



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude de la perception visuo-spatiale lors de tâches
professionnelles et influence de la consommation de cannabis**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2014 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Grégory Hermel

JURY

Président : Monsieur le Professeur Paul FRIMAT

Assesseurs : Madame le Professeur Annie SOBASZEK
Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Directeur de Thèse :
Docteur Alexandra TRICHARD-SALEMBIER

Avertissements

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Résumé

Contexte : le cannabis est actuellement au cœur de l'actualité, il est à la première place des substances illicites consommées en France et commence à envahir le milieu professionnel. Sa consommation affecte les fonctions exécutives, les processus attentionnels, la perception du temps et le contrôle oculomoteur. Contrairement aux études sur les fonctions exécutives et attentionnelles, les effets du cannabis sur la perception visuelle ont fait l'objet de très peu d'investigations.

Objectifs : l'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact du cannabis sur la perception visuelle et de caractériser les déficits visuels en terme de taux d'erreurs dans trois paradigmes expérimentaux.

Méthode : il s'agit des résultats préliminaires d'une étude pilote contrôlée monocentrique réalisée chez des sujets exerçant un métier sollicitant les fonctions visuo-spatiales lors de leurs tâches professionnelles habituelles. La population était composée de deux groupes, l'un composé par des sujets consommateurs de cannabis et l'autre par des sujets non-consommateurs et exerçant une profession similaire.

Résultats : l'étude de la perception des contrastes montrait une diminution de la reconnaissance des scènes naturelles lorsque le contraste décroissait. Les erreurs semblaient être plus fréquentes chez les consommateurs de cannabis pour des contrastes de 13, 6 et 3% de l'originale. Le temps de réaction à un signal lumineux simple semblait être plus court dans la population contrôle alors que l'apparition d'un distracteur n'apportait pas de différence entre les deux groupes.

L'étude de la perception des potentialités d'action dans une situation écologique semblait laisser apparaître une sous-estimation des invariants perceptuels chez les consommateurs de cannabis.

Conclusion : ces résultats ne sont que préliminaires et ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative. Ils ne permettent que de laisser entrevoir une tendance conduisant à l'hypothèse que la consommation de cannabis pourrait engendrer des troubles de la perception visuelle.

Liste des figures

Figure 1 : cannabis, sativa sativa.

Figure 2 : composition chimique des principaux constituants du cannabis.

Figure 3 : distribution du THC dans l'organisme.

Figure 4 : concentration de THC plasmatique et effets ressentis en fonction du temps.

Figure 5 : voies métaboliques du THC.

Figure 6 : schéma d'un récepteur CB1.

Figure 7 : distribution des récepteurs CB1 dans le cerveau.

Figure 8 : mécanisme d'action synaptique.

Figure 9 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction de l'âge.

Figure 10 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction de l'âge.

Figure 11 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction des secteurs d'activité.

Figure 12 : fond d'œil montrant la rétine composée de la macula, la fovéala et la papille optique.

Figure 13 : schéma de la coupe radiale de la rétine.

Figure 14 : répartition des photorécepteurs sur la rétine.

Figure 15 : schéma d'un cône et d'un bâtonnet.

- Figure 16 :** schéma de l'organisation cellulaire d'un champ récepteur visuel.
- Figure 17 :** schéma fonctionnel d'un champ récepteur d'une cellule ganglionnaire à centre-on et à pourtour-off.
- Figure 18 :** représentation schématique d'un champ récepteur.
- Figure 19 :** A : schéma représentant les projections des fibres retiennes sur le cortex visuel primaire en coupe axiale ; B : schéma représentant les projections retiennes et cartographie des aires visuelles en vue postéro-latérale.
- Figure 20 :** coupe du corps genouillé latéral montrant l'aspect stratifié et la répartition entre les cellules parvocellulaires et magnocellulaires.
- Figure 21 :** coupe du cortex visuel montrant un aspect en couche des différentes aires visuelles la composant.
- Figure 22 :** circuits impliqués dans le processus de saccade oculaire.
- Figure 23 :** image de scène naturelle avec variation du contraste de 50, 25, 13, 6, 3%.
- Figure 24 :** schéma de la manipulation de la mesure de la résistance à l'interférence.
- Figure 25 :** test d'orientation attentionnel.
- Figure 26 :** image de l'œil filmée par le SMI. La croix noire représente le centre de la pupille et la blanche correspond au reflet de la cornée.
- Figure 27 :** oculomètre SMI.
- Figure 28 :** écran panoramique grand champ.
- Figure 29 :** schéma du dispositif expérimental utilisé lors de l'étude de la perception des potentialités d'action dans une situation écologique.
- Figure 30 :** (A) taux de réussite et (B) temps de réaction en fonction du niveau de contraste N, N/2, N/4, N/8, N/16 et N/32 dans des populations de non-consommateurs et consommateurs.

Figure 31 : performance de positionnement des scènes chez des non consommateurs (A) et des consommateurs (B).

Figure 32 : simulation d'une vision normale et de la vision avec une diminution de la perception du contraste.

Figure 33 : exemple d'une mauvaise perception d'affordance.

Liste des tableaux

Tableau 1 : interprétation des dosages sanguins en fonction des métabolites.

Tableau 2 : principales caractéristiques des différentes matrices pour la mise en évidence d'une consommation de cannabis.

Tableau 3 : questionnaire CAST.

Tableau 4 : questionnaire ALAC.

Tableau 5 : résumé des propriétés des neurones parvocellulaires et magnocellulaires rétiniens et géniculés.

Tableau 6 : critères d'inclusion et de non inclusion.

Tableau 7 : caractéristiques de la population.

Tableau 8 : valeurs des ratios dans les populations de consommateurs et non consommateurs.

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CVF : Capacité Vitale Forcé

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

ESPAD : European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation de la Santé

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

MILDT : Mission Interministériel de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

RCB1 et RCB2 : Récepteur cannabinoïde de type 1 et 2

SAM : Stupéfiants et Accidents Mortels

SAMCHA : Substance Abuse and Mental Health Services Administration

THC et Δ-THC : Tétrahydrocannabinol

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Table des matières

Résumé	1
Liste des figures	2
Liste des tableaux	4
Abréviations.....	6
Table des matières	7
Introduction	10
Chapitre 1 : Généralités	12
1.1. Histoire du cannabis	12
1.1.1. Antiquité	13
1.1.2. Moyen âge au XVIII ^{ème} siècle	14
1.1.3. XIX ^{ème} siècle.....	14
1.1.4. XX ^{ème} siècle à l'heure actuelle.....	15
1.2. Botanique	17
1.3. Modes de consommation.....	19
1.3.1. Types de produits	19
1.3.2. Voie orale	20
1.3.3. Voie pulmonaire.....	21
1.3.4. Voie transcutanée et rectale	22
1.4. Bases pharmacologiques	22
1.4.1. Composition chimique	22
1.4.2. Teneur en principe actif	23
1.4.3. Pharmacocinétique.....	24
1.4.3.1. Absorption.....	24
1.4.3.2. Distribution	25
1.4.3.3. Métabolisme.....	26
1.4.3.4. Elimination-excrétion.....	27
1.5. Système cannabinoïde	29
1.5.1. Récepteurs aux cannabinoïdes	30
1.5.1.1. Récepteurs cannabinoïdes de type 1.....	30
1.5.1.1.1. Structure et voies de signalisation	30
1.5.1.1.2. Distribution.....	31
1.5.1.2. Récepteurs cannabinoïdes de type 2.....	33
1.5.1.2.1. Structure et voies de signalisation	33

1.5.1.2.2. Distribution.....	34
1.5.2. Mécanisme d'action des cannabinoïdes.....	34
1.6. Effets du cannabis.....	36
1.6.1. Les signes d'intoxication aiguë.....	37
1.6.2. Les conséquences somatiques.....	38
1.6.2.1. Conséquences sur l'appareil respiratoire.....	38
1.6.2.2. Conséquences sur l'appareil cardiovasculaire.....	40
1.6.2.3. Conséquences sur l'appareil gastro-intestinal.....	40
1.6.2.4. Conséquences sur le système immunitaire.....	41
1.6.2.5. Conséquences sur l'appareil reproducteur.....	42
1.6.2.6. Conséquences sur système neuropsychologique.....	42
1.6.3. Les conséquences psychiatriques.....	43
1.6.3.1. Troubles anxieux.....	43
1.6.3.2. Syndromes dépressifs.....	43
1.6.3.3. Troubles psychotiques non-schizophréniques.....	44
1.6.3.4. Schizophrénie.....	45
1.6.4. Le syndrome de sevrage.....	46
Chapitre 2 : Cannabis et milieu professionnel.....	48
2.1. Etat des lieux.....	48
2.1.1. Etude de 2005 portant sur 1406 salariés du département de la Loire....	49
2.1.2. Etude de 2004 dans une population de 1000 chauffeurs-routiers.....	50
2.1.3. Etudes dans le domaine médical.....	51
2.1.4. Baromètre des consommations en milieu professionnel.....	52
2.2. Cadre législatif.....	53
2.2.1. Code pénal.....	54
2.2.2. Code de Santé Publique.....	55
2.2.3. Code de Déontologie.....	56
2.2.4. Code du Travail.....	57
2.2.5. Code de la Route.....	59
2.3. Dosage du Cannabis.....	59
2.3.1. Méthodes de dosage.....	60
2.3.1.1. Méthode immunochimique.....	60
2.3.1.2. Méthode chromatographique.....	61
2.3.1.3. Spectrométrie de masse.....	62
2.3.2. Les différentes matrices.....	62
2.3.2.1. Le sang.....	62
2.3.2.2. Les urines.....	64
2.3.2.3. La salive.....	65
2.3.2.4. Les cheveux.....	65
2.3.2.5. La sueur.....	66
2.3.3. Application à la médecine du travail.....	66
2.3.4. Dépistages réalisés en entreprise.....	68
2.3.4.1. Dosage urinaire.....	69
2.3.4.2. Dosage salivaire.....	69
2.3.5. Cas particulier du secteur du transport.....	70
2.4. Stratégies de repérage.....	71
2.4.1. La consommation déclarée.....	72
2.4.2. Les outils de repérage et d'évaluation des consommations nocives.....	72
2.4.2.1. Questionnaire CAST.....	72
2.4.2.2. Questionnaire ALAC.....	73

Chapitre 3 : la perception visuelle	75
3.1. Le système visuel	75
3.1.1. La rétine	75
3.1.2. Les cellules rétinienne	78
3.1.2.1. Les photorécepteurs	78
3.1.2.1.1. Répartition des photorécepteurs.....	78
3.1.2.1.2. Les cônes	79
3.1.2.1.3. Les bâtonnets	80
3.1.2.2. Les cellules bipolaires.....	80
3.1.2.3. Les cellules horizontales.....	81
3.1.2.4. Les cellules amacrines.....	81
3.1.2.5. Les cellules ganglionnaires.....	82
3.1.3. Notion de champ récepteur	83
3.1.4. Le cheminement de la rétine au cortex	86
3.1.4.1. Les relais thalamiques	87
3.1.4.2. Le cortex visuel.....	88
3.1.4.3. L'aire visuelle primaire	89
3.1.4.4. Les aires visuelles extra-striées.....	90
3.1.4.5. Les voies visuelles	90
3.2. Le traitement de l'information visuelle.....	91
3.2.1. Traitement du signal d'entrée	92
3.2.1.1. Perception et sensibilité au contraste	92
3.2.1.2. L'attention visuo-spatiale.....	93
3.2.1.3. Mouvements oculaires	94
3.2.2. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique.....	96
3.2.2.1. Le paradigme de Warren et Whang	97
3.2.2.2. Fonctionnement neuronal des affordances.....	98
3.2.3. Perception des distances dans une scène naturelle	99
Chapitre 4 : étude expérimentale	100
4.1. Introduction.....	100
4.2. Matériels et méthodes	104
4.2.1. Population	104
4.2.2. Etudes du traitement d'entrée du signal visuel.....	106
4.2.2.1. La sensibilité au contraste	106
4.2.2.2. Temps de réaction simple pour la détection d'un signal lumineux.....	106
4.2.2.3. Attention spatiale	108
4.2.2.4. Latence des saccades oculaires.....	107
4.2.3. Perception des distances et de la vision grand champ.....	110
4.2.4. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique....	111
4.2.5. Analyse statistique	112
4.3. Résultats.....	113
4.3.1. Caractéristiques de la population	113
4.3.2. Perception de la sensibilité au contraste.....	114
4.3.3. Temps de réaction et résistance à l'interférence	115
4.3.4. Perception des distances et de la vision grand champ.....	116
4.3.5. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique....	118
4.4. Discussion	119
Conclusion.....	127
Références bibliographiques	129

Introduction

Le développement des conduites toxicophiles est en constante évolution dans notre pays depuis plusieurs décennies et la consommation de cannabis représente l'une des facettes les plus préoccupantes de ces addictions. La France est devenue en quelques années le premier pays consommateur de cannabis en Europe. Selon les chiffres récents de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 3,8 millions de la population s'avère être des consommateurs de cannabis et 1,2 millions sont des consommateurs réguliers c'est à dire consommant plus de 10 joints par mois. Parmi cette partie de la population consommatrice, la tranche d'âge la plus représentée correspond aux 15-25 ans.

Au-delà des risques de trouble du développement cérébral chez les jeunes consommateurs (Meier *et al.*, 2012) et des risques d'apparition de trouble psychiatrique tel que la schizophrénie, le cannabis peut se montrer pourvoyeur de mort. L'étude SAM a montré que près de 3% des accidents mortels sont causés par une consommation seule de cannabis (Laumon *et al.*, 2004). Ces chiffres sont probablement sous-évalués du fait de la positivité éphémère du THC sanguin mais qui garde pourtant une rémanence importante au niveau du cerveau.

La prévalence des consommations étant très élevée dans la population active et donc dans la population en âge d'exercer une profession, le cannabis représente un danger dans le milieu du travail. Malheureusement, peu d'études sur l'évaluation de la consommation en substances psychoactives ont été réalisées et encore moins publiées. Néanmoins, l'INSERM a évalué que 15 à 20% des accidents du travail étaient directement en rapport avec ce type de consommation et en 2010, l'INPES a

publié un rapport mettant en évidence le problème des addictions dans le milieu du travail en différenciant les différentes catégories socio-professionnelles. Ce rapport conclu à une inquiétante prévalence de la consommation de cannabis avec une certaine disparité en fonction des secteurs d'activité.

Les effets du cannabis sur l'organisme en phase aiguë sont assez bien connus et seront revu dans le chapitre 2. L'impact sur la mémoire à court terme mais aussi sur les fonctions exécutives telles que la perception chronologique, la gestion des tâches à effectuer ou la coordination et la précision des mouvements semble difficilement associable à la bonne réalisation de tâches professionnelles et encore moins dans un contexte de sécurité.

Les effets d'une consommation chronique sur l'organisme font actuellement l'objet de nombreuses études. Des troubles attentionnels, de la mémoire à court terme et une symptomatologie proche de la psychose sont décrits. Du fait de la grande représentativité des récepteurs cannabinoïdes dans le système nerveux central, d'autres effets existent probablement. Parmi ceux-ci, les troubles de la perception visuelle représentent un terrain d'investigation important. Pourtant peu d'éléments sont actuellement connus ou même étudiés. Plusieurs auteurs ont mis en évidence des modifications de la vitesse des saccades oculaires, de la perception de la luminance et de la vision de la profondeur (Ploner *et al.*, 2002 ; Semple *et al.*, 2003 ; Macé *et al.*, 2004). La connaissance de ces éléments sont primordiaux et doivent s'inscrire dans une politique de réduction des risques des accidents professionnels.

Ce travail de thèse s'inclut dans un projet de recherche plus vaste visant à déterminer les troubles de la perception visuelle liés à la consommation de cannabis. Les trois premiers chapitres, de nature théorique, porteront sur les caractéristiques du cannabis, sur ses implications dans le milieu professionnel et enfin sur le fonctionnement de la perception visuelle. La dernière partie concernera les premiers résultats d'une étude pilote en cours de réalisation.

Chapitre 1 : Généralités

1.1 Histoire du cannabis

Bien que l'utilisation du cannabis fut et soit encore de nos jours au cœur des polémiques et des débats, il reste encore difficile de déterminer l'âge exact de sa domestication.

Selon l'état actuel de nos connaissances, il semblerait que le chanvre ait été utilisé et domestiqué pour la première fois en Asie centrale vers 8000 av. J.-C. Le chanvre s'avérerait être l'une des premières plantes domestiquées par l'Homme. Il était alors utilisé non seulement pour ses qualités nutritionnelles mais également à des fins décoratives et pratiques. Aucun élément, lors des fouilles du site néolithique de Xianrendong n'a permis de montrer s'il était utilisé dans la pharmacopée ou lors des rites religieux (Bellewood, 2005).

La plante s'est ensuite rependue dans l'est, dans un premier temps vers la Chine puis vers l'ensemble du sous-continent Indien. Plus tardivement, l'avancée des Scythes a permis son incursion dans l'ouest en passant par les pays du Moyen-Orient, la vallée du Nil et les pays du Maghreb. La diffusion de l'utilisation du chanvre en Occident s'est opérée en deux temps, une première vague avec les invasions Arabes au VIII^{ème} siècle et une seconde avec le retour des saintes croisades au XII^{ème} siècle.

Une fois ancrée dans la culture occidentale, l'usage du cannabis s'étendit rapidement en Afrique et aux Amériques en suivant les conquêtes coloniales.

1.1.1. Antiquité

Même si le cannabis fut très probablement domestiqué pour ses fibres et ses graines, la découverte de ses propriétés pharmacologiques ne tarda pas à émerger au cours de l'antiquité. Dès 1500 av. J.-C. les papyrus Ebers de l'Égypte pharaonique font mention du chanvre et de ses vertus thérapeutiques au même titre que l'opium ou la mandragore (Bardinet, 1995). Datant de la même époque, la plus ancienne pipe en bronze accompagnée de poteries contenant du chanvre découverte lors des fouilles de Bad Abbach en Bavière laisse ouverte l'hypothèse de l'usage psychotrope par inhalation (Broeckers, 2002). Les découvertes de l'archéologue soviétique, le Professeur Sergeï Ivanovitch Roudenko, montrent que les Scythes respiraient de la fumée de chanvre en communauté dans de petites tentes en toile afin de modifier leur niveau de conscience.

Plus tardivement, le cannabis apparaît dans la pharmacopée chinoise chez les disciplines du chirurgien Hua Tuo au II^{ème} siècle pour ses effets sédatifs. Il optimisait l'effet de l'anesthésie pour réaliser ses opérations. Galien, à la même époque, émettait déjà des doutes quant à l'utilisation fréquente de cette substance et mettait en garde contre les « vapeurs chaudes et toxiques » sur l'esprit (Galien, ed. Kuhn).

Néanmoins, l'usage médical du cannabis a été démontré par la découverte en 1993 d'un squelette d'une jeune fille de 14 ans. Le pelvis contenait le squelette d'un fœtus à terme dont la taille ne permettait pas un accouchement par voie basse. L'estomac de la jeune fille comprenait des résidus carbonisés d'un élément stable du cannabis. Selon Zias *et al.*, il s'agirait de cendres issues de la combustion de cannabis afin de faciliter l'accouchement (Zias *et al.*, 1993).

1.1.2. Moyen âge au XVIII^{ème} siècle

L'expansion cannabique continua durant tout le moyen âge avec principalement les invasions Arabes gagnant l'Afrique du Nord, l'Espagne, la France puis la totalité des pays péri-méditerranéens. Plus tardivement, au XIII^{ème} siècle, le chanvre se rependit vers les pays de la corne Africaine puis par proximité aux pays d'Afrique Noire.

Lors de ces invasions, les arabes apportèrent à l'Occident une nouvelle plante présentant un large éventail de propriétés. Le chanvre devint alors une denrée stratégique grâce aux nombreuses utilisations autorisées par sa fibre telles que le tissage ou le cordage. Dans le même temps, de nombreux traités médicaux arabes et perses décrivaient son potentiel thérapeutique.

A partir du XVI^{ème} siècle, l'occident allait véritablement découvrir le chanvre à grande échelle avec le cordage pour la marine. Les espagnols et les portugais allaient alors exporter la culture du cannabis vers l'Amérique latine et l'Afrique afin de développer leur commerce.

François Rabelais évoqua à cette époque le cannabis dans son Tiers-Livre en le comparant au Pantagruélion (Rabelais, 1552). Il recommanda alors son utilisation pour lutter contre les douleurs spastiques, les rhumatismes ou les crampes mais fit également allusion aux propriétés psychotropes.

1.1.3. XIX^{ème} siècle

Le XIX^{ème} siècle correspond à un premier tournant dans l'histoire du cannabis. Dès le début de ce siècle, l'essor de la médecine conduisit de nombreux médecins et pharmaciens aux confins des colonies occidentales pour étudier les thérapeutiques locales. Le cannabis n'était plus une richesse économique mais devenait un véritable élément de la pharmacopée. C'est à cette époque que William Brooke O'Shaughnessy, professeur en matière médicale au Medical College de Calcutta et

formé à Edimbourg, présenta le premier texte scientifique sur la connaissance occidentale moderne du cannabis. Il désigna cette plante sous la double dimension de stupéfiant et de médicament, tout en énonçant le problème de santé publique qui lui était responsable en Inde.

A la même période, le général en chef des armées françaises en Egypte déplorait le même problème de santé publique au sein de ses troupes. Pour juguler l'usage immodéré du hachich par les soldats français, il promulgua un arrêté qui correspondit à la première prohibition réglementaire. Napoléon Bonaparte, bien qu'enclin à une culture massive du chanvre, édicta le 8 octobre 1800 un décret interdisant son usage dans toute l'Egypte. Cette interdiction drastique fit suite à sa tentative d'assassinat par un égyptien en état d'ivresse cannabique.

En France, le cannabis gardait également une double connotation thérapeutique et psychotrope mais sans aucune notion de toxicité. Le Docteur Louis Aubert-Laroche, de retour d'Egypte, préconisait l'utilisation de résine et de teinture de cannabis pour lutter contre la plupart des maladies contagieuses. Jacques-Joseph Moreau de Tours fut le premier aliéniste qui se pencha sur l'utilisation du chanvre indien dans la psychiatrie. Il l'utilisa sur toutes pathologies mentales et expliqua ses bienfaits dans son ouvrage : « *Du Hachich et de l'aliénation mentale* » en 1845. En marge de l'aspect scientifique, les libres penseurs bourgeois des arts et des lettres allaient se fréquenter au sein du Club des Hachichins dont le fondateur, Théophile Gauthier (initié par Moreau de Tours) écrivit quelques années plus tard ses « rêves éveillés ». Des artistes tels que de Nerval, Karr, Baudelaire, de Balzac, Dumas ou Delacroix se réunissaient pour « voyager en chambre » en consommant le « dawamesk » (Arveiller, 2013) qui était une sorte de confiture de cannabis proche de l'actuel charas (équivalent asiatique du hachich)

1.1.4. XX^{ème} siècle à l'heure actuelle

Au début du XX^{ème} siècle la prescription médicale de cannabis déclinait en faveur des opiacés et sa consommation commença à devenir marginale.

Aux Etats-Unis, la consommation de cannabis en provenance de la Jamaïque puis du Mexique prenait de l'ampleur. Les mexicains le cultivaient et l'exportaient sans limitation vers les états du sud des Etats-Unis. Le cannabis prit alors le nom de marijuana, ce qui désignait à l'origine une cigarette de mauvaise qualité. Cette consommation à des fins psychotropes gagna dans un premier temps le Texas en 1903 puis rapidement la Nouvelle-Orléans où elle fut rapidement interdite. Au début des années 20, les Etats-Unis stigmatisèrent l'utilisation du chanvre indien et le considèrent comme l'herbe de la folie (« the weed of madness »). Il faudra attendre 1937 pour que le sénat vota une taxe, celle-ci fut si lourde qu'elle fut considérée comme une véritable prohibition (Joy *et al.*, 1937). Le Bureau Fédéral des Narcotiques décida en 1942 l'éviction du cannabis de la pharmacopée américaine.

