opipramol and Buspirone in Generalised Anxiety Disorder--an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine* 2003; 10: 38-49

- 28 Munte TF, Heinze HJ, Matzke M, Steitz J. Effects of oxazepam and an extract of kava roots (*Piper methysticum*) on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 46-53
- 29 Herberg KW. [Effect of Kava-Special Extract WS 1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters]. *Blutalkohol* 1993; 30: 96-105
- 30 Heinze HJ, Munthe TF, Steitz J, Matzke M. Pharmacopsychological effects of oxazepam and kava-extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 224-30
- 31 Gessner B, Cnota P. Kava extract have positive effects on neurophysiologic and neuropsychologic responses. *Z Phytother* 1994; 15: 30-7
- 32 Herberg KW, Winter U. 2nd international Congress on Phytomedicine Munich. 1996, September: 11-14
- 33 Mills S, Bone K. Principles and practice of Phytotherapy. *Materia Medica* 2000; 456-64
- 34 Jamieson DD, Duffield PH. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17: 509-14
- 35 Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ, Zollner B. [Antagonistic action of natural 5,6-hydrogenated Kava pyrones against strychnine poisoning and experimental local tetanus]. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 182: 251-68
- 36 Meyer HJ, Meyer-Burg J. [Inhibition of Electroconvulsion by the Kava-Pyrones Dihydromethysticin and Dihydrokavain]. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1964; 148: 97-110
- 37 Backhauss C, Krieglstein J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 265-9
- 38 Barguil Y, Sebat C, Cabalion P, Muller A. Intérêt potentiel du kava dans le traitement de douleur chronique. *Douleur* 2002 ; 3 :18-24**
- 39 Meyer HJ, May HV. Local anesthetic properties of natural kava pyrones. *Klin Woch* 1964; 42: 407
- 40 Duffield AM, Jamieson DD, Lidgard RO, Duffield PH, Bourne DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. *J Chromatogr* 1989; 475: 273-81
- 41 Martin HB, McCallum M, Stofer WD, Eichinger MR. Kavain attenuates vascular contractility through inhibition of calcium channels. *Planta Med* 2002; 68: 784-9
- 42 Gleitz J, Beile A, Wilkens P, Ameri A, Peters T. Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from *Piper methysticum* on human platelets. *Planta Med* 1997; 63: 27-30
- 43 Wu D, Yu L, Nair MG, DeWitt DL, Ramsewak RS. Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from *Piper methysticum* (kava kava) roots. *Phytomedicine* 2002; 9: 41-7
- 44 Wu D, Nair MG, DeWitt DL. Novel compounds from *Piper methysticum* Forst (Kava Kava) roots and their effect on cyclooxygenase enzyme. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 701-5

- 45 Mandeau A. Le kava, effets d'une consommation chronique sur les paramètres biologiques. Thèse d'exercice de Pharmacie, 2000 Lyon 1
- 46 Norton SA, Ruze P. Kava dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 89-97
- 47 Ruze P. Kava-induced dermopathy: a niacin deficiency? *Lancet* 1990; 335: 1442-5
- 48 Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community. *Med J Aust* 1988; 148: 548-55
- 49 Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 639-40
- 50 Noldner M, Chatterjee SS. Inhibition of haloperidol-induced catalepsy in rats by root extracts from *Piper methysticum* F. *Phytomedicine* 1999; 6: 285-6
- 51 Meseguer E, Taboada R, Sanchez V, Mena MA, Campos V, Garcia De Yebenes J. Life-threatening parkinsonism induced by kava-kava. *Mov Disord* 2002; 17: 195-6
- 52 Cairney S, Maruff P, Clough AR, Collie A, Currie J, Currie BJ. Saccade and cognitive impairment associated with kava intoxication. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 525-33
- 53 Spillane PK, Fisher DA, Currie BJ. Neurological manifestations of kava intoxication. *Med J Aust* 1997; 167: 172-3
- 54 Cairney S, Clough AR, Maruff P, Collie A, Currie BJ, Currie J. Saccade and cognitive function in chronic kava users. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 389-96
- 55 Sibon I, Rosier E, Orgogozo JM. [Meningismus after taking kava-kava]. *Rev Neurol* 2002; 158: 1205-6
- 56 Garner LF, Klinger JD. Some visual effects caused by the beverage kava. *J Ethnopharmacol* 1985; 13: 307-11
- 57 Tarbah F, Mahler H, Kardel B, Weinmann W, Hafner D, Daldrup T. Kinetics of kavain and its metabolites after oral application. *J Chromatogr B* 2003; 789:115-30
- 58 Barguil Y. Communications personnelles sur les effets des extraits de kava. Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, Nouméa. 2003**
- 59 Homsy W. Contribution de la muqueuse intestinale au métabolisme présystémique du diltiazem chez le lapin et chez l'homme. Thèse Faculté des études supérieures Montréal, Canada, Décembre 1998 <http://www.theses.umontreal.ca/theses/pilote/homsy/these.html>
- 60 Rasmussen AK, Scheline RR, Solheim E, Hansel R. Metabolism of some kava pyrones in the rat. *Xenobiotica* 1979; 9: 1-16
- 61 Johnson BM, Qiu SX, Zhang S, Zhang F, Burdette JE, Yu L, et al. Identification of novel electrophilic metabolites of piper methysticum Forst (Kava). *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 733-40