En 1961, le chanvre indien fut classé par les conventions internationales comme stupéfiant sans intérêt médical.

Dans la France d'après guerre, la consommation devint anecdotique. Certains auteurs estimèrent à seulement quelques dizaines les fumeurs de chanvre indien dans la capitale française (Richard *et al.*, 2010).

Le cannabis réapparût avec le retour des G. I. américains de la guerre du Vietnam dans les années 1970. Rapidement il trouva un nouveau public sur les campus américains puis européens, il devint ensuite le symbole d'une génération revendicatrice se battant pour de nouveaux idéaux et pour sa légalisation.

Depuis cette période, l'usage du cannabis n'a cessé de faire polémique aussi bien dans la communauté scientifique que dans la caste politique. Son interdiction alimente une économie sous-terrainne internationale.

Il est revenu sur le devant de la scène scientifique en 1976 avec le professeur Raphaël Mechoulam et sa découverte du principe actif : le δ -9-tétra-hydro-cannabinol. De nombreuses études ont été alors réalisées afin de comprendre le mécanisme et les fonctions des cannabinoïdes. Son utilisation thérapeutique, encore discutée sur le plan scientifique, reste encore au cœur de batailles politiques ; que ce

soit de par l'aspect financier qu'en découlerait une légalisation ou l'aspect socio-sanitaire avec les risques addictifs.

La légalisation de son utilisation médicale apparut en 1992 aux Pays Bas suivi par le Canada et quelques états américains.

En France, le décret n°2013-473 modifie les dispositions de l'article R.5132-86 du code de santé publique depuis juin 2013. Ce dernier permet au directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis.

1.2. Botanique

Le cannabis est un genre botanique qui rassemble des plantes annuelles de la famille des Cannabaceae et de l'ordre des Urticales (figure 1). Toutes les plantes de cette famille sont originaires d'Asie Centrale ou d'Asie du Sud.

Il s'agit d'une plante annuelle, apétale et souvent dioïque (fleur mâle et fleur femelle sur des pieds séparés). La taille varie en fonction de la sous-espèce et peut aller de 60 cm à 6 m. La totalité de la plante est recouverte de poils duveteux. Les feuilles sont caractéristiques et formées de 5, 7 ou 9 folioles. Les fleurs mâles sont réunies en panicules alors que les fleurs femelles sont groupées en cymus compactes, mêlées de bractées foliacées. Le fruit, le chènevis, est un akène ovoïde.

Il existe une dizaine de sous-espèces dont seulement deux sont cultivées. La première est utilisée pour la qualité de ses fibres et la seconde pour la quantité d'un principe actif psychotrope produit par la plante : δ -9-tétra-hydro-cannabinol.

Le Cannabis *sativa sativa* correspond au chanvre cultivé. Il s'agit d'une sous-espèce provenant des régions équatoriales. Le port est peu ramifié, il est le plus grand de l'espèce et peut atteindre 6 mètres. Les folioles sont fines et peu dentelées. Cette sous-espèce est la première à avoir été domestiquée pour la qualité de ses

fibres. Depuis le néolithique, ses fibres sont largement utilisées dans la confection de cordage et dans le tissage. La teneur en δ -9-tétra-hydro-cannabinol est assez faible.

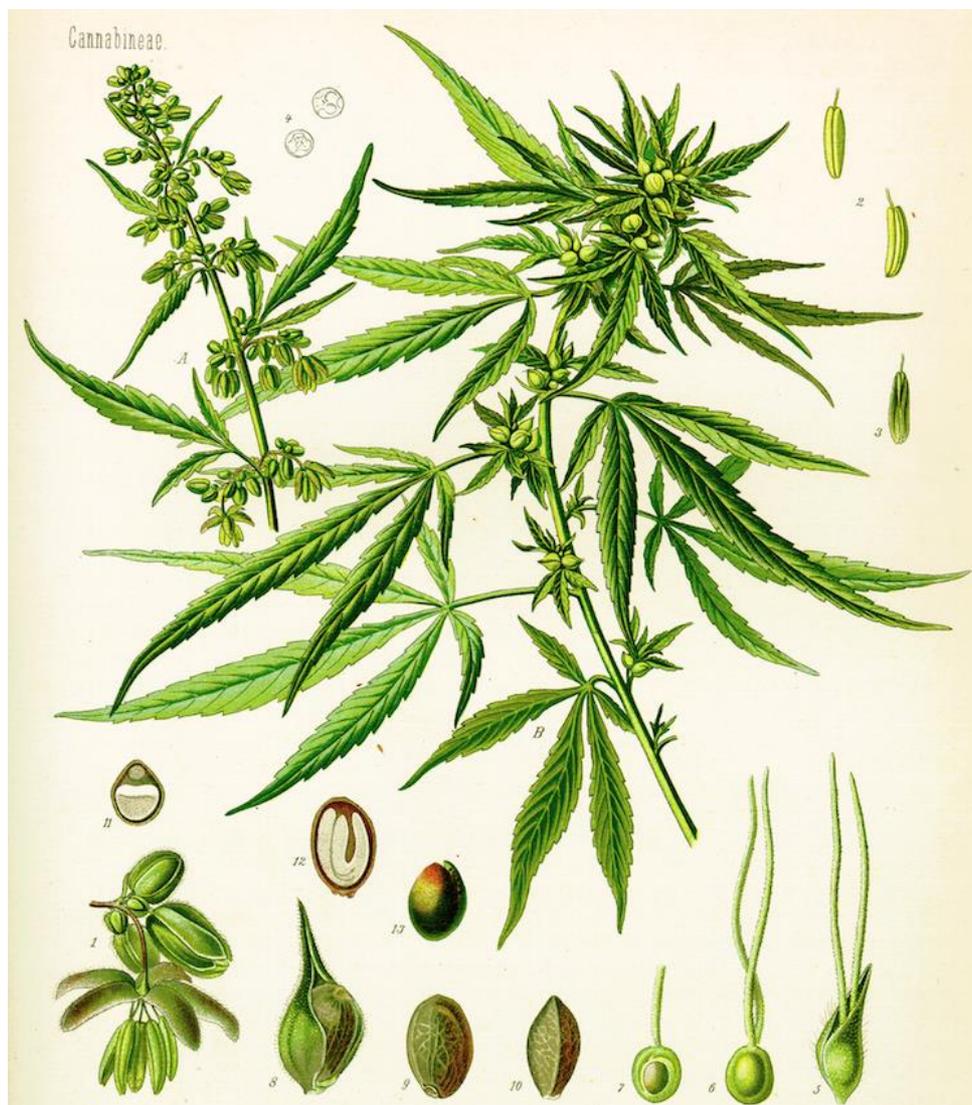


Figure 1 : cannabis, sativa sativa

Le *Cannabis sativa indica* est la deuxième sous espèce cultivée, son nom vernaculaire est le chanvre indien. Cette sous-espèce est originaire des régions himalayennes du nord de l'Inde. Son port est très ramifié et ne dépasse jamais les 3 mètres. La floraison de cette plante est plus précoce que le *Cannabis sativa sativa* ce qui lui confère un avantage pour la culture à des fins récréatives. Sa croissance rapide et sa haute teneur en δ -9-tétra-hydro-cannabinol en font une sous-espèce de choix pour la production de hachich.

Bien que le δ -9-tétra-hydro-cannabinol soit le cannabinoïde le plus présent, il en existe une soixantaine dans chaque espèce. Leur biosynthèse se fait dans des glandes spécialisées situées au niveau supérieur de la plante. Les facteurs régulant la production de cannabinoïdes ne sont pas encore entièrement connus. Actuellement, il semblerait qu'un stress environnemental soit à l'origine d'un accroissement de la production de δ -9-tétra-hydro-cannabinol (Haney *et al.*, 1973 ; Coffmann *et al.*, 1975). Selon Latta *et al.* l'aspect qualitatif des cannabinoïdes dépend de la génétique alors que l'aspect quantitatif est influencé par les facteurs environnementaux (Latta *et al.*, 1975).

De nombreuses lignées de cannabis sont obtenues par hybridation afin d'obtenir une concentration en δ -9-tétra-hydro-cannabinol plus importante.

1.3. Modes de consommation

Les modes de consommation du cannabis peuvent varier d'une pratique à une autre mais ils ont toujours pour but l'administration du THC qui est le principe actif psychotrope le plus important. Ce dernier se retrouve dans la quasi totalité de la plante mais avec des concentrations très variables. Elles sont les plus fortes au niveau des fleurs et de la résine. Résine, qui est produite par les poils tecteurs dans un but de protection en cas de dessiccation.

A partir de ces éléments, il est possible de consommer le cannabis sous différentes formes dont les voies d'administration peuvent varier.

1.3.1. Types de produits

L'herbe est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées réduites en poudre. La dénomination de cette préparation peut varier d'un pays à l'autre. C'est le « kif » du Maroc, la « marijuana » du Canada et du Mexique ou le « takrouri » de

Tunisie. Il existe aussi le « sinsemilla » qui est une préparation voisine de l'herbe. Il s'agit de sommités femelles d'une variété particulière de cannabis dépourvu de graine et plus concentré en principe actif.

Le hachich est une poudre brunâtre ou jaunâtre qui provient du battage puis du tamisage des feuilles et des sommités. Cette poudre, constituée de résine, est compressée sous forme de barrette. Cette préparation est le plus souvent mélangée à d'autres éléments très variés (henné, curry, pneu, excrément de chameau...) afin d'en augmenter le poids et donc la valeur marchande.

L'huile de cannabis est un liquide visqueux, de couleur brun-vert. Elle est extraite en chauffant la résine avec de l'alcool, elle est ensuite séchée au soleil afin de l'en débarrasser d'un maximum d'eau et d'alcool. La concentration en THC peut avoisiner les 60%.

Depuis 2008, il est possible de voir émerger sur le marché de nouvelles formes de cannabis. Le « spice », « K2 » ou « gorilla » sont des cannabinoïdes de synthèse (JWH-018, 073 et 200, CP 47 497 et CP 47 497 C8). Ces substances induisent des effets psychiques voisins de ceux du THC mais sont des centaines de fois plus puissantes (Hu *et al.*, 2011).

1.3.2. Voie orale

Il s'agit de la plus ancienne façon d'absorber les principes actifs de la plante. Dès l'antiquité, le cannabis était consommé de cette façon. Le bhang correspondait à une infusion de cannabis agrémentée d'autres plantes. De la même façon, il peut être préparé en tisane ou en teinture mère. Dans toutes ces méthodes, la concentration en THC reste faible du fait de sa faible solubilité dans l'eau (Hazekamp, 2007).

La plante peut servir aussi à la préparation d'autres formes orales, en mettant à profit les caractéristiques lipophiles du THC. Cette méthode permet l'élaboration de la « confiture verte », le « dawanesk » du club des hachichins.

Toutes ces méthodes ne sont pas les plus utilisées car la concentration en principe actif est assez faible. De plus, la lente résorption au niveau du tube digestif associée à un effet de premier passage hépatique rend la voie orale peu « rentable ».

1.3.3. Voie pulmonaire

La méthode d'absorption du cannabis la plus répandue à l'heure actuelle est la voie pulmonaire. Lors de la combustion de la plante ou de la résine, les précurseurs du THC se transforment en THC qui passe directement dans l'organisme via la barrière alvéolo-capillaire et ne subissant pas l'effet de premier passage hépatique.

Le cannabis est fumé soit pur dans une pipe ou un stick (cigarette de marijuana pure), soit consommé associé à du tabac (joint). L'utilisation de pipe à eau (chicha, shilom, bang, narghilé) est assez répandue dans la population jeune. Les fumées sont refroidies par un barbotage dans de l'eau fraîche. Le THC, étant très hydrophobe, n'est pas retenu dans l'eau par contre, toutes les substances irritantes de la fumée (très hydrophile) y sont piégées (Costentin, 2012). La fumée ainsi refroidie et débarrassée de ses éléments irritants ne déclenche plus de toux réflexe. De plus grande quantité de fumée (de THC) sont alors inhalées passant de quelques centaines de millilitres à quatre litres soit la capacité vitale respiratoire. A chaque bouffée, la quantité de THC absorbée est décuplée.

Depuis 2010, l'arrivée sur le marché des cigarettes électroniques ont offert aux consommateurs de cannabis une nouvelle alternative de consommation. Peu utilisé en France, l'E-cigarette pour l'usage de THC permet l'administration de principe actif de synthèse dans les lieux publics du fait de son absence d'odeur. En plus de la facilité d'utilisation, cette méthode conduit à une dépendance très forte et très rapide ce qui commence à devenir un problème de santé public outre atlantique.

1.3.4. Voie transcutanée et rectale

Il s'agit de méthodes anecdotiques de consommation du cannabis. Rare en Europe, le patch et le suppositoire sont développés et autorisés aux Etats-Unis à des fins thérapeutiques (Michka *et al.*, 2013).

1.4. Bases pharmacologiques

1.4.1. Composition chimique

Le cannabis est une plante dont la composition est très complexe. Hormis les éléments constitutionnels, elle se compose d'une très grande diversité de cannabinoïdes (Collectif INSERM). Contrairement à la plupart des végétaux utilisés à des fins psychodysléptiques, le cannabis ne contient aucun alcaloïde.

Parmi la soixantaine de cannabinoïdes recensés à ce jour, seulement une dizaine présentent des effets psychotropes dont les principaux sont (figure 2):

- ⇒ Δ -9-tétra-hydro-cannabinol (THC)
- ⇒ Δ -8-tétra-hydro-cannabinol, moins psychoactif que le THC
- ⇒ cannabidiol
- ⇒ cannabinol
- ⇒ les acides Δ -8 et Δ -9-tétra-hydro-cannabinoliques qui se transforment en THC lors de la combustion

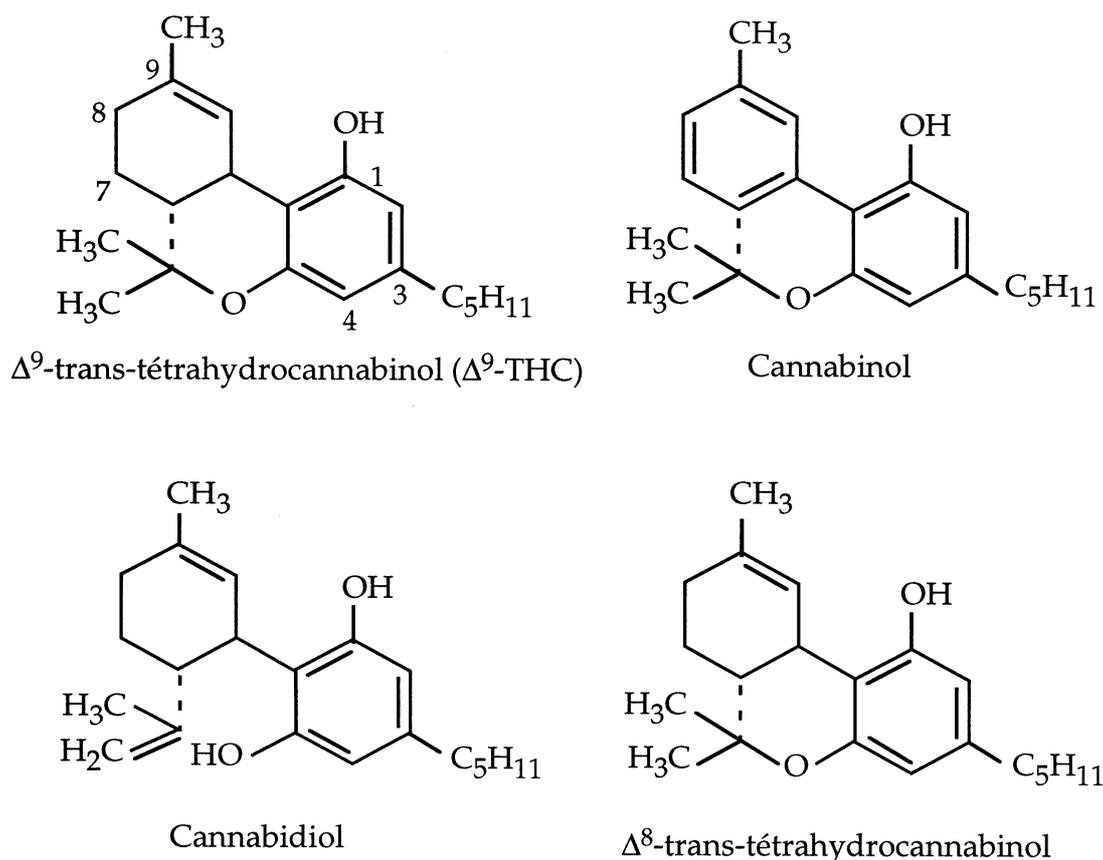


Figure 2 : composition chimique des principaux constituants du cannabis

Le THC étant l'élément psychoactif le plus important dans le cannabis, nous nous attarderons dans le reste de cette partie qu'à son étude.

1.4.2. Teneur en principe actif

L'étude pharmacologique d'un principe actif est très complexe, l'une des bases de ce type d'étude est la connaissance de la concentration de l'élément étudié. La concentration en THC dans la résine de cannabis ou dans l'herbe peut être très variable. Depuis les années 1990, les cannabiculteurs améliorent la capacité naturelle du cannabis à produire du THC. Pour cela, ils ont recours à des méthodes d'ingénierie agronomique très poussées. L'utilisation d'hybridation et les nouvelles méthodes de culture telles que la culture hydroponique permettent d'obtenir des variétés de cannabis toujours plus concentrées en principe actif (Contentin, 2012).

Mura *et al.* ont montré qu'entre 1993 et 2004 que la teneur en THC dans la résine de cannabis est passé de 10% à plus de 30% (Mura *et al.* 2001 ; Mura *et al.*, 2006).

1.4.3. Pharmacocinétique

1.4.3.1. Absorption

Comme vu au cours de la partie précédente, l'administration du cannabis peut se faire de différentes manières.

L'absorption par inhalation est très rapide, le pic plasmatique maximum apparaît après 6 à 10 min (Huestis *et al.*, 1992). De plus, Agurel *et al.* ont montré que les fumeurs de cannabis aguerris ont une meilleure technique leur permettant d'augmenter la quantité absorbé (Agurel *et al.*, 1986). La biodisponibilité est comprise entre 18 et 50 %, ce qui fait de la voie pulmonaire la plus utilisée (Huestis *et al.*, 1999).

Une étude menée aux Etats-Unis par le National Institute of Drug Abuse sur la pharmacocinétique du THC montre des résultats intéressants. Des prélèvements sanguins séquentiels chez des consommateurs ont été réalisés après des inhalations de cigarettes contenant une concentration standardisée de THC (1,75 et 3,55%). Les résultats ont montré que le THC sanguin était détectable après seulement deux minutes et que le pic apparaissait à la septième minute. Il existait une variabilité importante dans la concentration plasmatique du THC, $79 \pm 25,2$ ng/ml et $152 \pm 86,3$ ng/ml pour respectivement les cigarettes de 1,75 et 3,55% (Huestis *et al.*, 1992).

L'absorption est donc très variable et influencée par le nombre d'inhalation, le volume, la durée mais aussi la qualité des inhalations. Selon Pelissier *et al.*, 15 à 50% du THC présent dans la fumée est absorbé et se retrouve dans le flux sanguin (Pelissier *et al.*, 1997).

L'absorption par voie orale est beaucoup plus faible. Après l'ingestion de THC de synthèse, la concentration plasmatique varie de 2 à 20% avec une biodisponibilité comprise entre 3 et 10 % (Wall *et al.*, 1983 ; Ohlsson *et al.*, 1980 ; Sporkert *et al.*, 2001). Cette faible biodisponibilité est due à un effet de premier passage hépatique qui métabolise de THC en dérivé hydroxylé (11-OH-THC). Le pic plasmatique est obtenu entre 60 et 120 minutes (Wall *et al.*, 1983 ; Ohlsson *et al.*, 1980).

1.4.3.2. Distribution

Comme la plupart des cannabinoïdes le THC est une molécule fortement lipophile, 95 à 99% est lié aux protéines et principalement aux lipoprotéines. Le volume de distribution est de l'ordre de 10L/kg (Wall *et al.*, 1983).

La lipophilie du THC et surtout sa forte fixation tissulaire dans les graisses sont à l'origine de son profil de distribution au cours du temps. Le THC se fixe dans les tissus richement vascularisés comme le cerveau, le foie, le cœur et dans les tissus gras. Dans ces tissus, les concentrations sont de 10 à 1000 fois celles du plasma. La décroissance de la concentration plasmatique est alors très rapide (figure 2). D'après Huestis *et al.* soixante minutes après l'inhalation de 1,75% de THC, la concentration sanguine est inférieure à 10 ng/ml.

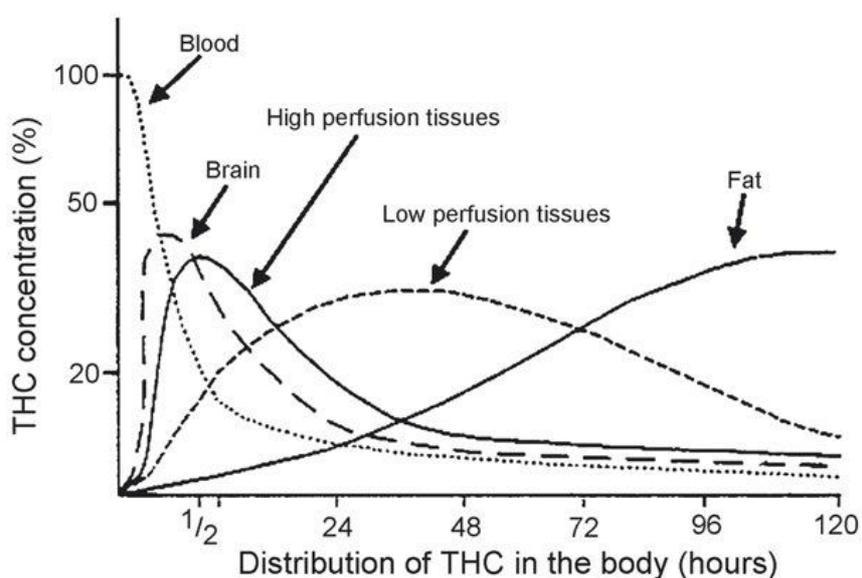


Figure 3 : distribution du THC dans l'organisme selon Nahas, 2001.

Malgré la très grande vascularisation du cerveau, la barrière hémato-encéphalique semble limiter l'accès et l'accumulation du THC. Le délai entre le pic de concentration plasmatique et les effets psychoactifs peut être attribué au temps nécessaire au THC pour traverser cette barrière (Agurel *et al.*, 1986 ; Harder *et al.*, 1997 ; figure 4).

Une fois stocké dans les graisses, le THC est libéré dans le sang très lentement. Ce mécanisme explique les phénomènes de relargage lors de stress ou de perte de poids.

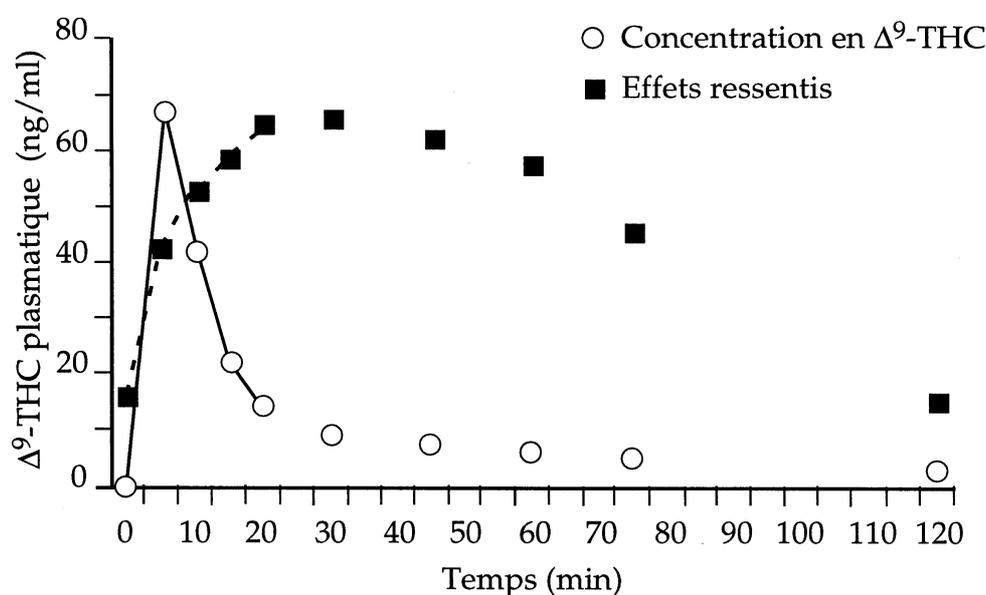


Figure 4 : concentration de THC plasmatique et effets ressentis en fonction du temps Harder *et al.*, 1997.

1.4.3.3. Métabolisme

Le métabolisme du cannabis est très compliqué, il existe plusieurs dizaines de métabolites. La métabolisation est réalisée dans le foie et différents métabolites apparaissent en fonction de la voie d'absorption (Huestis, 2007). Les mécanismes impliqués sont une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison (Agurel *et al.*, 1986).

Le THC est hydroxylé par le cytochrome P450, associé à des oxydases à fonction mixte 2C9, 2C19 et 3A4 (Huestis, 2007). Cette étape permet la formation du métabolite actif majeur, le 11-OH-THC. Lors d'une inhalation, l'hydroxylation microsomiale est essentiellement hépatique. Contrairement aux autres voies, la concentration en 11-OH-THC est toujours inférieure à celle en THC. Par contre, lors d'une ingestion l'hydroxylation est faite par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale. Le 11-OH-THC est ensuite oxydé au niveau du foie donnant un métabolite inactif acide et hydrosoluble, le 11-COOH-THC. Il pourra ainsi être éliminé dans les urines (figure 5).

Il existe d'autres métabolites dont l'activité psychotrope est très faible voire nulle : 8-OH-THC, 8,11-di-OH-THC.

1.4.3.4. Elimination-excrétion

Les concentrations plasmatiques du THC décroissent très rapidement après la dernière inhalation. Ces concentrations correspondent à environ 60% des pics après 15 minutes et de 20% après 30 minutes suivant l'arrêt des inhalations (Huestis *et al.*, 1992). Elles seront inférieures à 5 ng/ml, deux heures après avoir fumé (Huestis, 2005).

L'épuration plasmatique du THC et de ses métabolites est très lente. Elle peut s'expliquer par la lente redistribution du THC à partir des graisses et des autres tissus vers le sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est donc difficile à évaluer. Elle varie selon les auteurs, entre 25 et 36 heures pour Wall *et al.*, entre 2 et 30 heures en fonction de la fréquence de consommation pour Kelly *et al.* (Wall *et al.*, 1983 ; Kelly *et al.*, 1992).

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive ou rénale et de façon anecdotique par voie sudorale. L'élimination fécale représente 65-80% et l'urinaire 20-35%. Quelque soit la voie, l'élimination est lente et presque

exclusivement sous forme d'un métabolite glucuroconjugué, le THC-COOH (Wall *et al.*, 1983).

Après une dose unique de THC, la recherche urinaire du THC-COOH est positive pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 jours (Law *et al.*, 1984). Ellis *et al.* ont montré en utilisant un dépistage urinaire par immunoanalyse sensible au seuil de 20 µg/L que le premier résultat négatif est en moyenne constaté à 8,5 jours (3 à 18 jours) pour les consommateurs occasionnels et de 19,1 jours (3 à 46 jours) pour les consommateurs réguliers (Ellis *et al.*, 1985).

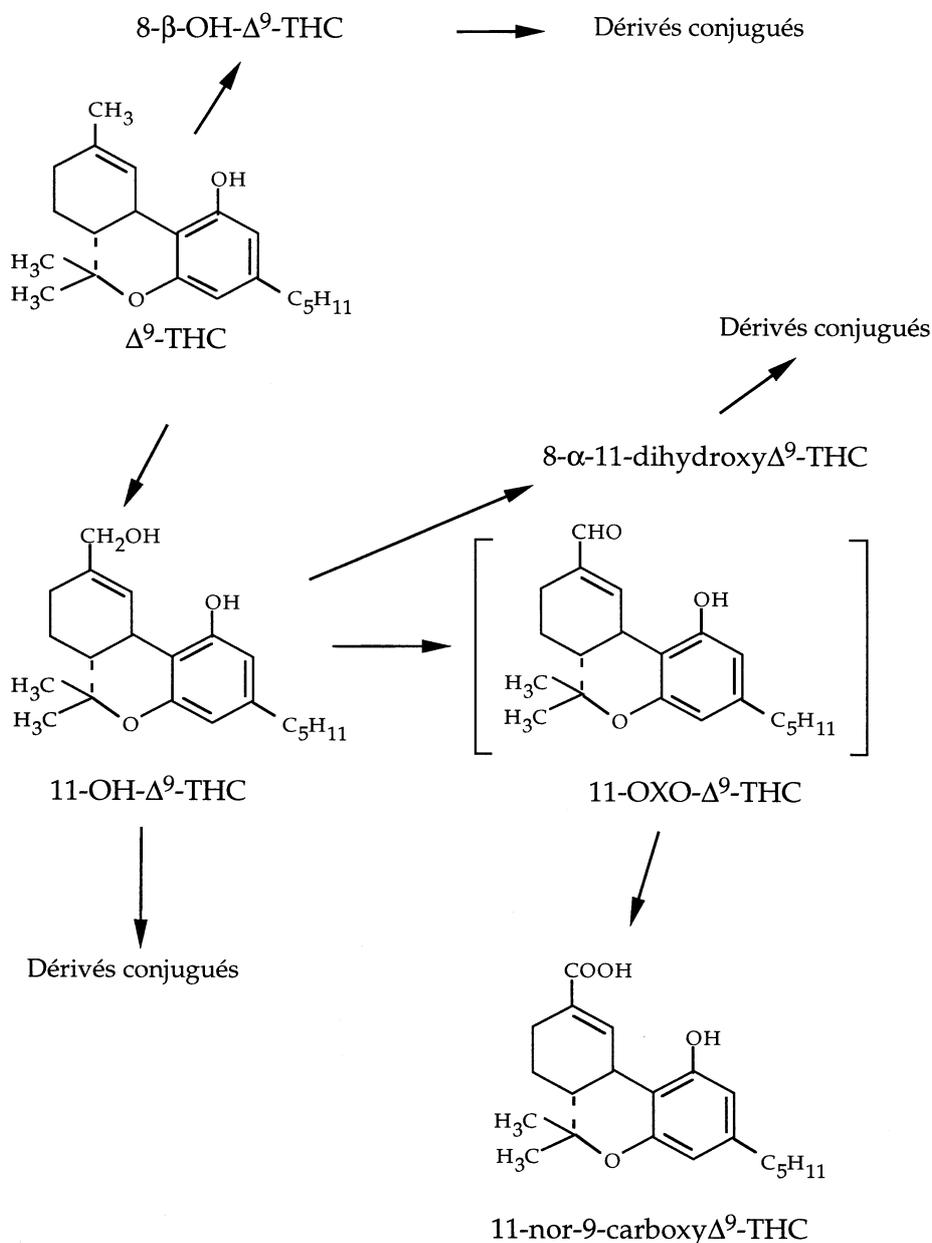


Figure 5 : voies métaboliques du THC (d'après Garret, 1979)

1.5. Système cannabinoïde

Les effets thérapeutiques et psychotropes sont connus depuis des millénaires, pourtant les bases biologiques et moléculaires sont restées obscures jusqu'à la fin du XIXème siècle. A cette période le premier phytocannabinoïde est isolé à partir de l'huile de cannabis.

Pendant la deuxième moitié du XXème siècle, les travaux de Mechoulam ont permis d'identifier la structure du cannabidiol (Mechoulam *et al.*, 1963) puis rapidement de l'élément psychotrope principal du cannabis, le THC (Mechoulam *et al.*, 1967).

L'usage rependu du cannabis, avec tous les risques de santé publique l'accompagnant, mais aussi les potentielles applications thérapeutiques a conduit à la réalisation de nombreuses études pharmacologiques et physiologiques.

Ces recherches ont mis en évidence la nature hautement stéréosélective de la molécule de THC (Pertwee, 2006). L'influence de la structure chimique sur l'activité pharmacologique, la nature stéréosélective et la comparaison de la puissance des effets du THC à des agonistes pour lesquels les récepteurs sont connus ont conduit à l'hypothèse d'un récepteur spécifique aux cannabinoïdes. Le premier récepteur aux cannabinoïdes, le RCB1 a été découvert en 1990 (Matsuda *et al.*, 1990) puis rapidement un second le RCB2 en 1993 (Munro *et al.*, 1993).

La découverte de ces récepteurs endogènes spécifiques a soulevé l'intérêt scientifique afin de trouver d'un côté les ligands endogènes et d'un autre côté le rôle de ces récepteurs. Devane *et al.* ont identifié en 1992 un composé lipidique endogène appelé anandamide (arachidonoyléthanolamide) capable de se lier sélectivement aux récepteurs RCB1 et RCB2 (Devane *et al.*, 1992). Le 2-arachidonoylglycérol est le deuxième endocannabinoïde à avoir été isolé (Mechoulam *et al.*, 1995).

1.5.1. Récepteurs aux cannabinoïdes

Le système cannabinoïde endogène est très important, il intervient dans de nombreux processus de régulation faisant intervenir plusieurs types de récepteurs. Les plus importants sont les RCB1 et RCB2 mais il existe un autre récepteur, le CPR 55 récemment découvert dont l'activité n'est pas encore totalement connue (Mackie *et al.*, 2006).

Ces récepteurs sont capables de mettre en jeu plusieurs systèmes de transduction et d'induire plusieurs phénomènes intracellulaires.

1.5.1.1. Récepteurs cannabinoïdes de type 1 (RCB1)

1.5.1.1.1. Structure et voies de signalisation

Ce récepteur a été isolé en 1990 dans le cerveau de rat et comporte 473 acides aminés (Matsuda *et al.*, 1990). Il fait parti de la famille des récepteurs liés à une protéine G et comprend 7 domaines à passage membranaire (figure 6).

Le fonctionnement du RCB1 est caractéristique des récepteurs liés à une protéine G. Le THC et les endocannabinoïdes se fixent sur le pore formé par les domaines transmembranaires du récepteur RCB1 puis les 3 boucles intracellulaires associées à la boucle formée par la région C-terminale active la protéine G. Les études de Pertwee *et al.* ont montré que cette interaction entre le récepteur RCB1 et la protéine Gi/Go pouvait être bloquée par la toxine pertussis et donc bloquer les effets des cannabinoïdes (Pertwee, 1997).

La liaison entre le récepteur et son agoniste régule, grâce à la protéine Gi/Go, plusieurs voies de signalisation (Köfalvi, 2008). Le RCB1 intervient sur l'activité de l'adénylate cyclase, des MAP kinases, de plusieurs canaux ioniques et sur la concentration d'ions calciques.

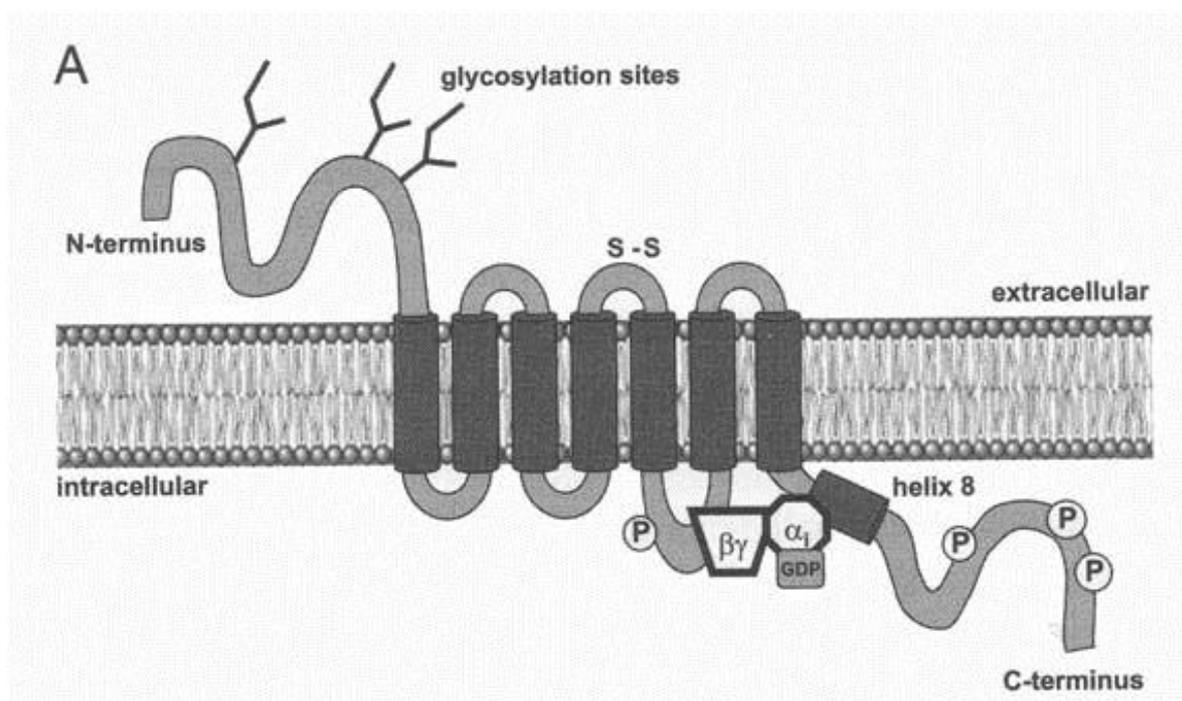


Figure 6 : schéma d'un récepteur CB1 (d'après Köfalvi, 2008)

1.5.1.1.2. Distribution

L'expression du récepteur RCB1 est ubiquitaire mais sa concentration est très variable. Toutefois, leur localisation reste en adéquation avec les effets observés lors de la consommation de cannabinoïdes (figure 7).

La localisation de ce récepteur a été mise en évidence pour la première fois en utilisant un agoniste radioactif de synthèse. Le RCB1 est particulièrement bien représenté dans l'hippocampe et plus particulièrement dans la couche synaptique du gyrus dentelé et la région CA3, la partie latérale du striatum, le globus pallidus, la substance noire et la couche moléculaire du cervelet (Herkenham *et al.*, 1990 ; Herkenham *et al.*, 1991 ; Mailleux *et al.*, 1992). Cette répartition au niveau des ganglions de la base et du cervelet permet d'expliquer les effets inhibiteurs sur les performances psychomotrices et la coordination motrice tandis que leur présence au niveau de l'hippocampe et du para-hippocampe permet de comprendre les effets sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives.

Leur importante distribution au sein des neurones hypothalamique est impliquée dans la régulation du système endocrinien et de la prise de nourriture (Cota *et al.*, 2003).

Les récepteurs sont plus modérément exprimés dans les régions du prosencéphale, des noyaux du tronc cérébral et de la moelle épinière, l'amygdale, les racines postérieures de la moelle. Ces localisations peuvent expliquer l'implication des cannabinoïdes dans le contrôle de la douleur mais également dans le celui des émotions.

Leur présence dans les amygdales cérébrales laisse entrevoir la compréhension du phénomène de dépendance par une implication dans le système de récompense.

Les récepteurs RCB1 sont également présents dans le cortex cérébral mais leurs concentrations sont variables. Ils sont particulièrement bien représenté au niveau des cortex somatosensoriel, moteur, visuels primaire et accessoires (Marsicano *et al.*, 1999). Plusieurs études retrouvent la présence de récepteurs RCB1 (mais aussi RCB2) dans la rétine (Buckley *et al.*, 1998 ; Lu *et al.*, 2000 ; Yazulla, 2008).

La faible représentation de ce type de récepteur dans le tronc cérébral serait à l'origine de l'absence de risque vital en cas d'abus de cannabis.

Il existe également une proportion infime de RCB1 dans plusieurs parties du corps telles que le cœur ou l'appareil génital mâle ou femelle.

Enfin, le récepteur RCB1 est localisé préférentiellement au niveau des structures pré-synaptiques et plus particulièrement dans les parties péri-synaptiques de l'axone (Kawamura *et al.*, 2006). Les synapses inhibitrices ont généralement une plus forte concentration que les synapses excitatrices.

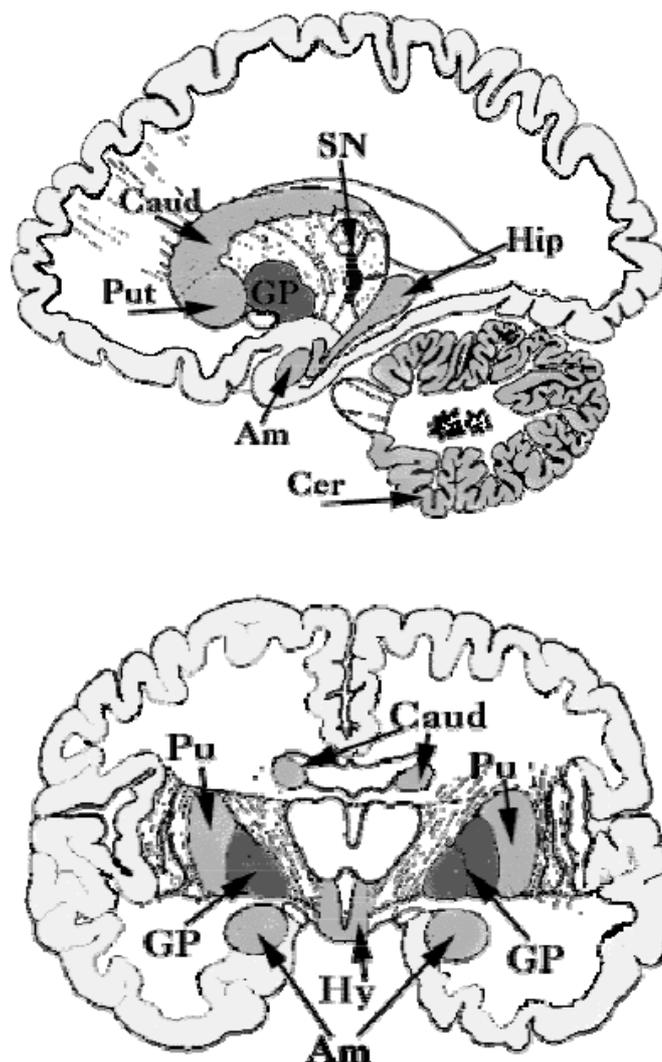


Figure 7 : distribution des récepteurs CB1 dans le cerveau. Put : putamen ; Caud : noyau caudé ; GP : globus pallidus ; Hy : hypophyse ; Am : amygdale ; Hip : hippocampe ; SN: substance noire ; Cer : cervelet

1.5.1.2. Récepteurs cannabinoïdes de type 2 (RCB2)

1.5.1.2.1. Structure et voies de signalisation

Le récepteur RCB2 a une structure voisine du RCB1, il s'agit d'un récepteur couplé à une protéine G et comporte 360 acides aminés. Il a été découvert en 1993 et a été cloné à partir d'une lignée cellulaire issue de cellules humaines de leucémie aigue promyélocytaire (Munro *et al.*, 1993).

A l'instar du récepteur de type RCB1, le RCB2 module l'activité de l'adénylate cyclase et des MAP kinases. Par contre il ne semble pas affecter les canaux ioniques.

1.5.1.2.2. Distribution

La localisation est essentiellement périphérique. Les récepteurs CB2 ont été mis en évidence dans le système immunitaire. Ils ont ainsi été retrouvés dans la rate, le thymus, les amygdales, la moelle osseuse, le pancréas, les leucocytes sanguins et les macrophages spléniques (Howlett *et al.*, 2002). Cette distribution semble expliquer les effets immunomodulateurs des cannabinoïdes. Plusieurs études les ont retrouvés, mais dans de faibles concentrations, au niveau du système nerveux central.

1.5.2. Mécanisme d'action des cannabinoïdes

Le mécanisme d'action des cannabinoïdes est assez complexe. Il fait intervenir deux activités, l'une pré-synaptique et l'autre post-synaptique (figure 8).

La fixation du ligand sur le récepteur produit une cascade de réactions cellulaires liées à l'activation de la protéine G. Celle-ci va conduire à l'inactivation de l'adénylate cyclase et donc à une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). La diminution de l'AMPC amène à une réduction des activités cellulaires qui en sont dépendantes.

L'activation de la protéine G va également intervenir sur l'activité des canaux ioniques. Elle va conduire à la fermeture des canaux potassiques et provoquer ainsi une hyperpolarisation qui s'opposera à l'arrivée du potentiel d'action. Enfin, cette protéine permet la fermeture des canaux calciques amenant à un relargage de neurotransmetteur. Les cannabinoïdes ont également une activité post-synaptique par effet rétrograde.

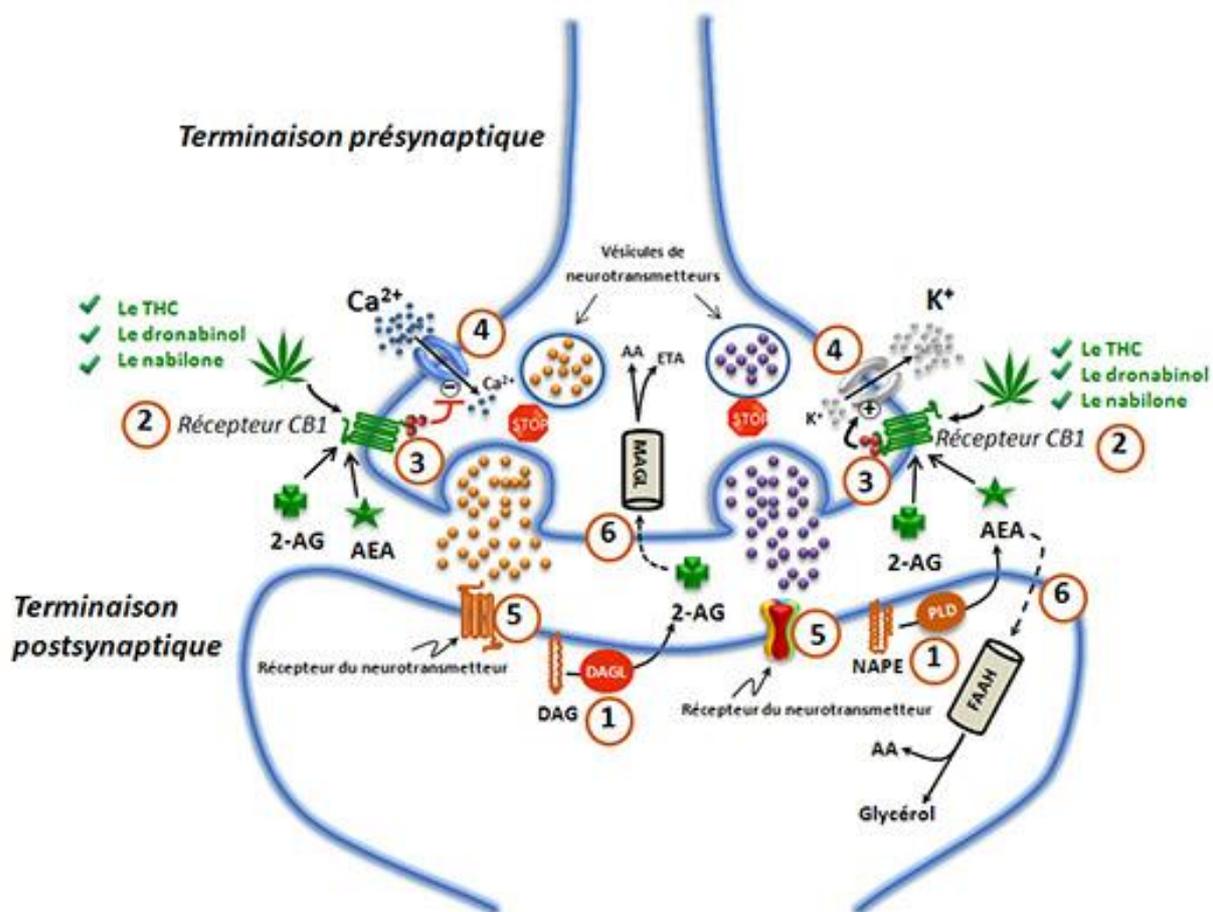


Figure 8 : (1) Les endocannabinoïdes sont fabriqués au niveau des terminaisons post-synaptiques. L'anandamide (AEA) est produit à partir d'une hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la phospholipase-D (PLD) et du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE). Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) est issu d'une hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la diacylglycérol lipase (DAGL) et du lipide membranaire diacylglycérol (DAG)

(2) Ces endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons pré-synaptiques et, comme les cannabinoïdes exogènes tels que le THC, le dronabinol et le nabilone, ils se lient et activent les récepteurs pré-synaptiques CB1 couplés aux protéines G.