- 62 **Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatotoxicity and enzyme induction related to aqueous extracts from kava root (piper methysticum) in New Caledonia : three cases of acute hepatitis, study of 28 heavy kava drinkers and animal studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: S240, P022**
- 63 Hoelz J, Juretzec W, Scheinder G, Stahl Biskup E. Kava-kava rizhoma. *Handbuch der pharmazeutischen Praxis* 1994; 6: 201-221
- 64 Sorrentino. Toxicology report, Kavapyron complex. Dep. Exp. Pharmacology, University of Neapel 1990
- 65 Schulz V, Hänsel R. Kava-kava as an anxiolytic agent. *Rational Phytotherapy* 1999:78-87
- 66 Singh YN, Devkota AK. Aqueous kava extracts do not affect liver function tests in rats. *Planta Med* 2003; 69: 496-9
- 67 Hsu S, Lin M, Chou C. Toxicologic studies of dehydro-5,6-kawain and 5,6 dehydrokawain. *Planta Med* 1994; 60:88-90
- 68 Teschke R, Gaus W, Loew D. Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. *Phytomedicine* 2003; 10: 440-6
- 69 Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, et al. Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *J Hepatol* 2003; 39: 62-7
- 70 **Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia. *Eur J Gastroen Hepat* 2003; 15: 1033-6**
- 71 Schulze J, Raasch W, Siegers CP. Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions--a case study. *Phytomedicine* 2003; 10: 68-73
- 72 Humberston C.L., Akhtar J., Krenzelok E.P. Acute hepatitis induced by kava kava. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 109-13
- 73 Gow PJ, Connelly NJ, Hill RL, Crowley P, Angus PW. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. *Med J Aust* 2003; 178: 442-3
- 74 Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products-United States, Germany, and Switzerland, 1999-2002. *CDC-MMWR* 2002; 51: 1065-7
- 75 **Barguil Y, Mandeau A, Genelle B, Dericke T, Vara A, Mouquet-Leeman C., Duhet D, Cabalion P. Kava and gamma-glutamyltransferase increase: hepatic enzymatic induction or liver function alteration? *Brit Med J eletters*, 21 March 2001**
- 76 Campo J.V., McNabb J, Perel JM, Mazariegos GV, Hasegawa SL, Reyes J. Kava-induced fulminant hepatic failure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 631-2
- 77 Kraft M., Spahn T.W., Menzel J., Senninger N., Dietl K.H., Herbst H., et al. [Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 970-2

- 78 Bundeinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. www.bfarm.de/de_ver/arzneimittel/amrisiken/stufenplan/Besch-Kava-Final.pdf 2002
- 79 Medecines Control Agency. Assesement report. London. July 8; 2002
- 80 Mandeau A, Barguil Y, Cabalion P, Duhet D. Effets d'une consommation chronique de kava : étude réalisée chez 19 buveurs en Nouvelle-Calédonie. *Ann Toxicol Anal*, 2001 ; 13: 145
- 81 Barguil Y, Kritsanida M, Cabalion P, Duhet D, Mandeau A, Poncet C. Kava (*Piper methysticum* Forst. f.) side effects and toxicity : study of 28 heavy kava drinkers and 3 cases of acute hepatitis in occasional kava drinkers in New Caledonia. *Ann Toxicol Anal* 2002
- 82 Barguil Y, Tarbah F, Shasheen A, Duhet D, Choblet E, Daldrup Th., Thirteen forensic cases related to kava consumption in New Caledonia (2002-2005), Seoul : Proceedings of the 43rd TIAFT meeting, 2005 : 83
- 83 Barguil Y, Mermond S, Kintz P, Villain M, Choblet E, Cirimele V, Cabalion P, Duhet D, Charlot J.Y. L'abus de Daturas et de kava en Nouvelle-Calédonie : une pratique inquiétante. *Ann Toxicol Anal* 2006 ; 18 : 33-43
- 84 Barguil Y, Warter S, Cabalion P, Choblet E, Duhet D. Effets secondaires non psychotropes d'une consommation chronique de kava : un mécanisme commun ? Communication Affichée. Assises de la Recherche Française dans le Pacifique, Nouméa 2004
- 85 Russman S, Barguil Y, Wenk M, Theurillat R, Cabalion P, Choblet E, Rentsch K, Lauterburg BH. Traditional aqueous kava extracts inhibit CYP4501A2 in humans. *J Clin Pharm Ther* 2004; 75: 83
- 86 Russmann S, Barguil Y, Wenk M, Cabalion P, Choblet E, Rentsch K, Lauterburg BH. Traditional aqueous kava extracts inhibit cytochrome P4501A2 in humans – protective effect against environmental carcinogens? *J Clin Pharm Ther* 2005; 77: 453-454
- 87 Barguil Y, Cabalion P, Tarbah F, Russmann S, Duhet D, Warter S, Müller C, Barny S, Choblet E, Weinmann W, Daldrup Th. Existe-t-il une toxicité liée à la consommation de kava ? Question de santé publique. Communication orale. Assises de la Recherche Française dans le Pacifique, Nouméa 2004
- 88 Goldberg M., Goldberg P., Salomon C., Hamelin C., Haramburu F., Barguil Y. Enquête épidémiologique sur la toxicité du kava et hépatotoxicité en Nouvelle-Calédonie. Etude de faisabilité. Rapport Inserm-IRD. 2006 ; 19 p + annexes
- 89 Barguil Y. Le kava est-il responsable de dépendance ? *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2002 ; 26:12
- 90 Barguil Y. Le kava, l'avis du biologiste : un produit psychotrope non réglementé en Nouvelle-Calédonie. Communication orale, Congrès Alcoologie du Pacifique, SFA, 2005, Nouméa. *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2005 ; 43 : 27
- 91 Barguil Y, Tarbah F, Choblet E, Charlot JY, Weinmann W, Duhet D, Daldrup Th. Pacific sedative beverage-kava- used as a drug of abuse : six recent case-reports. Communication orale, TIAFT proceedings, Melbourne 2003

- 92 Tarbah F, Barguil Y, Weinmann W, Müller CA, Duhet D, Cabalion P, Kardel B, Daldrup Th. Death after consumption of kava beverage in combination with alcohol and cannabis. Communication orale GTFCh, Mosbach 2003
- 93 Barguil Y, Mandeau A, Collignon J, Beata K, Duhet D. Identification de kavalactones dans le sang, la salive et l'urine par CLHP/BD, approche cinétique et application à la toxicologie clinique et médicolegale. *Ann Toxicol Anal* 2001 ; 13 : 139
- 94 Tarbah F, Barguil Y, Mueller CA, Rickert A, Duhet D, Cabalion P, Weinmann W, Daldrup Th. Hair analysis for kavalactones and their metabolites after oral consumption of kava beverage using HPLC-DAD, LC-MS/MS and GC/TOF-MS. Communication Orale GTFCh, Mosbach Avril 2005
- 95 Barguil Y, Duhet D, Choblet E. Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne Exemple du kava (*Piper methysticum* F.) : problèmes et perspectives. Communication Affichée UNESCO « Biodiversité Science et Gouvernance » Paris 24-28 janvier 2005
- 96 Barguil Y, Cabalion P, Duhet D, Isnard C, Choblet E, Hnawia E, Nour M. Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne. Exemple du Kava (*Piper methysticum* Forst f.) : questions et perspectives. 5^{ème} Congrès du CIPAM, Nouméa novembre / 2009
- 97 Barguil Y, Tarbah F, Choblet E, Charlot JY, Weinmann W, Duhet D, Daldrup Th. Six cas d'abus de kava en Nouvelle-Calédonie. Communication Orale, Réunion AMNC / SFTA, Nouméa, novembre 2003
- 98 Whitton PA, Lau A, Salisbury A, Whitehouse J, Evans CS. Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry* 2003; 64: 673-9
- 99 Fu S, Korkmaz E, Braet F, Ngo Q, Ramzam I. Influence of kavain on hepatic ultrastructures. *WJG* 2008; 14: 541-546
- 100 Barguil Y, Duhet D, Choblet E, Cabalion P, Hnawia E, Nour M. Lettre à la rédaction en réponse à Fu S. et al. *WJG* 2008; 14: 541-546
- 101 Barguil Y, Tarbah F, Milkusky M, Müller C, Duhet D, Cabalion P, Daldrup Th. Oral bolus kinetic study of plasma kavalactones (KL) using a chronic kava consumer model. Communication Affichée, Assises de la Recherche Française dans le Pacifique, Nouméa 2004
- 102 Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D. Recent research into the toxicology of Pacific medicinal plants. Pacific Herbs Business Forum, Port Vila February 2002, London Commonwealth Secretariat ed
- 103 Cabalion P, Barguil Y, Duhet D, Mandeau A, Warter S, Russmann S, Tarbah F, Daldrup Th. Kava in modern therapeutic uses: to a better evaluation of the benefit/risk relation. Researches in New Caledonia and Futuna. *Curares* 2003 ; 26 : 245-62
- 104 Barguil Y, Tarbah F, Shaheen A, Duhet D, Choblet E, Daldrup Th. Thirteen forensic cases related to kava consumption in New Caledonia (2002 – 2005). Communication Orale, Congrès TIAFT 2005 Séoul

105 Barguil Y, Cabalion P, Guillaudeux T, Isnard C, Choblet E, Hnawia E, Nour M. Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne. Exemple du kava (*Piper methysticum* Forst f.) : questions, éléments de réponses et perspectives. *Ethnopharmacologia* 2010 ; 45: 27-34

106 Schultes RE and Hofmann A. *Plants of the Gods: Origins of Hallucinogenic Use*. New York 1979, McGraw-Hill ed

CANNABIS

1 Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr

2 Tabary M. Consommation de cannabis en Nouvelle Calédonie : état des lieux en 2008 : études réalisées au Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie. Thèse d'exercice de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg 2009

3 Bruneton J. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. Paris, 3^{ème} Edition, Tec & Doc, 1999 : 371-379

4 Fournier G, Richez-Dumanois C, Duvezin J, Mathieu JP, Paris M. Identification of a new chemotype in *Cannabis Sativa* : Cannabigerol-dominant plant, biogenetic and agronomic prospect. *Planta med* 1987; 53: 27-280

5 Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (*JORF* n°130 du 7 juin 1990)

6 Labrousse A et Romero L Rapport sur la situation du cannabis dans le RIF marocain. OFDT Paris, 2001 ; 24p

7 Moreau J de Tours. *Du haschisch et de l'aliénation mentale*. Etudes psychologiques. Genève 1845, Slatkine ed

8 Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du δ -9-THC. *Ann Pharm Fr* 2008 ; 66 : 234-244

9 Cannabinoïdes et système nerveux central. 15. In : Expertise collective INSERM. Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé. Paris : INSERM, 2001 : 298-310