(3) La liaison des cannabinoïdes aux récepteurs CB1 déclenche l'activation et la libération des protéines G_o et G_i des récepteurs et inhibe l'adénylate cyclase, entraînant ainsi une baisse de l'accumulation de l'AMPC et l'activité de la protéine kinase A.

(4) La libération des protéines G_o et G_i conduit à l'ouverture des canaux potassiques et à l'hyperpolarisation des terminaisons pré-synaptiques. Elles amènent aussi à la fermeture des canaux calciques interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés, lesquels (5) une fois libérés se répandent et se lient aux récepteurs post-synaptiques (6). L'anandamide et le 2-AG rentrent dans les terminaisons nerveuses post ou pré-synaptiques où ils sont respectivement catabolisés par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ou la monoacylglycérol-lipase (MAGL) produisant soit l'acide arachidonique (AA) et l'éthanolamine (ETA) soit l'acide arachidonique et le glycérol. Illustration tirée du site du ministère de la santé canadien (Ministère de la santé Canadien).

1.6. Effets du cannabis

Les effets du cannabis sont très variés et sont plus ou moins intenses en fonction du mode de consommation. L'usage simple est caractérisé par une consommation n'entraînant aucun trouble somatique. Dans ce cas, les complications sont simplement d'ordre pénal ou social.

L'usage nocif est, quant à lui, caractérisé par l'apparition de dommages liés à la répétition des consommations. D'après le CIM-10, l'usage nocif de cannabis est défini par l'altération physique ou psychique induite par une consommation répétée et l'absence de critères diagnostiques de dépendance.

La dépendance apparaît lorsque l'usage nocif s'installe de façon prolongée et durable. Son diagnostic repose sur :

- ⇒ l'apparition d'une tolérance ;
- ⇒ l'utilisation compulsive du produit ;
- ⇒ une consommation plus longue que prévue ;
- ⇒ un désir persistant ou des efforts infructueux pour la diminuer ou la contrôler ;
- ⇒ une réduction des activités sociales, professionnelles ou de loisir ;
- ⇒ la poursuite de l'intoxication malgré la connaissance des complications physiques ou sociales.

Comme nous avons pu le voir avec leur métabolisme, les cannabinoïdes sont des molécules dont le fonctionnement n'est pas encore entièrement élucidé. La répartition des récepteurs spécifiques est très vaste et leur activation peut engendrer un grand nombre de réaction. Cette répartition explique en partie les effets psychiques et somatiques.

Le cannabis est l'une des drogues illicites dont l'abus est le plus fréquent. Il peut produire une dépendance physique et psychologique (Hall *et al.*, 1998 ; Matthew *et al.*, 1997).

1.6.1. Les signes d'intoxication aiguë

Les effets psychoactifs du cannabis varient en fonction de plusieurs éléments. Ces effets sont doses-dépendants et individus-dépendants. La variabilité de l'effet sera donc fonction de la « forme galénique », de la façon dont il est fumé mais aussi des antécédents du consommateur (Curran *et al.*, 2002 ; Hunt *et al.*, 1980).

Les effets surviennent très rapidement et sont recherchés pour atteindre un état d'euphorie, de bien-être, de détente ou de sédation. Ces effets ont été étudiés par Moreau de Tours dès le milieu du XIX^{ème} siècle (Moreau de Tours, 1875). Il décrivait ces différents signes :

- ⇒ une modification de l'humeur avec le plus souvent une euphorie, un bien-être voire même une exaltation thymique.
- ⇒ des perturbations de la sphère intellectuelle avec une exaltation imaginative. Des troubles de l'orientation spatiotemporelle. Une modification de la communication orale avec un changement du rythme du discours et des troubles de l'élocution.
- ⇒ une altération du vécu corporel, soit positive avec une décontraction soit négative avec une torpeur.
- ⇒ des modifications sensorielles, une intensification des perceptions visuelles, tactiles, auditives chromatiques.

Selon la concentration plasmatique, les effets seront plus ou moins intenses. A l'extrême, il peut apparaître des troubles perceptifs avec une dépersonnalisation, une déréalisation constituant un véritable épisode psychotique (Benyamina, 2009). Dans ce cas, l'épisode peut prendre une allure délirante, hallucinatoire, maniaque ou dissociative.

Accompagnant les signes psychiques, des effets neurocognitifs vont rapidement s'installer après une consommation de cannabis. Quelque soit le type de consommateur (naïf, régulier, dépendant), l'apport de THC dans le système nerveux central modifie les fonctions attentionnelles seulement 15 minutes après son administration (Kalant, 2004 ; Chait *et al.*, 1994). La mémoire à court terme, la

mémoire de travail, l'apprentissage et le temps de réaction vont également être altérés (Ranganathan *et al.*, 2006).

Selon Kurzthaler *et al.* l'administration de THC diminue la vitesse de perception et la qualité des tâches psychomotrices. Cette altération disparaît au bout de 24h (Kurzthaler *et al.*, 1990).

La prise en compte de ces altérations cognitives est importante et notamment dans le monde du travail. Plusieurs études ont montré également des troubles attentionnels et des comportements automatiques pendant la conduite automobile (Kalant, 1996 ; Ramaekers *et al.*, 2004).

1.6.2. Les conséquences somatiques

Au-delà des effets immédiats, une consommation de cannabis à long terme peut occasionner de nombreuses conséquences bien que celles-ci soient régulièrement controversées. La gravité des effets secondaires est fonction de plusieurs variables : l'âge de la première consommation, la durée de la consommation, le terrain somatique et probablement le terrain génétique du consommateur.

1.6.2.1. Conséquences sur l'appareil respiratoire

Les conséquences pulmonaires liées à l'inhalation de cannabis conduisent instinctivement à une comparaison avec le fumeur de tabac. Il est pourtant difficile de réaliser cette comparaison puisque la consommation de cannabis et de tabac est très souvent liée soit par une technique d'inhalation nécessitant un mélange, soit par une co-addiction. Néanmoins, quelque soit la technique utilisée par les fumeurs de cannabis, les niveaux de goudron et de monoxyde de carbone sont respectivement trois fois et cinq fois plus importante que dans le tabac pur (Wu *et al.*, 1988). Une étude récente montre également une élévation de ces toxiques dans la fumée de

cannabis mais aussi une concentration 20 fois supérieure en ammoniac et trois à cinq fois en acide cyanhydrique (Moir *et al.*, 2008).

Le retentissement du cannabis sur la fonction respiratoire reste encore débattue. Plusieurs études ont montré une altération du VEMS associée à une augmentation de la résistance des voies aérienne et à une baisse de la conductance chez les fumeurs intensifs (Tashkin *et al.*, 1987 ; Roth *et al.*, 1998). Ces derniers présentaient un risque de bronchite chronique multiplié par un facteur 2 après ajustement pour le tabac. Toutes ces conséquences ont été observées chez des fumeurs intensifs, définis comme ayant fumé plus de trois joints par jour pendant 25 ans, mais aussi chez de jeunes fumeurs ayant des consommations plus faibles (Taylor *et al.*, 2000). Cependant, une étude longitudinale de 2008 étudiant l'impact du tabagisme sur la fonction respiratoire chez 5115 sujets a montré une association non linéaire entre l'inhalation de fumée de cannabis et la fonction pulmonaire. Les concentrations faibles de consommation cumulative n'étaient pas associées à un déclin de la fonction respiratoire. Jusqu'à une consommation de sept joint-année (défini comme un joint par jour pendant un an), le VEMS et la CVF ne s'altéraient pas voire s'amélioraient (Pletcher *et al.*, 2012).

Des biopsies de la muqueuse respiratoire issue de fumeurs de cannabis ont présenté un grand nombre de modifications histopathologiques. Il existait une hyperplasie des cellules basales et des cellules caliciformes, une désorganisation cellulaire, une inflammation et une métaplasie des cellules muqueuses (Fligiel *et al.*, 1997). Malgré ces observations histologiques, rares sont les études épidémiologiques qui ont pu mettre en évidence une relation de cause à effet entre la consommation de cannabis et le cancer broncho-pulmonaire.

Seuls Aldington *et al.*, lors d'une étude cas-témoin a examiné 79 cas de cancer pulmonaire et a rapporté que le risque de cancer augmentait de 8% pour chaque joint-année.

1.6.2.2. Conséquences sur l'appareil cardiovasculaire

De part sa distribution ubiquitaire au sein du système nerveux central, l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes va entraîner des effets chronotropes positifs, inotropes positifs et bathmotropes positifs. Le cannabis va donc induire une tachycardie dose-dépendante (Mittleman *et al.*, 2001 ; Aryana *et al.*, 2007). Ces effets semblent s'estomper avec un usage prolongé. Il semble même s'installer une bradycardie et une baisse de la tension artérielle en décubitus chez les consommateurs réguliers (Fisher *et al.*, 2005).

Chez les jeunes consommateurs, les risques cardiaques sont rarement existants. Par contre, chez les sujets plus âgés ou présentant des risques cardiovasculaires préexistants, la consommation de cannabis peut être à l'origine d'extrasystoles voire de fibrillation ventriculaire. Avec ce type de terrain, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par cinq dans l'heure suivant l'inhalation de cannabis (Mittleman *et al.*, 2001).

Le cannabis provoque également une vasodilatation associée à une rougeur conjonctivale.

Plusieurs cas d'artérite et de pseudo-vascularite ont été décrits chez les fumeurs réguliers (Cottencin *et al.*, 2010).

1.6.2.3. Conséquences sur l'appareil gastro-intestinal

Les réactions gastro-intestinales sont fréquentes lors de la consommation de cannabis. Les plus fréquentes correspondent à une accélération de la fibrose hépatique chez les fumeurs réguliers. Chez les patients sains, les RCB1 sont faiblement exprimés dans le parenchyme hépatique alors que chez les patients atteints d'hépatite C ce même récepteur est très représenté au niveau des cellules fibrinogènes. Les RCB1 participent à la formation de la fibrose et leur activation chez

les fumeurs de cannabis contribue à une aggravation de pathologies hépatiques comme l'hépatite C (Ishida *et al.*, 2008).

D'autre part, la consommation régulière de cannabis contribue au syndrome d'hyperhémèse. Ce syndrome correspond à l'apparition de graves épisodes de nausées et de vomissements réfractaires chez les fumeurs quotidiens et anciens. Ces symptômes ne cèdent généralement pas aux traitements antiémétiques classiques mais sont soulagés par un bain chaud (Donnino *et al.*, 2011 ; Wallace *et al.*, 2011).

1.6.2.4. Conséquences sur le système immunitaire

L'activité des cannabinoïdes sur le système immunitaire est actuellement un axe de recherche très riche. De nombreuses études sur le modèle animal ont montré que le cannabis était immunosuppresseur.

Les récepteurs RCB1 et RCB2 sont largement distribués au niveau du système immunitaire. Ils sont exprimés au niveau des lymphocytes B et T, monocytes, neutrophiles, macrophages et mastocytes. Le RCB2 est 10 à 100 fois plus abondants que le RCB1 sur la plupart des cellules de l'immunité (Greineisen *et al.*, 2010). Son activation n'a pas les mêmes conséquences que le RCB1. Il semblerait en effet que le RCB2 soit immunosuppresseur alors que le RCB1 soit immunostimulateur (Greineisen *et al.*, 2010).

Il a été démontré que les cannabinoïdes modulent la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires mais aussi que de leur côté, les cytokines pro-inflammatoires influencent le fonctionnement du système endocannabinoïde en régulant positivement l'expression de l'ARNm et les niveaux de protéines du RCB1 et RCB2 (Jean-gilles *et al.*, 2010).

Malgré ces données, aucune étude n'a permis de mettre en évidence un effet immunosuppresseur ou stimulateur chez l'homme. Bien que le rôle des

cannabinoïdes dans l'immunité ne soit pas encore parfaitement connu, plusieurs pays les utilisent déjà comme orexigène chez les malades atteints du SIDA.

1.6.2.5. Conséquences sur l'appareil reproducteur

Le récepteur RCB1 s'exprime dans des structures cérébrales responsables des fonctions et des comportements sexuels telles que l'amygdale, l'hypothalamus ou le mésencéphale (Gorzalka *et al.*, 2010). Chez les femmes, des doses modérées de THC auraient des effets bénéfiques sur le comportement et le désir sexuel. De même, chez les hommes des doses faibles participeraient à l'accroissement du désir tandis que des doses élevées ou fréquentes conduiraient à une inhibition de la motivation sexuelle et à des dysfonctions érectiles (Gorzalka *et al.*, 2010).

Chez les consommateurs de cannabis, la qualité du sperme est amoindrie avec une quantité plus faible de spermatozoïde mais également des troubles de la motilité et de la morphologie (Whan *et al.*, 2006).

1.6.2.6. Conséquences sur système neuropsychologique

L'intoxication aiguë au cannabis entraîne de multiples modifications cérébrales et des déficits cognitifs. Une consommation nocive de THC altère différentes fonctions telles que la mémoire à court terme, l'attention, la concentration, les fonctions exécutives et la perception visuelle (Lundqvist, 2005 ; Bolla *et al.*, 2002).

En ce qui concerne l'altération des fonctions cognitives liée à une consommation chronique de cannabis, les auteurs ne sont pas unanimes. Néanmoins, la plupart des études laissent penser que la consommation à long terme contribue à un déclin des fonctions cognitives (Messinis *et al.*, 2006 ; Pope *et al.*, 2001).

Selon Honarmand *et al.* l'utilisation de cannabis à des fins thérapeutiques et de façon prolongée chez des sujets atteints de sclérose en plaques est associée à des troubles de la mémoire de travail, du traitement des renseignements, de fonction exécutive et de la perception visuo-spatiale (Honarmand *et al.*, 2011).

L'exposition au cannabis altère également les fonctions psychomotrices. Selon plusieurs études, le THC est associé à un affaiblissement des compétences motrices et perceptives nécessaires à la conduite de façon sécuritaire (Menetrey *et al.*, 2005 ; Asbridge *et al.*, 2005). Ces troubles sembleraient moins importants chez les grands consommateurs par rapport aux consommateurs occasionnels (Ewell *et al.*, 2009). Ces éléments seraient dus à un phénomène de tolérance ou à la mise en place d'un comportement compensatoire (Ewell *et al.*, 2009).

1.6.3. Les conséquences psychiatriques

1.6.3.1. Troubles anxieux

L'apparition d'épisode d'anxiété majeure voire même de troubles anxieux est un phénomène fréquent chez les consommateurs de cannabis. Ce type d'événement survient le plus souvent chez les nouveaux utilisateurs ou ceux utilisant une quantité élevée de cannabis (Crippa *et al.*, 2009).

La symptomatologie la plus fréquemment rencontrée est l'attaque de panique. Il s'agit le plus souvent d'un épisode bref et spontanément résolutif en moins de 24 heures. Dans de rares cas, des syndromes de dépersonnalisation peuvent apparaître et persister plusieurs semaines. Une prise en charge est souvent nécessaire. Les troubles anxieux ne se chronicisent que rarement.

1.6.3.2. Syndromes dépressifs

Le cannabis est une drogue fréquemment utilisée chez les personnes ayant un syndrome dépressif ou bipolaire. Dans ces cas, l'automédication semble être l'une des raisons de l'utilisation de ce genre de psychotrope. Peu d'études ont été

réalisées afin de déterminer l'existence d'un lien entre la consommation et l'apparition d'un syndrome dépressif. Aux Etats-Unis, une étude portant sur une population de 43 093 personnes a permis de déterminer que le risque de dépression était associé à la consommation et à la dépendance au cannabis au cours de la vie (Harder *et al.* 2008).

L'utilisation de cannabis semble également multiplier le risque de conduite suicidaire. Une enquête réalisée chez des lycéens toulousains a révélé une hausse de l'incidence du taux de comportements suicidaires, de symptômes dépressifs et d'anxiété par rapport aux non consommateurs (Chabrol *et al.*, 2008).

1.6.3.3. Troubles psychotiques non-schizophréniques

La consommation régulière de cannabis peut entraîner de nombreux troubles psychiatriques dont certains peuvent faire penser aux symptômes retrouvés chez les schizophrènes.

Le syndrome amotivationnel survient assez rapidement chez les fumeurs réguliers. Cette symptomatologie est similaire aux manifestations négatives de la schizophrénie. Il associe classiquement (Reynaud, 2001) :

- ⇒ une anhédonie, une dépressivité de l'humeur, une passivité ;
- ⇒ une pauvreté idéatoire et intellectuelle ;
- ⇒ un arrêt des activités et un désintérêt professionnel ;
- ⇒ une indifférence affective avec un appauvrissement de la vie relationnelle.

Lors du sevrage, ces manifestations régressent progressivement faisant ainsi la différence avec un syndrome schizophrénique débutant.

Associé au syndrome amotivationnel, un syndrome de dépersonnalisation et de déréalisation peut s'installer après quelques mois de consommation. Dans ce cas, les consommateurs sont atteints d'angoisse chronique, d'asthénie, de troubles du

sommeil à type d'insomnie, de sentiments d'étrangeté et de sensations de déjà-vu (Benyamina, 2009).

L'utilisation de cannabis peut également induire des troubles psychotiques positifs tels que des idées délirantes de mécanisme interprétatif, une désorganisation conceptuelle, des hallucinations. Ces troubles psychotiques peuvent conduire à une pharmacopsychose s'ils persistent plus d'un mois. Les personnes présentant des antécédents personnels ou familiaux de schizophrénie ou de psychose ont un risque plus important de voir apparaître ce genre de pathologie (Johns, 2001).

1.6.3.4. Schizophrénie

D'un point de vue épidémiologique, la schizophrénie touche un pourcent de la population et ce, avec un sex-ratio proche de un. Elle peut s'exprimer sous différentes formes, soit déficitaire, soit productive. La forme déficitaire se caractérise par des symptômes correspondant à un comportement de retrait. Les plus fréquents sont une idéation pauvre, une perturbation de la mémoire, des troubles cognitifs, une anhédonie, un syndrome amotivationnel, une pauvreté relationnelle et affective. Ces symptômes peuvent aller jusqu'à la catatonie. La forme productive est caractérisée par des délires, des hallucinations et un automatisme mental. A ces formes, peuvent s'ajouter des signes de dissociation mentale avec une altération du cours de la pensée, des troubles du langage, une bizarrerie, une incurie.

Les liens de causalité entre la schizophrénie et la consommation de cannabis ont souvent été décriés. Andréasson *et al.* ont montré lors d'une étude incluant 45 000 conscrits suédois de 18 ans que fumer plus de 50 joints au cours de la vie constituait une augmentation par six de risque de développer une schizophrénie entre 18 et 28 ans (Andréasson *et al.*, 1987). Bien que cette étude ait été contesté d'un point de vue méthodologique, d'autres auteurs ont montré des résultats assez similaires.

Selon Arsenault *et al.*, débuter la consommation de cannabis entre 15 et 18 ans augmenterait la prévalence de la schizophrénie à 2,5% et jusqu'à 10% lorsque les

premières consommations ont lieu entre 12 et 15 ans (Arseneault *et al.*, 2002). D'autres études montrent également que la consommation de cannabis est un facteur de risque pouvant déclencher des troubles schizophréniques au cours de la vie (Martinez-Arevalo *et al.*, 1994 ; Moore *et al.*, 2007). De plus, ce risque semble dose-dépendant si les consommations ont débuté avant l'âge de 15 ans.

La consommation de substances psychoactives est six fois plus importante chez les personnes atteintes de schizophrénie. L'utilisation du cannabis dans une telle population contribue à l'augmentation du risque de rechute psychotique et d'hospitalisation (Henquet *et al.*, 2005).

1.6.4. Le syndrome de sevrage

Il est souvent admis dans l'opinion publique que la consommation de cannabis n'occasionne ni dépendance physique, ni dépendance psychologique. Cette idée est souvent corrélée à l'absence de syndrome de sevrage. Lors de la rédaction du DSM-IV en 1994, il n'a pas été admis l'existence d'un syndrome de sevrage au cannabis du fait du manque de signes cliniques suffisamment répandus.

Or ce syndrome de sevrage existe bien mais est souvent minoré par une pharmacocinétique particulière du THC. Le relargage lent et durable du principe actif permet un sevrage asymptomatique dans la plupart des cas. La présence d'un tel syndrome semble être en rapport avec l'importance de la consommation et les facteurs individuels de vulnérabilité.

Budney *et al.* en 2004 ont mis en évidence et décrit les signes de sevrage au cannabis :

- Signes fréquents :
 - ⇒ colère ou agressivité
 - ⇒ anorexie
 - ⇒ irritabilité
 - ⇒ angoisse ou nervosité

- ⇒ déambulation
- ⇒ insomnies et rêves étranges
- Signes moins fréquents :
 - ⇒ frissons
 - ⇒ dépressivité de l'humeur
 - ⇒ douleurs abdominales
 - ⇒ tremblements
 - ⇒ sueurs

Selon l'équipe de Budney, le syndrome de sevrage se caractérise par l'association d'au moins quatre des six signes fréquents.

CHAPITRE 2 : CANNABIS ET MILIEU PROFESSIONNEL

2.1. Etat des lieux

Le cannabis est au cœur des politiques de santé publique depuis le début des années 2000. En effet, avec la quasi constante augmentation des consommateurs, le système sanitaire a dû s'adapter et s'impliquer dans des stratégies de repérage et de soins. Selon l'OFDT, la consommation de cannabis a doublé en France entre les années 1990 et 2000. Après une période de baisse débuté en 2002, l'usage régulier s'est stabilisé entre 2008 et 2011 (ESCAPAD, 2011). La France reste, malgré cette stabilisation, le premier pays européen en ce qui concerne la fréquence de consommation chez les jeunes adultes (ESPAD, 2011). L'OFDT estime que 41,5% des jeunes de 17 ans ont expérimenté le cannabis et que 6,5% sont des fumeurs réguliers.

Il est évident que l'accroissement de ces conduites addictives soit une source d'inquiétudes pour les ministères de l'intérieur et de la santé mais également pour celui du travail. Bien que le sujet des consommations de substances psychoactives dans le milieu professionnel soit longtemps resté tabou du fait du caractère illicite de celles-ci, le gouvernement a mis l'accent sur la prévention en entreprise lors de son plan quinquennal 2004-2008 de lutte contre les drogues. Ce plan vise à renouveler les programmes d'action pour réduire les accidents de travail en rapport avec la consommation de drogue. Dès 2006, le rapport de la MILDT conclut à la nécessité de lever le déni sur les conduites addictives en milieu professionnel, de construire une politique de prévention, d'inclure le dépistage dans une politique globale de

prévention. Cette dynamique de prévention dans le milieu professionnel fut renforcée avec le plan gouvernemental 2008-2011 et sa loi du 20 juillet 2011 sur l'organisation des services de santé au travail. Plus récemment, le plan gouvernemental 2013-2018 met l'accent sur la facilitation de la mise en place d'une politique de prévention collective en matière de drogues mais aussi sur l'amélioration de la connaissance des effets des drogues sur la sécurité et la santé au travail. Dans ce sens, ce plan quinquennal facilite les études et les recherches sur la conséquence de la consommation sur les différents aspects de la vie au travail et permet aux médecins du travail de participer à des enquêtes lors des visites médicales périodiques.