10 Système endocannabinoïdes et cannabinoïdes exogènes. 14. In : Expertise collective INSERM. Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé ? INSERM Paris, 2001 : 285

11 Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci* 2004 ; 20 : 45-53

12 Rahioui H. Neurobiologie du système cannabinoïde. 4. In : Reynaud M. Cannabis et santé. Paris : *Med Sci*. 2004 : 28

- 13 Bradshaw HB, Walker JM. The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 459-65
- 14 Vandevoorde S, Lambert D M. Gros plan sur les endocannabinoïdes, de nouveaux agents thérapeutiques. *Chim Nouv* 2004 ; 22 : 102-105
- 15 Gupta BD, Jani CB, Shah PH. Fatal « Bhang » poisoning. *Med Sci law* 2001; 41: 349-352
- 16 Aryana A, Williams MA Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol* 2007; 118: 141-144
- 17 Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 309-18
- 18 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris 1996, Masson 4ème ed
- 19 Leweke FM, Giuffrida A, Wursted U, Emrich HM, & Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuro report* 1999; 10: 1665-9
- 20 Mathew RJ, Wilson WH, Humpfreys D, Lowe JV, & Weithe KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 431-441
- 21 D'souza, CD, Belger, A, Ali-Saab, W, Adams S, Gil R, Larvery K, et al. Dose-response of THC effects in schizophrenics and healthy controls. *Biol Psychiatry* 1998; 43: S130-131
- 22 Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-termcannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharma Biochem Behav* 1991; 40: 683-688
- 23 Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Brit j psychiat* 2001; 178 : 116-122
- 24 Laqueille X. Troubles psychiatriques liés, induits ou associés au cannabis. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 30-34
- 25 Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20
- 26 Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int* 2001; 124: 200-203
- 27 Culic V. Acute risk factors for myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007; 117: 260-269
- 28 Mittleman MA, lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805-2809
- 29 Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA Study). *Am J Cardiol* 2006; 98: 478-484
- 30 Hernig RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. *Ann NY Acad Sci* 2001; 939: 413-415
- 31 Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al. Cannabis arteritis revisited—ten new case reports. *Angiology* 2001; 52: 1-5

- 32 Peyrot I, Garsaud AM, Saint-Cyr I, Quitman O, Sanchez B, Quist D. Cannabis arteritis: a new case report and a review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 388-391
- 33 Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318: 347-351
- 34 Matthias P, Tashkin DP, Marques-Magallanes JA, Wilkins JN, Simmons MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and delta9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 1145-1150
- 35 Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 1997; 112: 319-326
- 36 Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1198-1205
- 37 Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, and al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidem Biomar* 1999; 8: 1071-1078
- 38 Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaim-Luzon V, Ayoub W et al.. Cannabis use and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1371-2
- 39 Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, benhaim-luzon V, Carriot F, Cann CI, Bartal M. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Cause Control* 2002; 13: 609-616
- 40 Voirin N, Berthiller J, Benhaim-Luzon V, Boniol M, Straif K, Ayoub W, et al. Risk of lung cancer and past use of cannabis in Tunisia. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 577-579
- 41 Donald P. Marijuana and upper aerodigestive tract malignancy in young patients. *Advances in the Biosciences* 1991; 80: 39-54
- 42 Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, and al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidem Biomar* 2006; 15: 1829-1834
- 43 Chacko JA, Heiner JG, Siu W, Macy M, Terris MK. Association between marijuana use and transitional cell carcinoma. *Urology* 2006; 67:100-104
- 44 Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 375-389
- 45 Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Cause Control* 1997; 8: 722-728
- 46 Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neuro-oncol* 2004; 68: 57-69

- 47 Moore BA, et al. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a US Sample. *JGIM* 2004; 20: 1-5
- 48 Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221-228
- 49 Sasco A Cannabis et risques somatiques. 10. In : Costes JM. Cannabis, données essentielles. OFDT Paris, 2007 : 91
- 50 Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, and al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 258-66
- 51 Coates RA, Farewell VT, Raboud J, Read SE, MacFadden DK, Calzavara LM et al. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 717-722
- 52 Bautista CT, Sanchez JL, Montano SM, Laguna-Torres A, Suarez L, Sanchez J, et al. Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection among female commercial sex workers in South America. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 311-316
- 53 Friedman H, Pross S, Klein TW. Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. *FEMS Immunol Med Mic* 2006; 47: 330-342
- 54 Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M, Mortlock M, Gilpin C. A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. *Int J Tuberc Lung D* 2003; 7: 860-865
- 55 Taylor DN, Wachsmuth IK, Shangkuan YH, Schmidt EV, Barret TJ, Schrader JS, et al. Salmonellosis associated with marijuana: a multistate outbreak traced by plasmid fingerprinting. *New Engl J Med* 1982; 306: 1249-1253
- 56 Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 63-71
- 57 Mallaret M, Dal'Bo-Rohrer D, Demattéis M. Effets somatiques liés à la consommation de cannabis. 78. In : Reynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006 : 505
- 58 Hembree WC, Nahas GG, Zeidenberg P, Huang HFS. Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. In: Nahas GG, Paron M. Marijuana: biological effects. Oxford (UK): Pergamon Press, 1980: 429-439
- 59 Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE. Effects of delta-9- tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006; 85: 653-660
- 60 Klonoff-Cohen HS, Natarajan L, Chen RV. A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 369-376

- 61 Davitian C, Uzan M, Tigaizin A, Ducarme G, Dauphin H, Poncelet C. Maternal cannabis use and intra-uterine growth restriction. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 632-637
- 62 Frank DA, Bauchner H, Parker S, Hubert AM, Kyei-Aboagye K, cabral, et al. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *J Pediatr* 1990; 117: 622-626
- 63 Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Eng J Med* 1989; 320: 762-768
- 64 Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner R, Stubblefield PC, Ryan KJ. The association of marijuana use outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983; 73 : 1161-1164
- 65 Day N, Sambamoorthi U, Taylor P, Richardson G, Robles N, Jhon Y, et al. Prenatal marijuana use and neonatal outcome Neurotoxicol. *Teratology* 1991; 13: 329-334
- 66 Day NL, Cottreau CM, Richardson GA. The epidemiology of alcohol, marijuana and cocaine use among women of childbearing age and pregnant women. *Clin Obste Gyneco* 1993; 36: 232-245
- 67 Steinberg EK, Ferenez C, Loffredo CA. Infant with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology* 2002; 65: 106-115
- 68 Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Teratology* 2004; 70: 59-64
- 69 Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateston TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: dermographic, pregnancy, and lifestyle risk factor. *Teratology* 1994; 50: 44-53
- 70 Scrag RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, Taylor BJ, Stewart AW. Maternal cannabis use in the sudden death syndrom. *Acta paediatr* 2001; 90: 57-60
- 71 Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrom. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 765-770
- 72 Karila L, Vignau J, Alter C, Reynaud M. Altération cognitive liée à la consommation aigue et chronique de cannabis. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 23-26
- 73 Deniker P, Colonna H, Loo H. Pharmacopsychose et syndrome déficitaire. *Evol Psychiatr* 1973 ; 214 : 283
- 74 Richard D, Senon JL. Le cannabis, revue bibliographique générale. *Revue toxibase* 1995 ; 1 : 1-25
- 75 Defer B. Les troubles mentaux provoqués par l'usage prolongé du cannabis. In : Textes et Documents, Colloque scientifique international, Les drogues illicites. Académie nationale de médecine 8-9 avril 1992 : 89-92
- 76 Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004; 363: 1579-1588

- 77 Rapport INSERM. Cannabis, quels effets sur la santé ? Chapitre 6 consommations de cannabis et troubles psychotiques. 2004 : 117-136
- 78 Potvin S, Stip E, Roy JY. Schizophrénie et cannabinoïdes : données cliniques, expérimentales et biologiques. *Drogue, santé et société* 2004 ; 2 :1-16
- 79 Hambrecht M, Hafner M. Cannabis use and psychosis: A review of clinical and epidemiological evidence. *Aust NZ J Psychiat* 2000; 34: 468-475
- 80 Karam EG, Yabroudi PF, Melhem NM. Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in acute general psychiatric admissions: a study from Lebanon. *Compr Psychiatry* 2002; 220: 35-40
- 81 Cone EJ, et al.. Passive inhalation of marijuana smoke: urinalysis and room air levels of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Anal Toxicol* 1987; 11: 89-96
- 82 Niedbala RS, et al. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. II. Two studies of extreme cannabis smoke exposure in a motor vehicle. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 1-9
- 83 Niedbala RS, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 546-552
- 84 Dervaux A, Olie JP, Laqueille X, Krebs MO. Conduites addictives chez 100 sujets schizophrènes. *Encéphale* 1999 ; 25 : 183
- 85 Duau E, Dervaux A. Toxicomanie et schizophrénie. Séminaire de psychiatrie biologique: hôpital Sainte-Anne. 2000; 30 : 93-112
- 86 Morgan C and Curran V. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 306-7
- 87 Liraud F, Verdoux H. Clinical and prognostic characteristics associated with addictive comorbidity in hospitalized psychiatric patients. *Encéphale* 2000; 26: 16-23
- 88 Van Ammers E, Sellman JD, Mulder RT. Temperament and substance abuse in schizophrenia : is there a relationship ? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 283-288
- 89 Barguil Y, Charlot JY, Southwell G, Kintz P, Baumann F, Guégan A, Cirimele V, Villain M, Choblet E, Hnawia E, Nour M. Evaluation du risque d'apparition de comorbidités psychiatriques chez le consommateur de cannabis par la détermination du rapport des concentrations capillaires en THC et en CBD. Communication Orale, SFTA, Antibes, Juin 2010**
- 90 D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1558-72
- 91 Southwell G, Charlot JY, Barguil Y. Cannabis et commensaux. Etude de la variation du rapport THC/CBD dans une population commensale. Communication personnelle, CHS Albert Bousquet, Nouméa, 2010**