Malgré ces nouveaux éléments, très peu d'enquêtes sont réalisées et publiées en France. Parmi les études réalisées, deux méthodologies sont généralement employées. Le premier type d'enquête est basé sur des auto-questionnaires standardisés et le second sur l'analyse de recueils urinaires. Sur ces deux types, il existe des biais qui sont à l'origine d'une sous-estimation de la prévalence. Dans les enquêtes basées sur les auto-questionnaires, les salariés ont tendances à ne pas déclarer la totalité de leurs consommations. Dans les études basées sur le dépistage urinaire, le fait de prévenir le salarié suffit pour modifier certains comportements et augmenter le risque d'adultération ou de substitution des urines.

2.1.1. Etude de 2005 portant sur 1406 salariés du département de la Loire (Orset *et al.*, 2008)

Dans cette étude de prévalence de consommation de substances psychoactives, 1406 salariés travaillant dans des domaines professionnels différents ont évalué leur consommation de cannabis par un questionnaire DAST-10. L'enquête a été réalisée par 43 médecins du travail dans les services de santé au travail de la région. Parmi ces personnes, 10,2% déclarent avoir consommé du cannabis durant l'année. Une majorité, soit 54,1%, en a consommé moins de 10 fois dans l'année mais 25,2% en ont consommé plus de 20 fois et 12,6% plus de deux fois par jour. Dans cette étude, il existe une nette prédominance masculine (80,4%) et la tranche d'âge présentant les consommations les plus importante est celle des 16-29 ans (figure 9).

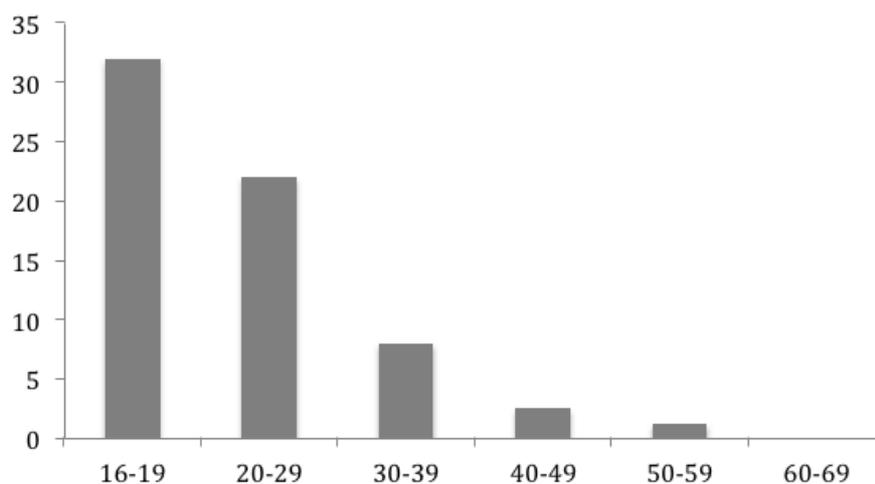


Figure 9 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction de l'âge (d'après Orset *et al.*)

2.1.2. Etude de 2004 dans une population de 1000 chauffeurs-routiers (Labat *et al.*, 2008)

L'étude a été réalisée dans 4 services de santé au travail du Nord de la France. La population était composée de 1000 chauffeurs dont 99,2% d'hommes. Les dépistages ont été réalisés sur des recueils urinaires lors des visites d'embauche, périodique ou de reprise. Dans cette population, 8,5% des chauffeurs présentaient un résultat positif au cannabis. L'âge moyen des consommateurs était de $28,4 \pm 6,1$ ans et la tranche d'âge dont la prévalence de consommation était la plus élevée correspondait à celle des 18-25 ans (figure 10). Dans cette étude, les auteurs ont déterminé que la prévalence était proche de 29% pour les chauffeurs en formation.

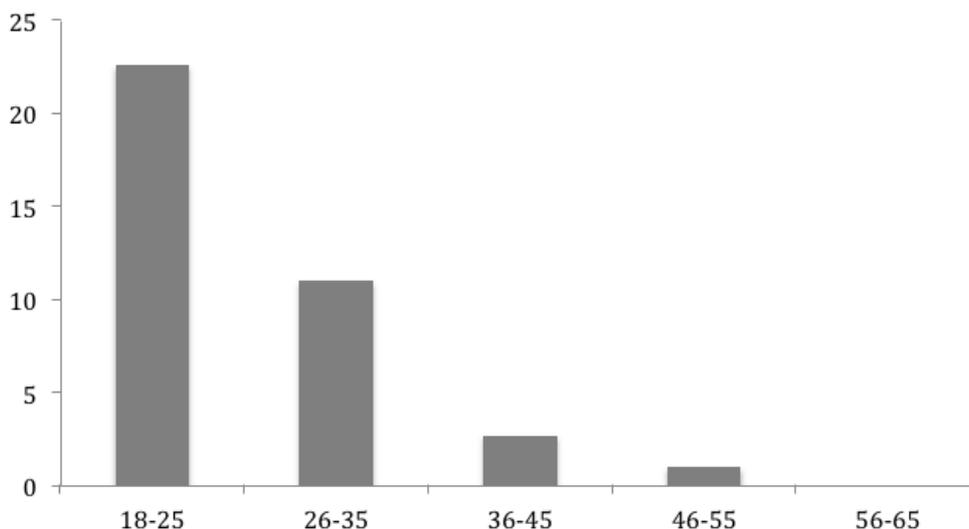


Figure 10 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction de l'âge (d'après Labat *et al.*)

2.1.3. Etudes dans le domaine médical

L'étude de Beaujouan *et al.* était une enquête nationale concernant l'usage de substances psychoactives dans le milieu de l'anesthésie (Beaujouan *et al.*, 2005). Durant novembre 2001, un questionnaire a été envoyé à l'ensemble des médecins anesthésistes inscrits au Conseil de l'Ordre des Médecins en 2001. Le taux de participation fut de 38%. L'effectif était constitué de 63,8% d'homme. La prévalence de consommation en cannabis était de 2,6%. La tranche d'âge dont la consommation était la plus élevée était celle inférieure à 35 ans (2,4%). Selon les auteurs, la faible prévalence pour la consommation de cannabis est probablement liée au biais de recrutement. En effet, les auteurs ont exclu de leur étude les médecins en formation dont la tranche d'âge correspond au pic de prévalence de la population générale.

Une étude de Orset *et al.* a été menée chez 366 agents du centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne (Orset *et al.* 2011). Les consommations de cannabis ont été évaluées avec le test DAST-10. L'effectif était composé d'infirmiers, de paramédicaux, de techniciens et d'administratifs. Parmi les personnes ayant répondues, 4,8% ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours des 12 derniers mois et 0,6% présentaient des risques de dépendance. L'âge moyen des consommateurs était de 27,6 ans.

2.1.4. Baromètre des consommations en milieu professionnel en 2010

Entre le 22 octobre 2009 et le 3 juillet 2010, l'Inpes a réalisé une enquête par questionnaire concernant la consommation de substances psychoactives dans une population de salarié âgé de 15 à 85 ans. La population était composée de 27 653 salariés de différents secteurs d'activité. Quatorze milles sept cents quatre vingt quinze personnes présentaient une consommation de substances psychoactives (alcool, tabac, cannabis, cocaïne, ecstasy, amphétamine), parmi celles-ci 6,9% consommaient du cannabis.

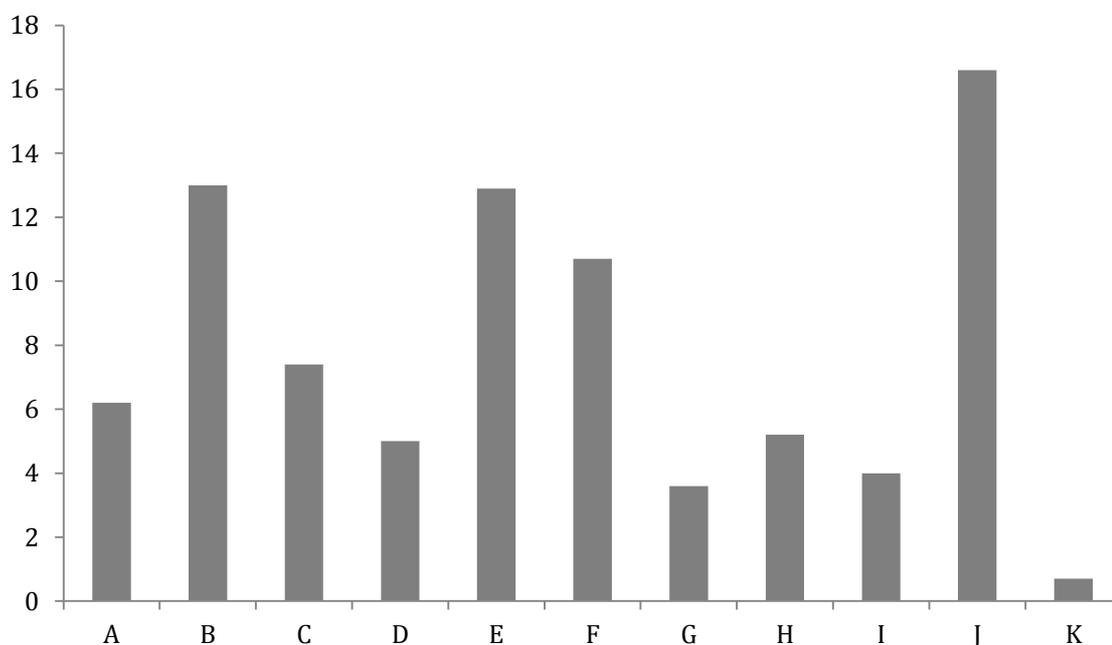


Figure 11 : pourcentage des consommateurs de cannabis en fonction des secteurs d'activité. A : agriculture ; B : construction ; C : commerce ; D : transport ; E : restauration ; F : information-communication ; G : administration publique ; H : enseignement ; I : action sociale ; J : arts-spectacle ; K : services des ménages. (d'après Inpes 2010).

Les consommations variaient en fonction des secteurs d'activité. Les secteurs de la construction (13,0%), de la restauration (12,9%) et des arts et spectacles (16,6%) sont les plus marqués par la consommation de cannabis (figure 11). Selon les auteurs, ces résultats doivent être appréhendés avec précaution du fait du

caractère très sexué de certain secteur d'activité (dans le secteur de la construction, près de 90% des salariés sont des hommes).

2.2. Cadre législatif

Bien que le cannabis soit connu depuis longtemps pour ses effets altérants l'esprit, il ne fut pas inclus dans la loi du 19 juillet 1845 sur la réglementation de la cession des substances vénéneuses. Il faudra attendre 1925 pour qu'il soit classé dans la liste des stupéfiants lors de la Convention de Genève (Nations-Unies). Le cannabis obtient alors un véritable statut juridique au niveau des Nations-Unis.

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (Nations-Unis) a élargi sa définition, en ne visant plus seulement les plantes mâles et femelles après floraison mais aussi les éléments séchés ou contenant de la résine.

En ce qui concerne la législation française, le cannabis a été classé parmi les stupéfiants lors de la loi du 31 décembre 1970. Il fut alors considéré comme stupéfiant et n'obtint pas de régime juridique spécifique. Le cannabis est tombé ainsi sous le coup de la loi du 12 juillet 1916 qui prohibait l'usage des stupéfiant « en société ». Ce texte ne faisait aucune distinction entre trafic, incitation et usage, tous punis des mêmes peines. Le décret du 29 décembre 1988 classa comme stupéfiant toute la plante, y compris pendant la période de culture, quelle que soit sa variété ou sa concentration en principe actif. Les caractéristiques du cannabis ont encore été élargies avec l'arrêté du 24 février 2009. Cet arrêté considéra comme stupéfiant le cannabis mais aussi ses isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels.

Actuellement, le cadre législatif est multiple s'appuyant sur plusieurs codes (pénal, de la santé publique, de déontologie, du travail, de la route).

2.2.1. Code pénal

En France, deux lois du Code Pénal et leurs prolongements régissent l'usage des substances illicites. Ces lois, relatives à l'usage et au trafic de toutes substances décrites comme ayant une activité psychoactive, ne sont pas spécifiques au cannabis mais sont communes à l'ensemble des stupéfiants contrairement à d'autres pays européens tels que les Pays-Bas ou le Royaume-Uni (Costes *et al.*, 2007).

La première, est la loi sur les stupéfiants du 31 décembre 1970 interdisant l'usage des substances dites illicites en public ou en privé et donc en entreprise (la liste des produits stupéfiants visée par cette loi a été établie par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition du directeur général de l'ANSM, en conformité avec la réglementation internationale). Cette loi constitue le cadre légal dans lequel s'inscrit la politique française contre les drogues depuis 30 ans. Les objectifs de cette loi sont multiples :

- ⇒ réprimer sévèrement le trafic, les peines prévues sont particulièrement lourdes. De plus, depuis les années 70, une vingtaine de lois sont venues renforcer l'arsenal répressif afin de lutter efficacement et durablement contre le trafic.
- ⇒ sanctionner pénalement l'usage de stupéfiant (auparavant, seul l'usage en société était réprimé). La peine peut aller jusqu'à un an d'emprisonnement et 3 750€ d'amende.
- ⇒ proposer une alternative thérapeutique, assurer la gratuité des soins et l'anonymat pour les usagers qui demandent à se faire soigner.
- ⇒ pénaliser la provocation à l'usage. La loi octroie la possibilité de fermer des établissements où l'usage a été constaté.

Depuis 1970 de nombreux aménagements ont été mis en place avec notamment en 1978, une circulaire pénale visant à distinguer les produits du cannabis des autres drogues et proposant une alternative aux poursuites judiciaires envers les usagers de cannabis. De nombreuses circulaires modifiant la réponse judiciaire à l'égard des consommateurs se sont succédées (circulaire CAB 87-01 du 12 mai 1987, circulaire CRIM 84 E2 du 17 septembre 1988, circulaire

DGLDT/CRIM/DGS du 28 avril 1995, circulaire DACG-DAP-DPJJ du 17 juin 1999).

Cette loi a été récemment renforcée par la loi n° 2007-297 du 5 mars 2007 relative à la prévention de la délinquance et principalement les dispositions du chapitre VI tendant à prévenir la toxicomanie et certaines pratiques addictives : « *un usager de stupéfiants peut être contraint à se soigner ou se faire suivre par le juge d'instruction ou le procureur de la République, et un dépistage de la toxicomanie dans les entreprises ou établissements effectuant des transports publics peut être effectué par la police judiciaire* ».

La deuxième loi est celle du 16 décembre 1992 qui met l'accent sur la répression vis-à-vis des trafiquants, du blanchiment d'argent ainsi que sur la justification mensongère de l'origine des ressources.

2.2.2. Code de Santé Publique

Plusieurs articles du Code de la Santé Publique ont été élaborés afin de mettre fin à l'usage de stupéfiant que ce soit en milieu public ou en milieu privé. Pour cela, le Code de la Santé Publique ne vise pas seulement à réprimander l'usage des substances illicites mais s'inscrit également dans un programme de prévention contre la toxicomanie.

L'article L. 3421-1 sanctionne l'usage illicite de stupéfiant d'une peine maximale d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 3750 euros. Il est complété par l'article 48 de la loi 2007-297 du 5 mars 2007 relative à la prévention de la délinquance. Ce dernier durcit de façon drastique les dispositions répressives en matière de conduite sous l'influence de stupéfiants et notamment chez les professions ayant trait au transport. Il oblige également l'accomplissement d'un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants.

L'article L. 3411-1 modifié par l'ordonnance 2010-177 du 23 février 2010 et L. 3411-2 concernant la mise sous surveillance et la prise en charge sanitaire par

l'agence régionale de santé de toute personne usant d'une façon illicite de substances ou plantes classés comme stupéfiants, ainsi que la gratuité des soins.

L'article L. 3414-1 concerne, quant à lui, le droit à l'anonymat pour les toxicomanes qui se présentent spontanément dans un dispensaire ou dans un établissement de santé, afin d'y être traités. Cet anonymat ne peut être levé que pour des causes autres que la répression de l'usage illicite de stupéfiants.

Les articles L. 3423-1, L. 3424-1 et suivants concernent l'injonction thérapeutique, qui est ordonnée soit par le procureur de la République, soit par le juge d'instruction. Les injonctions thérapeutiques peuvent prendre la forme d'une mesure de soins ou de surveillance médicale. L'action publique n'est alors pas exercée à l'égard des personnes qui se conforment au traitement médical qui leur est prescrit et qui le suivent jusqu'à terme. Les conditions dans lesquelles la cure est exécutée sont fixées par un décret du Conseil d'Etat. Quelles qu'en soient les modalités, la cure ne peut constituer un obstacle à l'information judiciaire ni au jugement.

2.2.3. Code de Déontologie

L'exercice de la médecine est régi par le Code de Déontologie. Quelque soit le mode d'exercice, il en demeure trois points fondamentaux. L'article 5 permet l'indépendance des décisions et ce, sans limitation. L'article 4 implique le respect du secret médical, non seulement ce qui a été confié mais également ce qui a été vu, entendu ou compris. L'article 12 oblige à agir en priorité dans l'intérêt de la santé.

Les principes de respect du secret médical et de l'indépendance professionnelle sont posés dans le cas général, mais sont réaffirmés dans le cas particulier de la médecine du travail, c'est à dire de la médecine salariée, dans l'article 95 du Code de Déontologie : *« le fait pour un médecin d'être lié dans son exercice professionnel par un contrat ou un statut à une administration, une collectivité ou tout autre organisme, public ou privé, n'enlève en rien à ses devoirs*

professionnels et en particulier à ses obligations concernant le secret professionnel et l'indépendance de ses décisions. En aucune circonstance, le médecin ne peut accepter de limitation à son indépendance dans son exercice médical de la part de l'entreprise ou de l'organisme qui l'emploi ».

2.2.4. Code du Travail

Il n'existe pas, au sein du Code du Travail, de véritable disposition concernant les drogues illicites. L'article R. 4228-21 mentionne uniquement qu' « *il est interdit de laisser entrer ou séjourner dans les lieux de travail des personnes en état d'ivresse* ». Le terme d'ivresse étant ici prosaïque, il ne permet pas de définir l'origine du comportement anormal (alcool, médicament, cannabis ou tout autre stupéfiant), laissant ainsi toute personne juge de déterminer cet état d'ivresse. La jurisprudence a ainsi reconnu que toute sanction relative à un état d'ébriété était considérée comme discriminatoire (arrêt de la chambre sociale de la Cour de Cassation du 28 janvier 1998, n° 95-41.491).

Le Code du Travail contraint, par l'article L. 122-45, l'employeur à une non-discrimination à l'embauche pour un état de santé (sauf inaptitude constatée par le médecin du travail). Il contraint par ailleurs, l'employé à une obligation de sécurité vis-à-vis de lui-même et de ses collègues de travail (L. 4122-1 du Code du Travail).

Depuis la loi du 4 août 1982, les thèmes abordés dans le règlement intérieur (articles L. 122-34, L. 122-35 et L. 122-36 du Code du Travail) ne sont plus sous l'unique responsabilité de l'employeur. Ils doivent impérativement fixer :

- ⇒ les mesures d'application de la réglementation en matière d'hygiène et de sécurité dans l'entreprise ou l'établissement.
- ⇒ les règles générales et permanentes relatives à la discipline et notamment la nature de l'échelle des sanctions que peut prendre l'employeur.
- ⇒ la convention collective applicable.

Le règlement intérieur ne peut cependant contenir de clauses contraires aux

lois et règlements ainsi qu'aux dispositions des conventions et accords collectifs de travail applicables dans l'entreprise ou l'établissements. Il ne peut apporter de restrictions aux droits des personnes, ni aux libertés individuelles ou collectives, non justifiées par la nature de la tâche à accomplir (art. L. 1321-3). Il ne peut contenir de dispositions dans leur emploi ou leur travail en raison de leur sexe, mœurs, situation familiale, opinions, confessions, handicap, à capacité professionnelle égale. Le règlement intérieur est soumis à l'avis du comité d'entreprise et/ou du comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail.

Les difficultés liées aux addictions sur le lieu du travail sont que l'employeur n'a pas l'autorité d'effectuer lui-même les analyses biologiques et ne peut en aucun cas contraindre le médecin du travail à les réaliser (Durand *et al.*, 2004).

Cependant, une note du Conseil Supérieur de la Prévention des Risques Professionnels fait le point sur les questions d'ordre éthique et juridique posées par le dépistage de la toxicomanie en entreprise. Celle-ci stipule que rien ne justifie un dépistage systématique sauf pour certains postes comportant des exigences de sécurité et de maîtrise du comportement. Dans les autres cas, c'est au médecin du travail (dans le cadre de l'établissement de son avis d'aptitude) de décider de réaliser des examens complémentaires tels que le dépistage de stupéfiant (Fantoni-Quinton *et al.*, 2010).

Le Code du travail oriente également les services de santé au travail vers une médecine de prévention contre les addictions au travail avec la réforme de juillet 2011. Leur rôle se précisant, les services de santé au travail doivent éviter toute altération de la santé des travailleurs. A cette fin, ils « *conseillent les employeurs, les travailleurs et leurs représentants sur les dispositions et mesures nécessaires afin, ..., de prévenir la consommation d'alcool et de drogues sur le lieu de travail...* » (art. L. 4622-2 du 6 août 2012).

2.2.5. Code de la Route (articles L. 235-1 à L. 235-5)

Bien que l'usage de stupéfiant, notamment de cannabis, soit déjà réprimandé sur le plan pénal, le Code de la Route prévoit des lois particulières. Les parlementaires ont mis l'accent sur le manque de connaissances relatif à l'influence des stupéfiants sur la survenue d'accidents de la route. Le Code de la Route impose un dépistage initialement prévu dans le seul cadre des accidents mortels de la circulation (loi du 18 juin 1999), puis étendu à tout conducteur impliqué dans un accident corporel de la circulation (loi du 15 novembre 2001). La loi du 3 février 2003 et son décret d'application autorisent la réalisation d'un dépistage pour tout type d'accident de la route ou infraction au Code de la Route (vitesse, non-respect de la signalétique, du port de la ceinture de sécurité, du port de casque, dommage corporel ou non).

Le Code des transports (délivrance du permis de conduire) prévoit dans l'arrêté du 7 mai 1997 la liste des incapacités physiques incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire. Il existe ainsi une relative incompatibilité à la conduite (véhicules légers et/ou lourds) en cas de consommation de substances psychoactives. En cas d'abus ou de dépendance, l'incompatibilité devient totale.

2.3. Dosage du Cannabis

La prévention, le dépistage et la surveillance de la consommation de drogue constituent aujourd'hui non seulement un réel enjeu de santé publique mais aussi un axe majeur dans la sauvegarde de la santé et de la sûreté au travail. Bien que la pharmacocinétique des principes actifs du cannabis soit connue depuis les années soixante, l'exploration biologique de cette drogue illicite se restreignit longtemps à l'analyse des urines. Au cours des années soixante-dix, les analyses étaient peu spécifiques, peu sensibles, longues et coûteuses. Il fallut attendre les années quatre-vingt, avec le développement de méthodes immunochimiques pour permettre des

dosages simples et rapides des cannabinoïdes dans les urines.