- 92 **Barguil Y. Le cannabis. Faibles risques de dépendance, mais toxicité neuro-comportementale importante. *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2002 ; 26 : 9**
- 93 **Barguil Y, Cirimele V, Charlot JY, Duhet D, Villain M, Kintz P, Choblet E. Teneurs en δ -9 tétrahydrocannabinol de la marijuana saisie en Nouvelle-Calédonie (2004 – 2005). *Bulletin Médical Calédonien & Polynésien* 2005**
- 94 **Barguil Y, Guégan A, Charlot JY, Anselot P, Choblet E, Lepot L, Deroche S, Hnawia E, Nour M. Approche toxicologique du cannabis en Nouvelle-Calédonie : nouvelles connaissances. Com orale, La Semaine Santé et Sécurité au Travail. Nouméa octobre 2009**
- 95 **Barguil Y, Choblet E, Guégan A, Lepot L, Charlot JY. Les modalités du dépistage des stupéfiants. Com orale, La Semaine Santé et Sécurité au Travail. Nouméa octobre 2009**
- 96 **Barguil Y, Choblet E. Alcool, cannabis et accident de la voie publique en Nouvelle-Calédonie. Com affichée, La Semaine Santé et Sécurité au Travail. Nouméa octobre 2009**
- 97 **Barguil Y. Teneurs en δ -9 tétrahydrocannabinol (THC) des saisies de cannabis en Nouvelle-Calédonie (2004 – 2007). Une situation alarmante. Communication Orale Session plénière Conseil Economique et Social de la Nouvelle-Calédonie, Novembre 2007 et Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie, Mars 2008**
- 98 **Choblet E, Barguil Y, Charlot JY, Duhet D. Traitement psychotrope et toxicomanie en Nouvelle-Calédonie. Communication Affichée, Assises de la Recherche Française dans le Pacifique, Nouméa 2004**
- 99 Loi n° 70 – 1320 du 31/12/1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage des substances vénéneuses
- 100 Cambillau N. Santé publique/droit pénal L'usage de cannabis : entre répression excessive et dépénalisation problématique. *Médecine & Droit* 2003 ; 58 : 3-16
- 101 Loi n° 2007-297 du 5 mars 2007 relative à la prévention de la délinquance
- 102 Loi n°2003-495 du 12 juin 2003 renforçant la lutte contre la violence routière. L'article 45 de la Loi n°2003-495 du 12 juin 2003 rendant applicable à la Nouvelle-Calédonie la lutte contre la violence routière
- 103 Article 221-6-1 du Code Pénal, crée par la Loi n°2003-495 du 12 juin 2003 - (publié au JORF du 13 juin 2003, art. 1) accentuant les sanctions contre les violences routières commises par des conducteurs conduisant (notamment) sous l'effet de substances stupéfiantes
- 104 Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH). *J Anal Toxicol* 1992; 16: 283-290
- 105 Musshoff F., Burkhard M. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther Drug Monit* 2006; 28:155-162
- 106 Kintz P, Cirimele V. Testing human hair for cannabis. *Forensic Sci Int* 1995; 70: 175-182

- 107 Huestis MA, Richard A., Gustafson, Eric T., Moolchan, Allan Bames, James A., Bourland, Stacy A., Eugene F., Hayes, Patrick M., Carpenter, Michael L. Cannabinoide concentration in hair from documented cannabis user. *Forensic Sci Int* 2007; 169: 129-136
- 108 Pragst F. Pitfalls in hair analysis resulting from variability of human hair growth and from alternative drug incorporation mechanism. *Ann Toxicol Annal* 2005; 17: 128,
- 109 Uhl M. Determination of cannabinoids in human hairs in Analytical and practical aspects of drug testing. CRC Press 2006, Pascal Kintz ed.
- 110 Kauert G and Röhrich J. Concentrations of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cocaine and 6-monoacetylmorphine in hair of drug abusers. *Int J Legal Med* 1996; 108: 294
- 111 Tsanaclis LMT. Hair analysis for assessing cannabis use. Where is the cutt-off? Personal communication, September 2005
- 112 Kintz P, Villain M, Cirimele V, Jamey C, Ludes B. Décret n° 2003-293 du 31 mars 2003. Restitution du permis de conduire à partir d'analyses des cheveux. *Ann Toxicol Anal* 2003 ; 15 :117-22
- 113 Barguil Y. Le cannabis, ses principaux cannabinoïdes et ses éléments traces : intérêt judiciaire, à propos d'une affaire criminelle en Nouvelle-Calédonie. D.U. de Médecine Légale et de Sciences Criminelles Opt Sciences criminelles, Université R. Descartes Paris V, 2009**
- 114 Loi n° 99-505 du 18 juin 1999 (*JORF* du 19 juin 1999)
- 115 Etude « stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière », OFDT, octobre 2005
- 116 Jaffré T. Composition chimique et conditions de l'alimentation minérale des plantes sur roches ultramafiques en Nouvelle-Calédonie. *Cah ORSTOM, sér Biol*, 1976 ; vol. XI : 53-63
- 117 Barguil Y., Kintz P., Villain M., Fogliani B., Cirimele V., Choblet E., Hnawia E., Nour M. Profils cannabinoïdes et multiélémentaires : intérêt judiciaire. *Ann Toxicol Anal* 2009 ; 21: 98**
- 118 Carte des gites minéraux et substances utiles de Nouvelle-Calédonie, IRD <http://www.cartographie.ird.fr/sphaera/images/telechargement/15535.pdf>
- 119 Bowles C. DNA profiling used on cannabis plants. <http://www.newscientist.com> released 9 Jul 2003
- 120 Müller G, Eggersgluess D, Raju N. Heavy metal (Cd, Cu, Pb, Cr, Zn, Hg) concentrations in tobacco of commonly smoked cigarette brands purchased in Germany, China, Russia, India and Canada. <http://www.cprm.gov.br/pgagem/Manuscripts/mullergcigarettes.htm>
- 121 Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 421-429
- 122 Fleming MP, Clarke RC. Physical evidence for the antiquity of Cannabis sativa L. (Cannabaceae). *J Internat Hemp Assoc.* 1998; 5: 80-92