Plus tardivement, les méthodes d'analyses chromatographiques ont permis une meilleure précision dans les dosages mais également l'utilisation d'autres matrices.

2.3.1. Méthodes de dosage

2.3.1.1. Méthode immunochimique

Les méthodes de dépistage du cannabis basées sur des techniques immunochimiques et immunochromatographiques sont les premières à avoir été utilisées. Les tests peuvent être réalisés soit en laboratoire par immunodosages automatisés soit directement en test de dépistage rapide par immunochromatographie. Quelque soit la méthode employée, le mécanisme reste similaire. L'élément issu du cannabis est mis en évidence lors de sa fixation à un anticorps spécifique ayant une très forte affinité pour lui. Le couple anticorps-antigène ainsi formé permet l'apparition d'une coloration indiquant la positivité du test. Cette méthode rend possible l'utilisation de plusieurs matrices telles que l'urine, la salive ou le sang (Mura *et al.*, 2006).

Ces méthodes immunochimiques étant peu coûteuses, rapides et faciles d'utilisation, sont très largement utilisées. Cependant elles ont l'inconvénient d'être assez faiblement spécifiques. De nombreux faux positifs urinaires ont été répertoriés lors de l'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (Forzy *et al.*, 2002). La mauvaise conservation de l'échantillon peut également entraîner la négativité des résultats.

2.3.1.2. Méthode chromatographique

La chromatographie repose sur l'entraînement d'un échantillon dissout par une phase mobile (ou éluant) à travers une phase stationnaire (ou phase fixe). La phase stationnaire, fixée sur la surface intérieure d'une colonne, retient plus ou moins fortement les substances contenues dans l'échantillon. Des liaisons se font selon l'intensité des forces d'interactions de faible énergie réalisées entre les différentes espèces moléculaires et la phase stationnaire.

Il existe deux grands types de technique chromatographique. La chromatographie en phase gazeuse (CPG) où la phase mobile est un gaz inerte tel que l'hélium ou l'azote. La chromatographie en phase liquide (HPLC), dans cette technique la phase mobile est un solvant. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successives sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chacune des phases.

Les différents composants de l'échantillon ont une vitesse caractéristique qui permet de les séparer et de les identifier. Cette vitesse de séparation est principalement dépendante de la nature de la phase mobile et de la phase stationnaire. La maîtrise de toutes les conditions de séparation permet la reproductibilité parfaite du temps de migration d'un composé donné.

Souvent, l'échantillon est analysé par comparaison avec des substances déjà connues dans l'échantillon ou par comparaison avec les résultats de l'analyse d'une solution-étalon.

Ces méthodes sont actuellement les plus fiables pour la détection du THC mais également de ses métabolites. Elles permettent une analyse qualitative et quantitative avec une sensibilité de l'ordre du ng/mL.

2.3.1.3. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique de détection extrêmement sensible. Elle permet la détection et l'identification des structures moléculaires. Le spectromètre de masse est souvent couplé avec un système de chromatographie en phase gazeuse, et cette association, d'une méthode séparative et d'une méthode d'identification, permet d'étudier des mélanges complexes à l'état de traces.

Son principe repose sur la séparation de molécules chargées selon un rapport masse/charge. Le composé organique à analyser est ionisé par bombardement électronique. L'ion ainsi obtenu, appelé ion moléculaire, permet la détermination de la masse moléculaire du composé. L'ion moléculaire peut se séparer, formant ainsi des ions fragments caractéristiques de l'élément de base puisque cette dissociation éventuelle ne se fait pas au hasard mais selon des mécanismes bien déterminés. Ces ions fragments sont ensuite séparés en fonction de leur rapport masse/charge par l'application d'un champ magnétique et/ou électrique, puis collectés par un détecteur.

L'ensemble de ces ions fragments constitue le spectre de masse dont la lecture permet l'identification de la structure moléculaire.

2.3.2. Les différentes matrices (tableau 2)

2.3.2.1. Le sang

Le tissu sanguin est la matrice biologique la plus souvent utilisée dans tout contexte médico-légal (Kintz *et al.*, 1997). Dans le cas du dépistage du cannabis, la chromatographie en phase gazeuse associée à la détection par spectrométrie de masse permet de différencier tous les principes actifs et les métabolites. Cette méthode, bien que longue et réservée aux laboratoires spécialisés, permet un dosage quantitatif du Δ^9 -THC, du 11-OH- Δ^9 -THC et du Δ^9 -THC-COOH avec une précision inférieure au ng/mL.

Le prélèvement est réalisé sur du sang veineux le plus rapidement possible car la fenêtre de détection est environ de 6 heures. Le sang est gardé dans des tubes en verre héparinés et réfrigérés. Il est préférable de réaliser le dosage sur du sang total car le THC se fixe faiblement sur les globules rouges (Giroud *et al.*, 2001). Un dosage sur plasma ou sérum peut alors conduire à une majoration de la teneur en THC proche de 50%.

L'absence d'étude portant sur la corrélation entre les effets du cannabis et la concentration en principes actifs issus du cannabis rend difficile l'interprétation des résultats. Toutefois, l'analyse sanguine permet une estimation du temps écoulé entre la dernière consommation et l'examen (tableau 1).

Les concentrations en $\Delta 9$ -THC peuvent varier très significativement en fonction de la fréquence de consommation. Pour des concentrations de 0,5 ng/ml de $\Delta 9$ -THC, la durée moyenne de détection plasmatique est de 7,2 heures (joint contenant 16 mg de $\Delta 9$ -THC) chez un consommateur occasionnel. Cette durée de détection est très nettement augmentée chez les fumeurs réguliers (Huestis *et al.*, 1992). Selon Kauert *et al.*, le 11-OH- $\Delta 9$ -THC est détectable pendant 4 à 6 heures et pour Huestis *et al.* le $\Delta 9$ -THC-COOH la durée est comprise entre 3,5 et 6,5 jours (Huestis *et al.*, 1992 ; Kauert *et al.*, 2007).

Le seuil de positivité du $\Delta 9$ -THC retenu est de 1 ng/mL en cas d'accident de la route. Plus récemment, Mura *et al.* ont proposé des méthodes d'analyses immunologiques de type ELISA permettant un dépistage rapide (Mura *et al.*, 2006).

Tableau 1 : interprétation des dosages sanguins en fonction des métabolites (d'après Pham *et al.*)

$\Delta 9$ -THC	11-OH- $\Delta 9$ -THC	$\Delta 9$ -THC-COOH	
X	X	X	Consommation récente
0	0	X	Consommation >6-8 h avant le prélèvement
0	0	0 ou <20ng/ml	Consommation ancienne

2.3.2.2. Les urines

Les urines représentent le milieu de choix pour le dépistage des cannabinoïdes. Un simple recueil d'urine permet la recherche de $\Delta 9$ -THC-COOH qui se retrouve en grande quantité dès les 30 premières minutes suivant la consommation de cannabis. L'urine est récupérée en double exemplaire dans un récipient à usage unique, sans antiseptique ni conservateur. Les flacons sont conservés à 4°C ou sont congelés si l'analyse n'est pas réalisée dans les 48 heures.

La pharmacocinétique du THC étant compliquée et non linéaire, elle explique que la fenêtre de détection dans les urines soit beaucoup plus large. Compte tenu d'une grande lipophilie, le THC s'accumule dans les tissus graisseux et s'élimine très lentement. La présence de $\Delta 9$ -THC-COOH peut varier de 1 à 30 jours selon la quantité et la fréquence des consommations (Mura *et al.* 2012).

Le test de dépistage le plus souvent utilisé est la méthode immunochimique. Dans ce cas, le dépistage est réalisé soit avec un test unique similaire à une bandelette urinaire soit en laboratoire sur un robot automatisé. Ces tests recherchent la présence de $\Delta 9$ -THC-COOH à un seuil supérieur à 50 ng/ml fixé par la SAMCHA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration).

La positivité d'un dépistage peut nécessiter un deuxième dépistage afin de confirmer les résultats. Dans ce cas, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est la méthode de référence. Le seuil de positivité est fixé à 15 ng/mL.

Quelque soit la méthode employée, le dépistage urinaire ne permet pas de préjuger du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui du recueil d'urine.

2.3.2.3. La salive

La salive est une matrice biologique simple et pratique à recueillir. Son prélèvement non invasif et rapide permet la mise en place de dépistage de masse et autorise sa réalisation par du personnel médical et paramédical.

Du fait d'un très faible passage du plasma vers la salive, les concentrations très importantes de $\Delta 9$ -THC ont souvent été expliquées par une séquestration bucco-dentaire contemporaine à une consommation récente (Kintz *et al.*, 2000). Cependant, Huestis *et al.* ont montré que la concentration en $\Delta 9$ -THC est corrélée entre le sang et la salive après avoir fait consommer à des fumeurs sains une dose standardisée de cannabis (Huestis *et al.*, 2004). La fenêtre de détection est donc très courte, de l'ordre de 3 à 6h (Mura *et al.*, 2012), et peut être assimilable à une consommation très récente.

Les tests actuellement proposés utilisent une méthode immunochimique dont le seuil de positivité varie selon les fabricants. La SAMSHA préconise un seuil fixé à 4 ng/mL.

2.3.2.4. Les cheveux

Les matrices kératinisées et tout particulièrement les cheveux permettent de déterminer la chronologie de la consommation. De nombreux xénobiotiques sont séquestrés dans les cheveux. Le $\Delta 9$ -THC et le $\Delta 9$ -THC-COOH sont ainsi retrouvés à de faibles concentrations (Gouille *et al.*, 1997). La croissance des cheveux est d'environ d'1 cm par mois, leur analyse par tronçon successif permet d'établir une chronologie de la consommation.

Les concentrations étant très faibles, la détection nécessite des méthodes d'analyse très sensibles tels que la chromatographie en phase gazeuse ou liquide.

L'interprétation reste très difficile du fait de l'adultération des métabolites du cannabis liée aux cosmétiques et aux radiations UV (Skopp *et al.*, 2001).

2.3.2.5. La sueur

La sueur est une matrice de mauvaise qualité pour le dépistage du cannabis. La présence du $\Delta 9$ -THC, qui est le seul métabolite excrété dans la sueur, est faible du fait d'un pKa quasi nul (Kintz, 1998). De plus le $\Delta 9$ -THC retrouvé ne reflète pas obligatoirement une consommation récente et dépend de l'heure du dernier lavage.

Tableau 2 : principales caractéristiques des différentes matrices pour la mise en évidence d'une consommation de cannabis (INSERM)

	Cannabinoïdes principaux	Fenêtre de détection	Domaine d'intérêt	Méthodes d'analyses
Sang	$\Delta 9$ -THC $\Delta 9$ -THC-COOH 11-OH- $\Delta 9$ -THC	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dépistage	GC-MS Test rapide immunochimique
Urines	$\Delta 9$ -THC-COOH	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 30 jours	Dépistage	GC-MS Test rapide immunochimique
Salive	$\Delta 9$ -THC	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente	Test rapide immunochimique
Cheveux	$\Delta 9$ -THC	Infini	Révélation et suivi d'un usage régulier	GC-MS
Sueur	$\Delta 9$ -THC	Variable	Peu d'intérêt	GC-MS

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse

2.3.3. Application à la médecine du travail

L'une des principales problématiques lors du dépistage du cannabis en milieu professionnel réside dans l'absence de connaissance dans la relation entre l'intensité des effets et la concentration absorbée. Il est donc impossible de déterminer l'impact

de la consommation de ce type de stupéfiant sur les aptitudes professionnelles. Le dépistage ne peut donc, en aucun cas, permettre l'évaluation des capacités d'un employé à effectuer des tâches.

Plusieurs éléments empêchent de préjuger de l'impact de l'effet psychotrope sur les aptitudes. Les effets peuvent varier en fonction de la fréquence et de la quantité consommée. La rémanence dans l'organisme des substances absorbées est différente de la durée pendant laquelle elles agissent sur le sujet. Il n'existe aucun parallèle entre la dose et l'effet à court terme.

Dans un principe de précaution et pour une plus grande sûreté en milieu professionnel, il ne peut y avoir qu'une tolérance zéro quant à la consommation de cannabis.

Une autre problématique importante réside dans la difficulté à déterminer les indications du dépistage. Actuellement, seules les professions soumises à des conditions d'aptitude physique telles que certains emplois de la fonction publique, les professions de sécurité du réseau ferré national, les marins (navires de commerce, de pêche et de plaisance) ou le personnel navigant de l'aéronautique civile imposent une surveillance des consommations de substances psychoactives.

Les autres salariés non affiliés à la fonction publique se retrouvent sous la protection de la médecine du travail organisée par le Code du Travail. Bien que le médecin du travail possède une indépendance dans la prescription des examens complémentaires afin de déterminer l'aptitude au poste de travail (article R. 4624-25), les textes de référence en santé au travail n'indiquent en aucun cas qu'un dépistage systématique ne puisse être justifié. Les services de santé au travail peuvent s'appuyer sur l'avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) qui estime que le dépistage médical de l'usage de produits illicites en milieu de travail est « souhaitable et justifié » pour les postes de « sûreté et de sécurité » (avis n°114 rendu en mai 2011). Dans ce cas, l'absence de texte définissant ce type de poste s'avère être une autre difficulté. Il peut s'agir de postes comportant de grandes exigences en matière de sécurité et de maîtrise du comportement (circulaire n° 90/13 du ministère du Travail du 9 juillet 1990).

Les dépistages du cannabis ne peuvent alors être réalisés que par un médecin du travail ou confiés aux infirmiers du service de santé au travail (article R. 4623-14 du Code du Travail) dans la limite des compétences déterminées par les dispositions du Code de Santé Publique.

L'employeur ne peut donc pas imposer au médecin du travail ni même réaliser lui-même ces tests de dépistage, même si une liste de postes de sûreté et de sécurité est inscrite au règlement intérieur.

Dans tous les cas, le salarié doit être informé par le médecin du travail du test de dépistage qu'il va réaliser (article R. 4127-35 du Code de Santé Publique). Les résultats sont soumis au secret médical par l'article L. 1110-4 du Code de Santé Publique et ne sont en aucun cas soumis à l'employeur.

2.3.4. Dépistages réalisés en entreprise

Comme vu précédemment, il existe plusieurs méthodes de dosage du cannabis. En milieu professionnel, la plupart de ces tests n'est pas envisageable. Les dosages sur le tissu sanguin ne sont que très rarement utilisés du fait de leur caractère invasif et de leur complexité tant matérielle qu'organisationnelle. Il pourra être tout de même réalisé lors de contre expertise.

La sueur est un très mauvais milieu d'investigation (Mura *et al.*, 2012) et les cheveux sont généralement utilisés pour déterminer un historique des consommations.

Ne seront considérés ici que les tests faciles d'utilisation sur le lieu du travail et permettant d'obtenir une réponse rapide voire quasi immédiate.

2.3.4.1. Dosage urinaire

Le recueil des urines est réalisé par le médecin ou son infirmière en respectant l'anonymat. L'échantillon est gardé dans deux flacons en polystyrène munis d'un bouchon en polypropylène. Le premier permettra l'analyse et sera conservé à + 4°C et le second sera congelé à – 20°C afin de réaliser une éventuelle contre-expertise.

Le recueil des urines n'est pas facile en terme de praticabilité. Il peut présenter un caractère humiliant et de grandes possibilités de substitution, de dilution ou d'adultération. La dilution correspond à une augmentation artificielle de la diurèse afin de diminuer la concentration en métabolite. L'adultération consiste à ajouter une molécule afin d'interférer avec la réaction immunologique ou de modifier la structure du métabolite recherché.

La fenêtre de détection dans les urines est de 1 à 30 jours et ne permet donc pas de préjuger de l'influence de la drogue sur le sujet.

La principale source d'erreur en immunoanalyse réside dans l'existence de réactions croisées et donc de faux positifs. De nouvelles réactions croisées sont régulièrement décrites dans la littérature. Les plus fréquemment rencontrées sont : l'acide niflumique, le dronabinol, l'efavirenz, les inhibiteurs de la pompe à protons, la méthoxyisoflavone.

2.3.4.2. Dosage salivaire

Le recueil de la salive est plus simple et toujours réalisable. Il est réalisé sous contrôle visuel du médecin et réduit considérablement les possibilités de falsification ou d'adultération.

Le test salivaire est toujours réalisé sur le lieu du travail ou dans le service de santé au travail. Les résultats sont immédiats grâce aux dispositifs commerciaux prévus à cet effet.

La fenêtre de détection est très courte, de l'ordre de 3 à 6 heures. Une positivité atteste d'une activité actuelle de l'effet psychotrope.

Au-delà des réactions croisées similaires aux tests urinaires, le dosage salivaire est à l'origine d'un risque de résultats faussement positifs proche de 11 pourcents (Mura, 2010).

2.3.5. Cas particulier du secteur du transport

Le secteur du transport est un milieu professionnel particulier puisqu'il ne met pas en jeu uniquement la santé et la sécurité des salariés mais également celle de la population générale. En cet état de cause, le gouvernement a dû légiférer afin de s'accorder sur une plus grande prudence dans ce secteur.

Dans le cas du transport ferroviaire, l'arrêté du 30 juillet 2003 relatif aux conditions d'aptitude physique et professionnelle et à la formation du personnel habilité à l'exercice de fonctions de sécurité sur le réseau national prévoit, parmi les examens médicaux d'aptitude physique aux fonctions de sécurité, un examen biologique de dépistage des substances psychoactives.

En ce qui concerne le transport aérien, l'arrêté du 27 janvier 2005 relatif à l'aptitude physique et mentale du personnel navigant technique professionnel de l'aéronautique civile prévoit, pour la médecine d'expertise, que, pour les conditions d'aptitude psychiatrique, une attention toute particulière soit portée sur l'alcoolisme, l'usage ou l'abus de médicaments, drogues psychotropes ou toutes les autres substances, avec ou sans dépendance.

L'arrêté du 5 juillet 1984, quant à lui, atteste que le personnel navigant commercial doit satisfaire aux conditions d'aptitude physique et mentale. Entre autre, ce personnel ne peut présenter d'antécédents médicaux ou signes cliniques qui le rendraient incapable d'exercer en toute sécurité son activité en vol, dont l'alcoolisme,

la pharmacodépendance ou la toxicomanie.

Dans le cas du transport terrestre, le salarié est soumis au Code du Travail mais également au Code de la Route. L'article R. 221-10 du Code de la Route dispose que les catégories C, D et E ne peuvent être obtenues ou renouvelés seulement à la suite d'une visite médicale favorable.

L'arrêté du 21 décembre 2005 concerne les conducteurs soumis par la réglementation à un examen médical en vue de la délivrance ou du renouvellement de leur permis de conduire. Il fixe la liste des affections médicales incompatibles, dont les pratiques addictives et les médicaments susceptibles d'altérer la capacité de conduite ou le comportement des conducteurs.

2.4. Stratégies de repérage

Le cannabis étant de loin la substance illicite la plus régulièrement consommée en France, le repérage et l'évaluation de son usage sont primordiaux dans le cadre de la santé au travail.

En dehors du contexte d'urgence caractérisé par une consommation aigue et massive, le médecin du travail se doit de sauvegarder la santé du consommateur et de ses collègues. Le repérage et la prévention des pratiques addictives sont l'une des prérogatives des services de santé au travail.

Il est difficile pour le médecin du travail de déceler une consommation active mais dans de nombreux cas, des situations douteuses peuvent lui être rapportées par la hiérarchie ou les collègues de travail. Souvent, des éléments tels que des problèmes d'assiduité avec des retards répétés ou des absences fréquentes peuvent apparaître. Il peut survenir également une diminution de la productivité, des maladresses à l'origine d'accidents ou d'incidents, une insouciance vis-à-vis de la sécurité ou même des difficultés relationnelles. Tous ces éléments doivent orienter le praticien vers une évaluation des consommations de substances psychoactives. Le

médecin du travail doit, à l'occasion de tout type de visite, repérer les situations à risque de pratiques addictives.

2.4.1. La consommation déclarée

Lors de toute consultation, il est recommandé par la CCNE d'interroger le salarié sur ses consommations de substances psychoactives. Il s'agit d'une étape fondamentale permettant de caractériser les comportements de consommation, leurs modalités et les facteurs de vulnérabilité (Collectif, Alcoologie et addictologie, 2013).

2.4.2. Les outils de repérage et d'évaluation des consommations nocives

Il existe de nombreux questionnaires permettant d'évaluer la consommation de cannabis. La plupart est dédié au dépistage chez les adolescents et les adultes jeunes et est donc peu extrapolables à l'ensemble du milieu professionnel. Outre leur intérêt dans l'évaluation et le dépistage, ils peuvent également permettre d'ouvrir le dialogue avec le patient sur ses pratiques addictives.

2.4.2.1. Questionnaire CAST

Le questionnaire CAST (cannabis abuse screening test) a été élaboré en France par l'OFDT et permet d'explorer la consommation de cannabis sur la vie entière (tableau 3). L'étude de validation de ce questionnaire a permis d'établir les recommandations d'interprétation (Legleye *et al.*, 2007). Un score inférieur à 3 correspond à un risque modéré d'usage nocif et un score supérieur ou égal à 4 indique un risque élevé.

Tableau 3 : questionnaire CAST

Au cours des 12 derniers mois :	OUI	NON
Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?		
Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?		
Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?		
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?		
Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?		
Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, incidents, mauvais résultats à l'école...) ?		

2.4.2.2. Questionnaire ALAC

Le questionnaire néo-zélandais ALAC permet de repérer les différents aspects de l'usage nocif de cannabis (ALAC, National Health Committee of New Zealand, 1996). Ce questionnaire validé en langue française explore les troubles cognitifs, les complications psychiatriques, les répercussions sociales et évalue les conséquences d'une consommation régulière et le sevrage en cannabis (tableau 4). Un score supérieur à 2 suggère une consommation à risque.

Tableau 4 : questionnaire ALAC

	OUI	NON
Votre entourage s'est-il plaint de votre consommation de cannabis?		
Avez-vous des problèmes de mémoire immédiate ?		
Avez-vous déjà eu des épisodes délirants lors de l'usage de cannabis ?		
Considérez-vous qu'il soit difficile de passer une journée sans « joint »?		
Manquez-vous d'énergie pour faire les choses que vous faisiez habituellement?		
Vous-êtes-vous déjà senti préoccupé(e) par les effets de votre usage de cannabis?		
Avez-vous plus de difficultés à étudier, à intégrer des informations nouvelles ?		
Avez-vous déjà essayé, sans succès, de diminuer ou d'arrêter votre usage de cannabis ?		
Aimez-vous « planer », « être <i>stoned</i> », « être défoncé(e) » dès le matin ?		
Etes-vous de plus en plus souvent « défoncé(e) »		
Avez-vous ressenti une envie très forte de consommer, des maux de tête, de l'irritabilité ou des difficultés de concentration quand vous diminuez ou arrêtez l'usage de cannabis ?		

CHAPITRE 3 : LA PERCEPTION VISUELLE

3.1. Le système visuel

L'œil est l'organe principal du système visuel. Il rend possible la réalisation des premières étapes d'un ensemble de mécanismes physiques, neurophysiologiques et psychologiques complexes par lesquels les stimuli lumineux sont encodés et appréhendés comme une sensation.

3.1.1. La rétine

La rétine est l'organe dans lequel débutent les processus complexes de la vision. Ces processus vont être précédés par la transmission et la réfraction de la lumière par l'optique oculaire puis vont permettre la transduction de l'énergie lumineuse en signaux électriques par les photorécepteurs. Les signaux seront ensuite intégrés grâce aux interactions synaptiques des circuits neuronaux présents dans la rétine.

La rétine correspond à une fine couche tapissant le fond de l'œil et plaquée contre une choroïde participant à sa nutrition. Elle est composée d'un épithélium pigmentaire caractérisé par la présence de mélanine et permettant une absorption de la lumière. Le deuxième élément constitutionnel est la partie neurale composée de trois couches :

- ⇒ la couche des photorécepteurs
- ⇒ la couche des cellules horizontales et bipolaires

⇒ la couche des cellules ganglionnaires.