DATURA

- 1 **Barguil Y, Mermond S, Kintz P, Villain M, Choblet E, Cirimele V, Cabalion P, Duhet D, Charlot JY. L'abus de Daturas et de kava en Nouvelle-Calédonie : une pratique inquiétante. *Annal Toxicol Anal* 2006 ; 18 : 33-43**
- 2 MacKee HS S. Catalogue des plantes introduites et cultivées en Nouvelle-Calédonie. Paris : Museum National d'Histoire Naturelle, 1994 : 130-1
- 3 Chau DT, Rada P, Kosloff RA, Taylor JL, Hoebel BG. Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: antidepressant-like effects of local M1 antagonist in the Porsolt swim test. *Neurosci* 2001; 104: 791-8
- 4 Valjent E, Pagès C, Hervé D, Girault JA, Caboche J. Addictive and non-addictive drugs induce distinct and specific patterns of ERK activation in mouse brain. *Eur Neurosci* 2004; 19: 1826-36
- 5 Guerra F. Sex and drugs in the 16th Century. *Br J Addict* 1974; 69: 269-90
- 6 Anger JP, Villain M, Baert A, Kintz P. Le datura : une plante oubliée de la pharmacopée mais qui semble de plus en plus plébiscitée par les jeunes. *Annal Toxicol Anal* 2004 ; 16 : 166
- 7 Revault d'Alonnes E. *Datura* : remède ou poison ? Thèse d'exercice de Pharmacie, 2007 Paris V
- 8 Arouko H, Matray MD, Bragança C, Mpaka JP, Chinello L, Castaing F, Bartou C, Poisot D. L'intoxication volontaire par ingestion de *Datura stramonium*. Une autre cause d'hospitalisation des jeunes en quête de sensations fortes. *Ann Med Interne* 2003, 154 HS I ; 1S46-1S50
- 9 Bruneton J. Alcaloïdes tropaniques. *In* : Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 1999 ; 805-24
- 10 **Kintz P, Villain M, Barguil Y, Charlot JY, Cirimele V. Testing for atropine and scopolamine in hair by LC-MS/MS after *Datura innoxia* abuse. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 454-7**
- 11 Quek KC, Cheah JS. Poisoning due to ingestion of the seeds of kechubong (*Datura fastuosa*) for its ganja-like effect in Singapore. *J Trop Med Hyg* 1974; 77: 111-2
- 12 Schneider I. Intoxication au *Datura* en Gironde entre 2001 et 2005 : à propos de 16 cas. Thèse d'exercice de Médecine, 2006 Bordeaux 2
- 13 Tollet M. Intoxication au *Datura stramonium*. Etude des cas recensés au Centre Antipoison d'Angers 2000-2004. Thèse d'exercice de Médecine, 2006 Angers
- 14 Roblot F, Montaz L, Delcoustal M, Bagouyriau E, Chavagnat JJ, Morichaud G, Pourrat O, Scepi M, Patte D. Intoxication par *Datura stramonium* : le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique. *Rev Méd Interne* 1995 ; 16 : 187-190
- 15 Tapie B. Intoxication par le *Datura* : à propos de 10 cas reçus au Groupe Hospitalier Sud Réunion. Thèse d'exercice de Médecine, 2004 Toulouse

ANNEXES

Annexe 1 :

Concentrations moyennes en Ni, Cr et Co des feuilles de 13 espèces non accumulatrices des stations sur sol ferrallitiques, en µg/g de matière sèche, d'après Jaffré T (116)

espèce	Ni	Cr	Co
<i>Acacia spirorbis</i>	11 (+/- 8)	4,5 (+/- 9)	3 (+/- 2,4)
<i>Alphitonia neocaledonica</i>	27 (+/- 9)	3,8 (+/- 2,6)	< 2
<i>Halfordia kendack</i>	13 (+/- 8)	< 2	4,1 (+/- 3,7)
<i>Lomanda insularis</i>	11 (+/- 10)	< 2	< 2
<i>Longetia buxoides</i>	8 (+/- 3)	< 2	2,1 (+/- 1,4)
<i>Montrouziera sphaeroidea</i>	17 (+/- 12)	< 2	< 2
<i>Osmanthus austro-caledonicus</i>	7 (+/- 1)	3 (+/- 3)	< 2
<i>Scaevola beckii</i>	27 (+/- 16)	< 2	< 2
<i>Wickstroemia viridiflora</i>	13 (+/- 4)	2 (+/- 2)	2,7 (+/- 3,7)
<i>Costularia comosa</i>	9 (+/- 4)	< 2	< 2
<i>Lepidosperma perteres</i>	14 (+/- 12)	< 2	< 2
<i>Pteridium aquilinum</i>	6 (+/- 5)	< 2	< 2
<i>Schizaea laevigata</i>	4 (+/- 3)	2,3 (+/- 1)	< 2

Annexe 2 :

Concentrations capillaires en cannabinoïdes de consommateurs de cannabis hospitalisés en traumatologie

Sexe	Age	segment	matrice	THC (ng/mg)	CBD (ng/mg)	CBN (ng/mg)	THC/CBD	LQ	renseignements cliniques
M	20	<1cm	cheveux	0,025	0,01	0	2,5	0,05	victime AVP
M	20	<1cm	cheveux	0,025	0,01	0	2,5	0,05	victime AVP
M	19	<1cm	cheveux	0,35	0,15	0,12	2,3	0,05	victime AVP
M	16	<1cm	cheveux	0,23	0,16	0,1	1,4	0,05	victime AVP
M	17	8cm	cheveux	0,19	0,01	0	19	0,05	auteur AVP
M	18	4cm	cheveux	0,2	0,09	0,07	2,2	0,05	auteur AVP
M	21	<1cm	cheveux	0,47	0,13	0,16	3,6	0,05	auteur AVP
M	28	7cm	cheveux	1,4	0,14	0,25	10	0,05	auteur AVP
M	28	2cm	cheveux	0,07	0,01	0,025	7	0,05	auteur AVP
M	38	3cm	poils axillaires	0,13	0,025	0,025	5,2	0,05	victime blessures par arme blanche
M	35	1cm	cheveux	0,94	0,13	0,21	7,2	0,05	victime blessures par arme blanche
M	43	1cm	cheveux	3	0,2	0,5	15	0,05	accident du travail

F	23	1-2cm	cheveux	0,03	0,01	0,04	3	0,05	consommatrice, enfant hospitalisé
M	33	3 cm	cheveux	0,2	0,4	0,1	0,5	0,05	piéton victime AVP

Arbitrairement, pour le calcul, quand le résultat est inférieur à la limite de quantification on affecte à ce résultat la valeur de 0,025. Si la valeur du THC est positive mais que la valeur du CBD est nulle on affecte la valeur de 0,01 au résultat du CBD.

Concentrations capillaires en cannabinoïdes chez des personnes ayant eu une psychose aiguë au décours d'une consommation de cannabis

Sexe	Age	segment	matrice	THC (ng/mg)	CBD (ng/mg)	CBN (ng/mg)	THC/CBD	LQ	renseignements cliniques
M	37	2cm	cheveux	0,07	0,025	0,025	2,8	0,05	psychose cannabique
M	30	1cm	cheveux	0	0	0	0	0,05	psychose cannabique
M	29	2cm	cheveux	0,32	0,025	0,025	12,8	0,05	psychose cannabique
F	23	20cm	cheveux	0,05	0,01	0,025	5	0,05	psychose cannabique
M	29	2 cm	cheveux	0,2	0,025	0,025	8	0,05	psychose cannabique
M	28		cheveux	0,025	0,025	0,025	1	0,05	psychose cannabique
F	26	6 cm	cheveux	0	0	0	0	0,05	psychose cannabique

Concentrations capillaires en cannabinoïdes chez des consommateurs de cannabis bénéficiant d'un suivi spécialisé dans le cadre d'un traitement de troubles psychiatriques chroniques (schizophrénies et délires chroniques)

Sexe	Age	segment	matrice	THC (ng/mg)	CBD (ng/mg)	CBN (ng/mg)	THC/CBD	LQ	renseignements cliniques
M	40	6cm	cheveux	0,13	0,025	0,025	5,2	0,05	troubles du comportement
M	23	2cm	cheveux	0,25	0,1	0,15	2,5	0,05	hétéroagressivité
M	18	3cm	cheveux	4,15	0,025	0,025	166	0,05	hétéroagressivité
M	17	12cm	cheveux	0,42	0,09	0,05	5	0,05	syndrome amotivationnel
M	24		poils barbe	0,61	0,01	0,39	61	0,05	épisode psychotique
M	24	3cm	cheveux	1,83	0,01	0,09	183	0,05	psychose schizophrénique
M	33	3cm	cheveux	0,7	0,01	0,4	70	0,05	schizophrénie bien équilibrée
F	18	10cm	cheveux	0,14	0,025	0,025	5,6	0,05	schizophrénie résistante

M	7	3 cm	cheveux	0,16	0,17	0,14	0,94	0,05	Schizophrénie
M	43	3cm	cheveux	0,25	0,29	0,28	0,86	0,05	schizophrénie
M	32	5cm	cheveux	2,24	0,16	0,16	14	0,05	schizophrénie hébéphrénique
M	28	10cm	cheveux	5,9	0,01	1	590	0,05	schizophrénie paranoïde
M	36	2cm	cheveux	1,3	0,6	0,4	2,2	0,05	schizophrénie paranoïde
M	35	4cm	cheveux	1,15	0,025	0,025	46	0,05	schizophrénie paranoïde
M	24	6cm	cheveux	0,2	0,025	0,025	8	0,05	schizophrénie paranoïde
M	36	2 cm	cheveux	1,3	0,1	0,07	13	0,05	schizophrénie paranoïde
M	22	3 cm	cheveux	0,2	0,09	0,07	2,2	0,05	schizophrénie paranoïde
F	31	2 cm	cheveux	0,2	0,08	0,025	2,5	0,05	schizophrénie paranoïde
M	36	2 cm	cheveux	0,5	0,09	0,07	5,6	0,05	schizophrénie paranoïde
M	37	2 cm	cheveux	0,6	0,5	0,3	1,2	0,05	schizophrénie paranoïde
M	33	6 cm	cheveux	0,1	0,1	0,15	1	0,05	schizophrénie paranoïde
M	25	6 cm	cheveux	0	0	0	0	0,05	schizophrénie paranoïde
M		5 cm	cheveux	0,05	0,01	0,025	5	0,05	épisodes d'hallucination
F	29	6 cm	cheveux	0,025	0,025	0,023	1	0,05	troubles bipolaires