Ces couches cellulaires sont séparées par des zones de contact synaptiques correspondant à la couche plexiforme externe et interne. En plus de ces cellules constituant les couches de la rétine, il existe les cellules amacrines et les cellules interplexiformes qui ont toutes deux un rôle dans la transmission de l'information (Buser *et al.*, 1987).

La rétine présente une zone centrale et circulaire plus épaisse appelée la macula (Buser *et al.*, 1987), et une tâche sombre correspondant à la papille optique (figure 12).

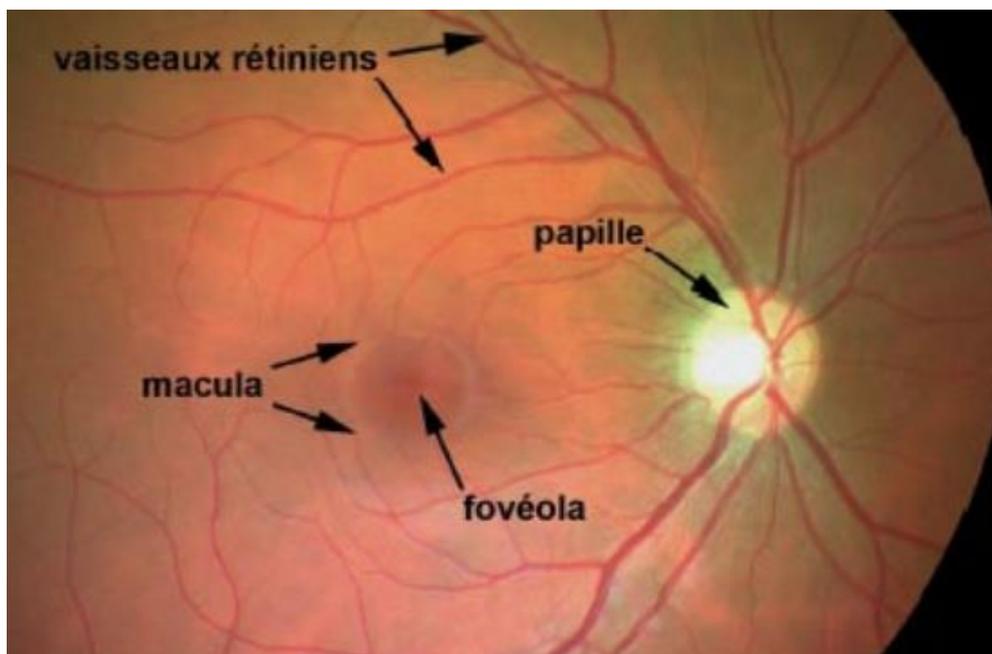


Figure 12 : fond d'œil montrant la rétine composée de la macula, la fovéola et la papille optique.

L'organisation cellulaire de la rétine comporte donc cinq types de neurone (figure 13 ; (Curcio *et al.*, 1990)):

- ⇒ les photorécepteurs
- ⇒ les cellules bipolaires
- ⇒ les cellules ganglionnaires
- ⇒ les cellules horizontales
- ⇒ les cellules amacrines

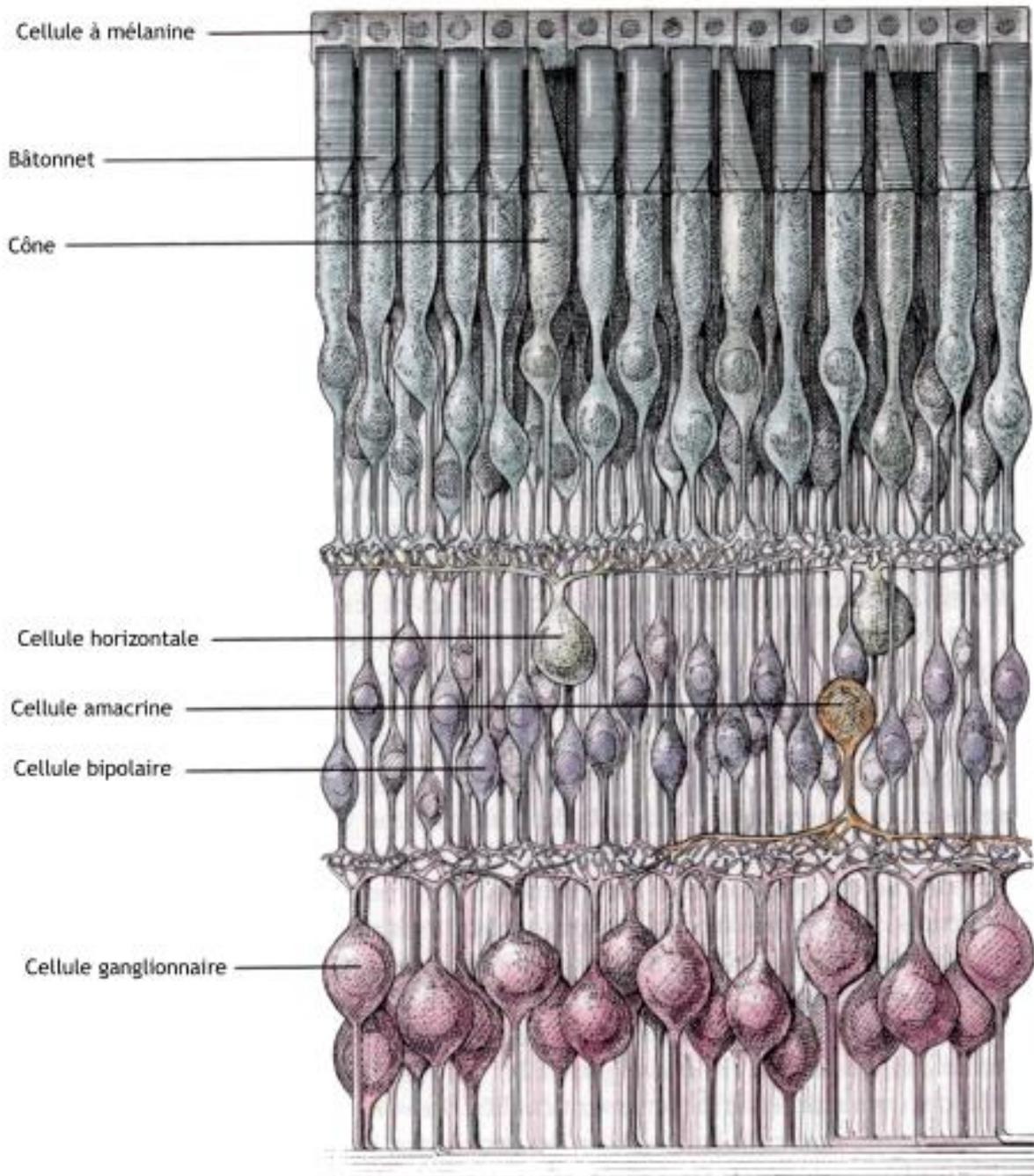


Figure 13 : schéma de la coupe radiale de la rétine (d'après Stanford Center For Image Systems Engineering)

3.1.2. Les cellules rétiniennes

3.1.2.1. Les photorécepteurs

Les photorécepteurs sont disposés dans la couche la plus profonde par rapport à l'arrivée de la lumière. Ce sont les seules structures de la vision permettant la transduction du signal lumineux en information nerveuse. Il existe deux types de photorécepteur qui se distinguent par leur forme, leurs connexions synaptiques, leurs pigments photosensibles et leur répartition au sein de la rétine. Ils se dénomment les cônes et les bâtonnets. La constitution de ces récepteurs est similaire. Ils sont composés de deux segments, l'un interne et l'autre externe. Le segment externe se trouve dans la partie la plus profonde de la rétine, il est composé de disques membraneux comprenant des pigments photosensibles, des protéines transmembranaires (opsine) et des protéines dérivées de la vitamine A (rétinal). Le segment interne permet les contacts synaptiques avec les autres cellules de la rétine.

3.1.2.1.1. Répartition des photorécepteurs (figure 14)

La rétine est composée d'environ 130 millions de cellules photoréceptrices, 120 millions de bâtonnets et 6 millions de cônes, qui sont réparti en trois zones principales (Purves *et al.*, 2004 ; Curcio *et al.*, 1990).

La première zone correspond à la fovéa qui est la partie centrale de la macula. Elle est circulaire et fait environ 1,5 mm soit 5 degrés du champ visuel. Les cônes sont très majoritairement représentés dans cette zone et sont exclusifs dans la zone centrale, la fovéala. La para fovéa est la partie périphérique de la macula et mesure environ 6 mm soit 20 degrés du champ visuel. Le rapport entre les cônes et les bâtonnets diminue du centre vers la périphérie.

Le reste de la rétine est composé uniquement de bâtonnet. Il existe une autre zone de la rétine qui est totalement dépourvu de ces deux types cellulaires et

correspond à une tache aveugle. Il s'agit de la papille optique.

3.1.2.1.2. Les cônes (figure 15)

La forme de ces cellules est à l'origine de leur nom. Le segment externe a une forme conique et est plus large que celui des bâtonnets. Ce segment est caractérisé par la présence de plusieurs types d'opsine permettant une absorption spectrale différente (Schnapf *et al.*, 1988). Leur susceptibilité à absorber une longueur d'onde différente permet d'en différencier trois types. Il existe les cônes L absorbant les longueurs d'onde longues (sensibles au rouge, pic d'absorption : 588 nm), les cônes M absorbant les longueurs d'onde moyennes (sensibles au vert, pic d'absorption : 531 nm) et les cônes S absorbant les longueurs d'ondes courtes (sensibles au bleu, pic d'absorption : 420 nm) (Solomon *et al.*, 2007). Les cellules en cônes permettent la vision photopique et la vision des couleurs.

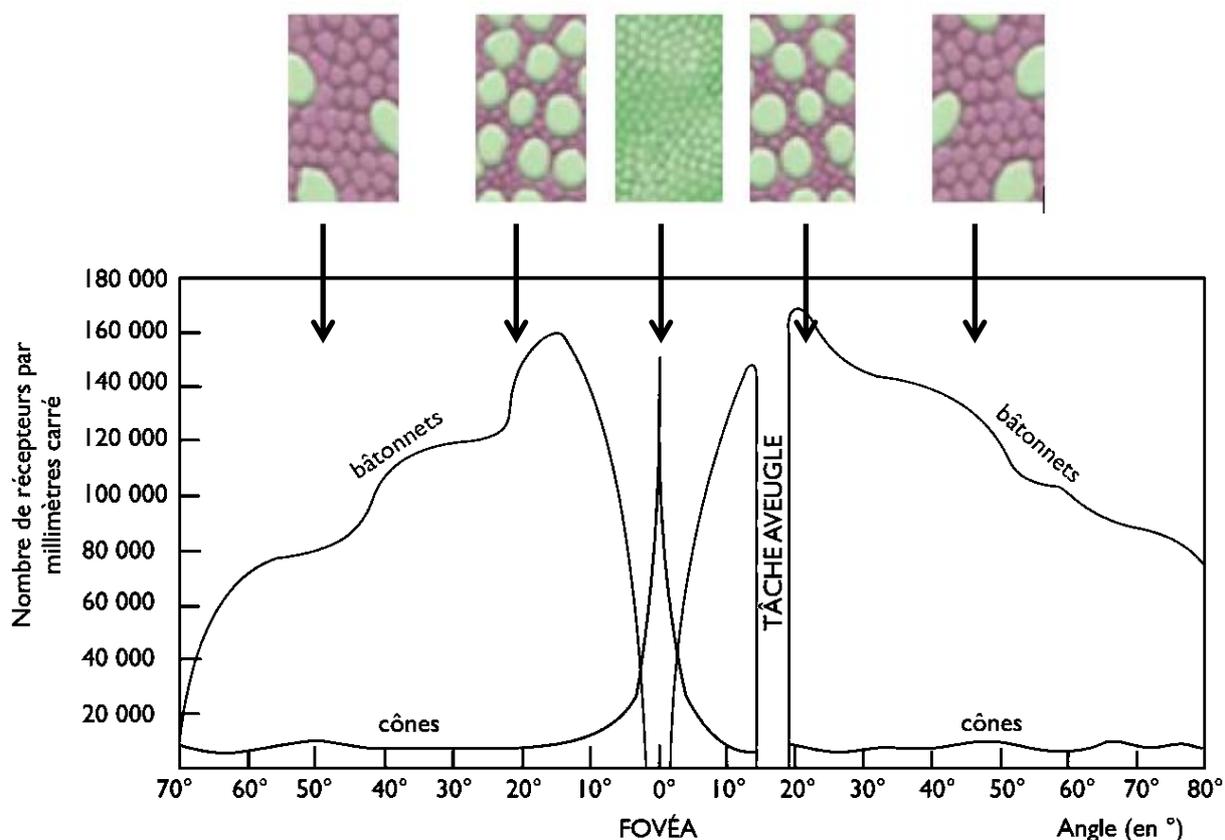


Figure 14 : répartition des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) sur la rétine. Les cônes sont représentés en jaune et les bâtonnets en rose (d'après Purves *et al.*, 2004).

3.1.2.1.3. Les bâtonnets (figure 15)

Les bâtonnets sont beaucoup plus représentés dans la rétine mais principalement en périphérie. Il n'existe qu'un seul type cellulaire qui est caractérisé par un unique type d'opsine : la rhodopsine. Cette opsine présente un pic d'absorption à 505 nm. Le rôle des bâtonnets est spécifique de la sensibilité à la lumière. Ils seront actifs en vision scotopique et deviendront quasiment inutiles en vision photopique du fait d'une trop grande saturation de leur réponse.

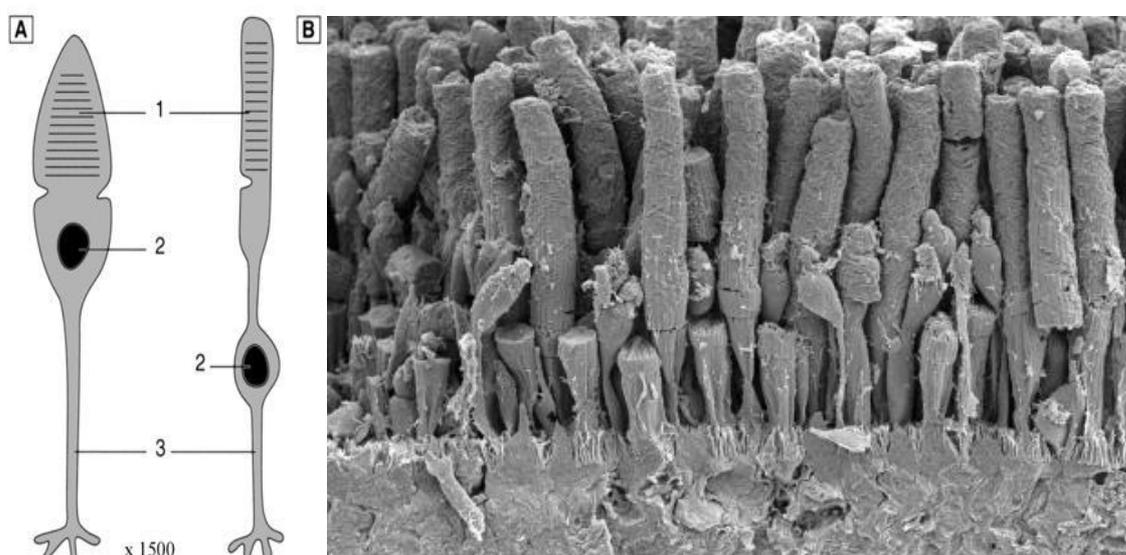


Figure 15 : (A) schéma d'un cône et d'un bâtonnet, 1 : segment externe, 2 : noyau, 3 : axone ; (B) microscopie électronique à balayage montrant des cônes et des bâtonnets (d'après Purves *et al.*, 2004)

3.1.2.2. Les cellules bipolaires

Les cellules bipolaires permettent la transmission des messages nerveux issus des photorécepteurs. La transmission de l'influx nerveux ne se fait pas sur un modèle de potentiel d'action mais par de simples potentiels gradués. Les cônes et les bâtonnets sont connectés à un nombre variable de cellules bipolaires. En fonction du nombre de photorécepteur connecté à une même cellule bipolaire, un phénomène de convergence avec une réduction des informations sera plus ou moins marqué.

Les cônes étant reliés à un plus grand nombre de cellules bipolaires, le message est mieux préservé (Martin *et al.*, 1992). Il existe différents types de cellule bipolaire, soit elle possède des récepteurs ionotropiques et s'hyperpolariseront, dans ce cas il s'agit d'une cellule OFF, soit elle possède des récepteurs métabotropiques et se dépolarisent, dans ce cas il s'agit d'une cellule ON (Wassle, 2004). Ce type cellulaire est basé sur un modèle de champ récepteur circulaire à opposition centre périphérie.

Les cellules bipolaires transmettent ensuite le signal nerveux aux cellules amacrines et aux cellules ganglionnaires (Masland, 2001).

3.1.2.3. Les cellules horizontales

Ces cellules sont faiblement représentées dans la rétine puisqu'elles ne représentent que 5% de la totalité des cellules de la couche nucléaire interne. Elles sont reliées aux synapses des photorécepteurs et des cellules bipolaires (Martin *et al.*, 1992 ; Wassle, 2004) et sont également connectées entre elles. Leurs connexions et leurs conformations conduisent à un lissage de l'information transmise par les cônes. Leur activité permettrait de moduler le contraste entre les régions lumineuses et sombres adjacentes et pourrait réguler la réponse des photorécepteurs en fonction de la luminance (Masland, 2001). Les cellules horizontales ont ainsi une action directe sur les cellules bipolaires et antagoniste de l'information issue des cônes.

3.1.2.4. Les cellules amacrines

Ce type de cellule est relié aux cellules bipolaires et ganglionnaires. Elles ont une fonction proche des interneuronnes. Elles sont impliquées dans les mécanismes de modulation du gain de la réponse et dans la coordination de l'activité des cellules ganglionnaires (Meister *et al.*, 1995).

3.1.2.5. Les cellules ganglionnaires

Les cellules ganglionnaires sont considérées comme le dernier niveau organisationnel intervenant dans la rétine. Les 130 millions de photorécepteurs vont converger vers approximativement un million de cellules ganglionnaires

Bien que plus de 15 types cellulaires existent, seulement trois classes peuvent être distinguées (Masland, 2001). Elles se différencient par leur taille, leur ramification, leur champ récepteur et leurs connexions avec les relais thalamiques (tableau 5).

Les cellules β ou P sont les plus nombreuses, elles sont caractérisées par leur petite taille (Polyak, 1941). Leur arborisation dendritique et leur champ récepteur sont faiblement étendus. Ces cellules sont activées par seulement un ou quelques cônes et sont peu sensibles aux changements temporels. Elles sont à l'origine de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle. Les cellules β se projettent dans la couche parvocellulaire du corps genouillé latéral (Lenventhal *et al.* 1981).

Les cellules α ou M représentent 10% des cellules ganglionnaires. Elles ont un corps cellulaire de grande taille, une arborisation et un champ récepteur plus important que les autres classes. Elles présentent une grande sensibilité aux variations de contraste et sont très sensibles aux changements temporels. Ses axones se projettent dans la couche magnocellulaire du corps genouillé latéral.

Les cellules γ ou K ont un corps cellulaire très petit mais un champ récepteur très étendu. L'arborisation dendritique est très variable. Elles se projettent dans les couches koniocellulaires du corps genouillé latéral. Leurs rôles et leurs propriétés ne sont pas encore totalement connus.

Contrairement aux autres cellules précédemment citées, les cellules ganglionnaires transmettent les signaux nerveux sous forme de potentiels d'actions. Ces derniers sont produits de manière spontanée. Les stimuli ne feront que modifier leur fréquence.

3.1.3. Notion de champ récepteur

L'organisation cellulaire de la rétine est double, d'un côté elle s'agence en série et de l'autre en dérivation. En ce sens, les cellules bipolaires correspondent à un relais obligatoire entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires. En parallèle à ce système qualifié de direct, les cellules bipolaires sont connectées aux cellules horizontales. Ces dernières reçoivent des afférences de photorécepteurs qui entourent ceux connectés à la cellule bipolaire (figure 16).

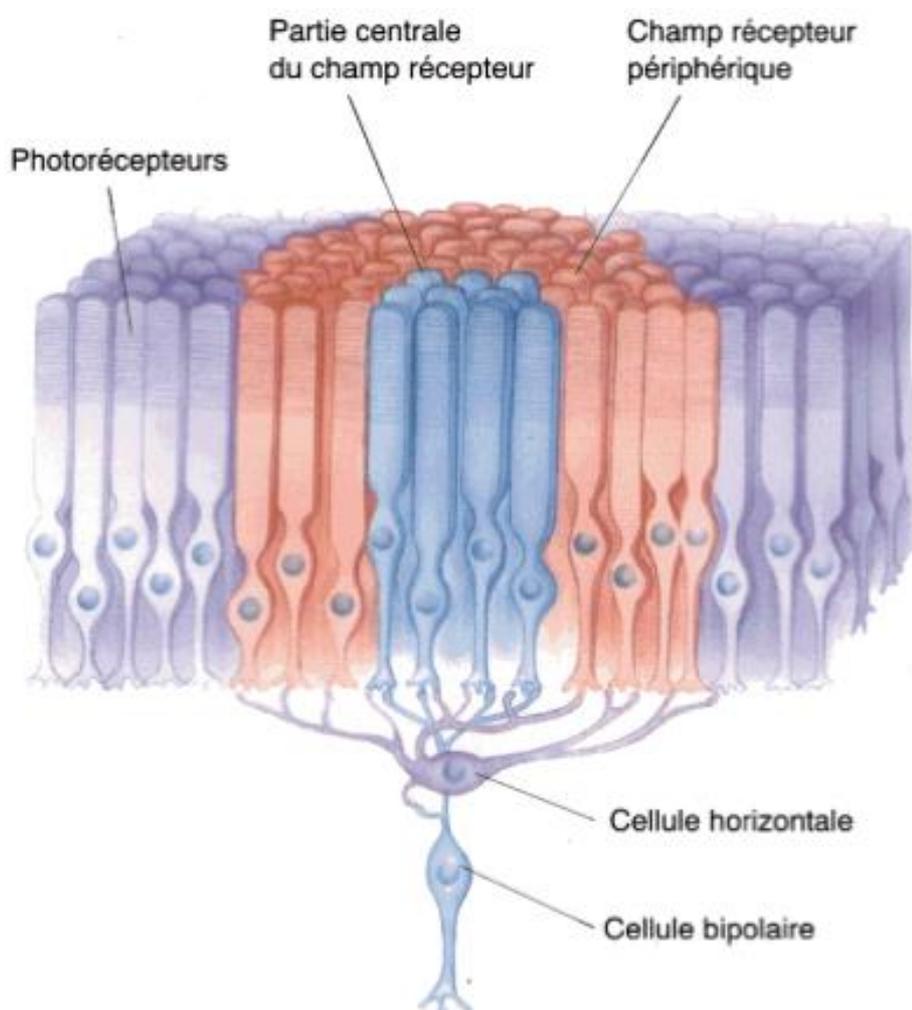


Figure 16 : schéma de l'organisation cellulaire d'un champ récepteur visuel

Le champ récepteur d'une cellule bipolaire correspond alors à la région du champ visuel comprenant l'ensemble des photorécepteurs connectés à celle-ci. Les travaux de Kuffler ont permis de caractériser les champs récepteurs des cellules

ganglionnaires qui fonctionnent de la même façon que ceux des cellules bipolaires (Kuffler, 1953). Leur forme est concentrique et leur taille varie en fonction du type de cellule ganglionnaire et du nombre de leur ramification dendritique. Les connexions synaptiques directes sont considérées comme représentatives du « centre » et les indirectes comme représentatives du « pourtour ».

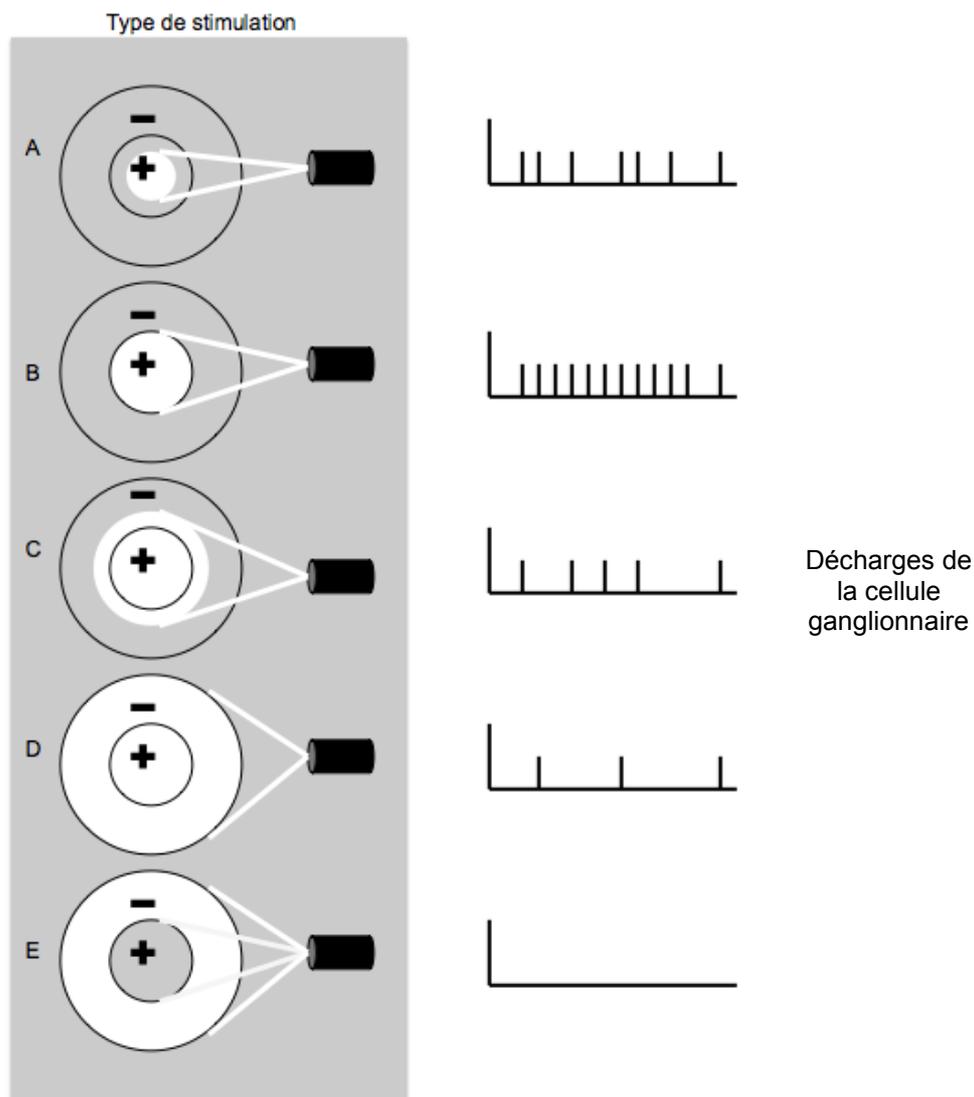


Figure 17 : schéma fonctionnel d'un champ récepteur d'une cellule ganglionnaire à centre-on et à pourtour-off. Les figures de droite illustrent les différentes réponses neuronales (en décharge/sec) qui correspondent à la présentation d'une tache lumineuse dans le champ récepteur (sur la gauche). A : augmentation de la fréquence de décharge lorsque le centre est partiellement éclairé ; B : fréquence de décharge maximale lors de l'éclairage de la totalité du centre ; C : diminution de la fréquence de décharge quand la périphérie est partiellement éclairée ; D : faible fréquence de décharge quand le centre et la périphérie sont éclairés ; E : inhibition des décharges quand seulement la périphérie est éclairée (d'après Palmer, 1999).

Il existe deux types fonctionnels de neurones caractérisant les champs récepteurs, les « centre-ON » et les « centre-OFF ». Les activités des centres et pourtours sont de nature antagoniste, ainsi une stimulation du centre du champ récepteur d'une cellule ganglionnaire de type « centre-ON » conduira à une augmentation de la fréquence de décharge des potentiels d'action et une stimulation du pourtour conduira à une diminution de cette fréquence (figure 17).

Le fonctionnement de ces champs récepteur permet une modulation de la sensibilité au contraste et ainsi une amélioration de l'acuité visuelle.

L'organisation fonctionnelle des cellules bipolaires jusqu'aux aires corticales visuelles est basé sur le même système de champ récepteur. Ainsi, en passant à un niveau d'organisation supérieur, les champs récepteurs vont s'élargir et se complexifier. Le réseau neuronal joue un rôle de compression de donnée en faisant passer les informations issues de 130 millions de récepteurs à 1 million de cellules ganglionnaires (Wandell, 1995 ; figure 18).

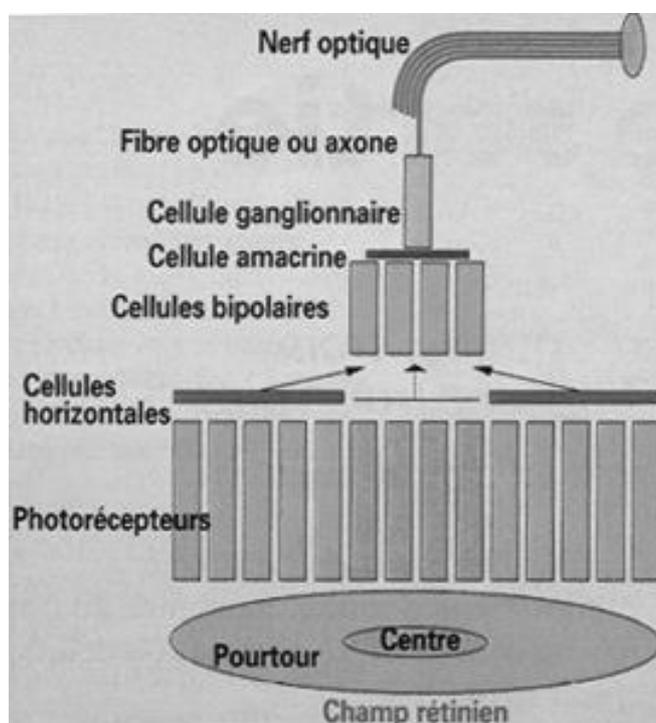


Figure 18 : représentation schématique d'un champ récepteur (d'après Wandell, 1995)

3.1.4. Le cheminement de la rétine au cortex

Le cheminement de l'information visuelle entre la rétine et le cortex est complexe et va faire intervenir plusieurs structures anatomiques. Comme vu précédemment, le stimulus va subir une transduction au niveau des photorécepteurs afin d'induire un message nerveux. Ce message va être transmis aux cellules bipolaires puis ganglionnaires. L'information visuelle va subir un premier traitement de l'information qui est spatio-temporel ce qui va se traduire par une sensibilité aux variations rapides de luminosité.

Les axones des cellules ganglionnaires vont former le nerf optique et vont amener l'information sous forme de potentiel d'action vers un relais thalamique constitué par les corps genouillés latéraux. Avant ce relais, les fibres des nerfs optiques vont subir une décussation au niveau du chiasma optique. Ainsi les informations issues du champ visuel temporal de l'œil droit et celles issues du champ visuel nasal de l'œil gauche se rejoignent et se projettent de façon alternée sur les aires visuelles corticales (figure 19).

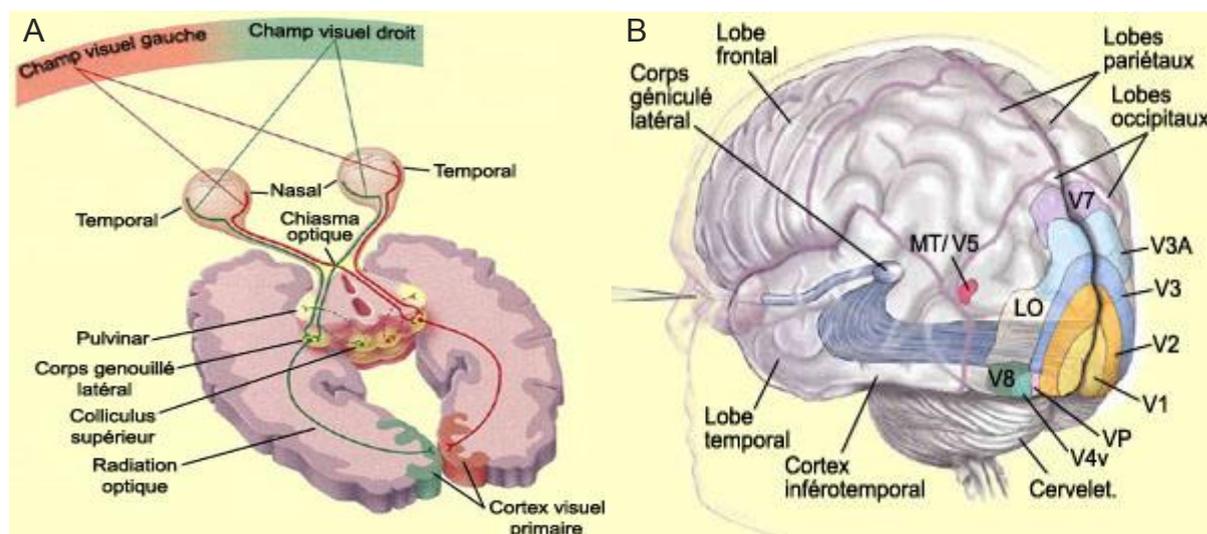


Figure 19 : A : schéma représentant les projections des fibres rétiniennes sur le cortex visuel primaire en coupe axiale ; B : schéma représentant les projections rétiniennes et cartographie des aires visuelles en vue postéro-latérale (d'après www.lecerveau.mcgill.ca)

3.1.4.1. Les relais thalamiques

Ces relais sont composés par deux structures, les corps genouillés latéraux et les pulvinares.

Les corps genouillés latéraux se situent dans le thalamus. Ils sont composés de six couches superposées (figure 20). Au sein de ces structures, les cellules sont dites rétinotopiques. Chaque cellule est caractérisée par la gestion de plusieurs champs récepteurs contigus, ainsi la cartographie de corps genouillé latéral est similaire à celle du champ visuel controlatéral.

Les couches 1 et 2 sont composées de cellules magnocellulaires et vont donc recevoir les afférences des cellules α de la couche ganglionnaire rétinienne. Les couches 3 à 6 sont composées de cellules parvocellulaires et reçoivent les afférences des cellules β (Dreher *et al.*, 1976 ; Leventhal *et al.*, 1981 ; Livingstone *et al.*, 1988) .



Figure 20 : coupe du corps genouillé latéral montrant l'aspect stratifié et la répartition entre les cellules parvocellulaires et magnocellulaires (image tiré de <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ix-psychophysics-of-vision/the-primary-visual-cortex/>).

Chaque couche ne va recevoir les afférences que d'un seul œil. Les couches 1, 4 et 6 ont les afférences de l'œil controlatéral alors que les autres couches reçoivent les axones des cellules ganglionnaires de l'œil ipsilatéral.

Les cellules magnocellulaires et parvocellulaires présentent dans chacune de ces couches un fonctionnement basé sur les champs récepteurs similaires à ceux des cellules ganglionnaires. Ils ont une forme approximativement concentrique et un mécanisme caractérisé par un système « centre-ON » et « centre-OFF » (Livingstone *et al.*, 1988).

Le rôle du corps genouillé latéral sera essentiellement de transmettre les informations rétiniennes vers le cortex visuel en séparant les neurones innervés par les cellules rétiniennes de type α , β et γ .

Le pulvinar est lui aussi une structure thalamique bilatérale. Son rôle, au-delà de la transmission, correspond à un premier degré de traitement approfondi de l'information. Il permet le traitement de la saillance visuelle (Posner *et al.*, 1994 ; Rafal *et al.*, 1987) et son activité pourrait être modulé par l'attention visuelle (Bender *et al.*, 2001). Il reçoit non seulement les afférences de la rétine mais aussi celles des organes liés au traitement précoce des informations visuelles. Des connexions des collicules supérieurs, intervenant dans le mouvement oculaire, et des cortex striés s'y projettent. Le traitement de l'information ainsi réalisé est qualifié de « bas niveau ». D'autres projections existent, notamment celles issus des cortex visuels extra-striés, temporaux, pariétaux postérieurs frontaux, et cingulaires et permettent le traitement de « haut niveau » (Boussaoud *et al.*, 1991 ; Grieve *et al.*, 2000).

3.1.4.2. Le cortex visuel

Le cortex visuel est à l'origine du traitement de la majeure partie des informations issues des cellules rétiniennes. Il est composé par le cortex visuel primaire ou strié situé au niveau du lobe occipital, de chaque côté de la scissure calcarine, puis entouré par d'autres aires visuelles secondaires, tertiaires et

associatives (figure 19). Cette complexité structurale faisant intervenir plus de 30 aires visuelles est à l'origine d'une hiérarchisation d'une dizaine de niveaux de traitement (Felleman *et al.*, 1991).

Cette hiérarchisation met en jeu différentes voies de transmission visuelles dont les caractéristiques font intervenir les capacités fonctionnelles des zones parvocellulaires et magnocellulaires. Il s'agit de la voie ventrale, spécialisée dans la reconnaissance des objets, et la voie dorsale impliquée dans l'analyse des relations spatiales (Ungerleider *et al.*, 1982).

3.1.4.3. L'aire visuelle primaire

L'aire visuelle primaire V1 est composée de six couches superposées lui donnant son aspect strié (figure 21). La couche 4 est subdivisée en trois parties : la 4A, 4B et 4C. La couche 4C est elle-même divisée en deux parties : la 4C α et la 4C β . Cette couche 4C est la plus importante car elle reçoit plus de 90% des afférences des corps genouillés latéraux. Les cellules parvocellulaires de ce relais thalamique se projettent dans la sous-couche 4C β et les cellules magnocellulaires dans la sous-couche 4C α .

La couche 1 est composée en grande partie de dendrites, d'axones inhibiteurs et de cellules gliales. Les couches 2 et 3 sont composées de neurones excitateurs se projetant dans les aires extra-striées V2 et V3. Ces couches reçoivent les afférences koniocellulaires (Hendry *et al.*, 1994). Les couches 5 et 6 se composent quasi-exclusivement de neurones excitateurs se projetant dans le corps genouillé latéral et dans le collicule supérieur.

L'aire visuelle primaire se caractérise par une cartographie rétinotopique. Tous les points du champ visuel se projettent sur cette aire. Cette cartographie permet une amplification fovéale et cortical (Hubel, 1994). La faible surface du champ central captée par la fovéa (2 degrés du champ visuel) représente 25% de la surface de V1 (De Valois *et al.*, 1988).

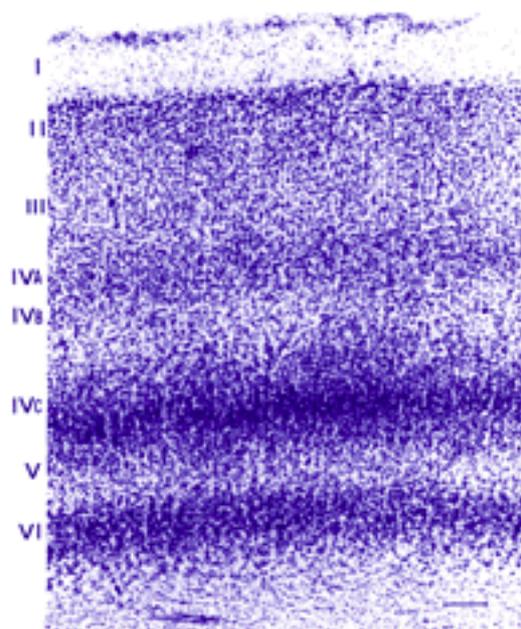


Figure 21 : coupe du cortex visuel montrant un aspect en couche des différentes aires visuelles la composant (image tiré de <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ix-psychophysics-of-vision/the-primary-visual-cortex/>).

3.1.4.4. Les aires visuelles extra-striées

Le cortex visuel strié n'est pas le seul capable de traiter l'information. Les autres aires visuelles du lobe occipital réparties de façon concentrique autour de V1 ont également un rôle important. A celles-ci s'ajoutent de nombreuses petites aires réparties dans les autres lobes cérébraux.

3.1.4.5. Les voies visuelles

Il existe deux voies principales, la voie dorsale et la voie ventrale, à laquelle s'en ajoute une troisième faisant intervenir des neurones de type koniocellulaire et dont le rôle n'est pas encore véritablement connu.

La voie dorsale fait intervenir des aires visuelles situées dans le cortex pariétal. Cette voie est principalement constituée par les projections des cellules

magnocellulaires. Leur sensibilité aux basses fréquences spatiales et aux hautes fréquences temporelles de l'image rétinienne permet un traitement rapide de l'information. Cette voie est spécialisée dans la perception du mouvement et dans la coordination visuo-motrice (Ungerleider *et al.*, 1994).

La voie ventrale est constituée en grande partie de projections des cellules parvocellulaires mais également celles des cellules magnocellulaires. Cette voie se projette pour sa plus grande partie dans le cortex temporal et est spécialisée dans la perception et la reconnaissance des objets et des couleurs (Livingstone *et al.*, 1987 ; Livingstone *et al.*, 1988).

Tableau 5 : résumé des propriétés des neurones parvocellulaires et magnocellulaires rétiniens et géniculés (d'après D'Hondt 2011).

Propriétés	Neurones Magnocellulaires	Neurones parvocellulaires
Champ récepteur	grand	petit
Fraction dans le CGL	10%	80%
Projection dans V1	couche 4C α	couche 4C β
Type de réponse aux stimuli visuels	phasique	tonique
Vitesse de conduction nerveuse	rapide	lente
Acuité visuelle	basse	haute
Sensibilité aux couleurs	non	oui
Sensibilité prédominante aux fréquences spatiales	basses	hautes
Sensibilité prédominante aux fréquences temporelles	hautes	basses

3.2. Le traitement de l'information visuelle

Comme nous venons de le voir, la perception visuelle est un mécanisme complexe faisant intervenir de nombreuses structures du système nerveux. Rappelons que la chaîne de processus mis en jeu intervient à plusieurs niveaux :

- ⇒ illumination de la rétine par une distribution spatiale, temporelle et spectrale d'intensité lumineuse
- ⇒ intégration des stimuli lumineux par les photorécepteurs
- ⇒ traitement de l'information par un système neuronique au niveau de la rétine
- ⇒ traitements secondaires par le cortex cérébral
- ⇒ construction d'une représentation perceptive

Quelque soit l'information perçu par l'œil, elle va subir des traitements permettant de l'intégrer rapidement. Le système visuel va devoir traiter les variables telles que le contraste, le mouvement, la profondeur de champs ou les affordances.

3.2.1. Traitement du signal d'entrée

Le traitement du signal d'entrée correspond aux premières étapes de la perception visuelle. Son étude permet de mesurer les processus visuels de base impliquant des signaux simples.

3.2.1.1. Perception et sensibilité au contraste

La perception au contraste constitue l'un des éléments les plus importants et intervient dans la capacité à discriminer les détails fins d'un objet dans le champ visuel. Elle est contributive à la définition de l'acuité visuelle. Les variations de la sensibilité au contraste permettent d'appréhender les troubles de la visibilité des objets de la vie courante (Owsley *et al.*, 1987).

Le contraste peut être défini comme la différence des propriétés visuelles rendant un objet distinct des autres objets et de l'arrière plan. Dans la perception d'une scène naturelle, c'est à dire d'un environnement normal du monde réel, le contraste est déterminé par la différence de couleur et de luminosité d'un objet par rapport au reste des éléments du champ visuel.

L'organisation du système visuel en champ récepteur permet d'expliquer le fonctionnement et l'intégration de la perception du contraste. La rétine peut être considérée comme un micro-ordinateur très puissant décomposant toutes les images projetées, sur elle, en une somme de réseaux sinusoïdaux ayant un contraste variable (Corbé, 2002).

L'étude de la sensibilité au contraste spatial permet une analyse des cellules ganglionnaires de la voie magnocellulaire.

3.2.1.2. L'attention visuo-spatiale

Les connaissances actuelles concernant l'attention visuo-spatiale reposent principalement sur les travaux de Posner et de ses collaborateurs (Posner, 1980 ; Posner *et al.*, 1982). Ils ont mis au point un paradigme simple dans lequel le sujet fixe un point central sur un écran. Des stimuli (cibles) sont présentés à gauche ou à droite du point de fixation (Figure de la 4^e partie). Les sujets ont comme consigne d'appuyer sur le bouton du côté où apparaît le stimulus cible. Un autre stimulus précède l'apparition des cibles, et correspond à l'indice.

Posner *et al.* ont ainsi montré en 1982 que les temps de réaction des sujets sont influencés par les informations données par les indices. Ils ont observé globalement que lorsque l'indice apparaissait de chaque côté (condition neutre), le temps de réaction était d'environ 250-300 ms. Lorsque l'indice indiquait correctement le côté d'apparition de la cible (condition valide), les temps de réaction étaient environ 30 ms plus courts que la condition neutre, et lorsque l'indice n'indiquait pas le bon côté (condition non valide), les temps de réaction étaient cette fois-ci environ 30 ms plus longs que dans la condition neutre. L'indice permet de capter et d'interrompre l'attention du sujet qui, après avoir localisé la cible désengage son attention de l'emplacement précédant pour l'amener vers le nouvel emplacement. L'attention s'engage alors sur ce nouvel emplacement et l'ancien emplacement est alors inhibé (Posner et Raichle, 1994).

Toujours selon Posner *et al.*, il existe deux processus attentionnel, un processus exogène qui est activé par l'apparition des indices, ce processus est spontané, réflexe. L'autre processus est de nature endogène, il apparait lors de la condition neutre dans laquelle le sujet porte volontairement son attention d'un côté ou de l'autre.

Ces travaux ont permis de mettre en évidence les substrats neuronaux principaux mis en jeu. Ainsi, l'engagement attentionnel dépendrait du pulvinar thalamique (Rafal *et al.*, 1987), le désengagement dépendrait du cortex pariétal (Posner *et al.*, 1984) et le déplacement attentionnel dépendrait de l'intégrité des structures mésencéphaliques, et en particulier du colliculus supérieur (Posner *et al.*, 1982 ; Rafal *et al.*, 1988).

3.2.1.3. Mouvements oculaires

La rétine est l'organe sensoriel par lequel transitent les informations visuelles afin d'être traitées par le cerveau. Pour que ces informations soient intégrées avec le plus de précision possible, chaque élément de l'environnement doit être traité par la fovéa qui est la zone ayant la meilleure acuité. Il est donc nécessaire que les yeux bougent continuellement et ce, en moyenne toutes les 200 à 300 millisecondes. Ces mouvements sont appelés : saccade oculaire, et sont suivis d'un temps d'arrêt appelé : fixation. Pendant cette fixation de nouvelles informations sont acquises.

La théorie de la vision active proposée par Findlay et Gilchrist en 2003 s'attache à mettre en relation les traitements visuels, les traitements cognitifs et la programmation oculomotrice. Elle met en avant l'importance des mouvements oculaires dans la perception visuelle. Ces mouvements saccadiques sont nécessaires dans l'exploration de scènes naturelles comme l'ont montré les études de Vikstrom, lors de l'exploration des rayons alimentaires d'un supermarché, et de Fukuda *et al.* lors d'une visite dans un musée (Vikstrom, 2009 ; Fukuda *et al.*, 2009).

Le mécanisme à l'origine des saccades oculaires est complexe et fait intervenir

de nombreuses structures corticales et sous corticales.

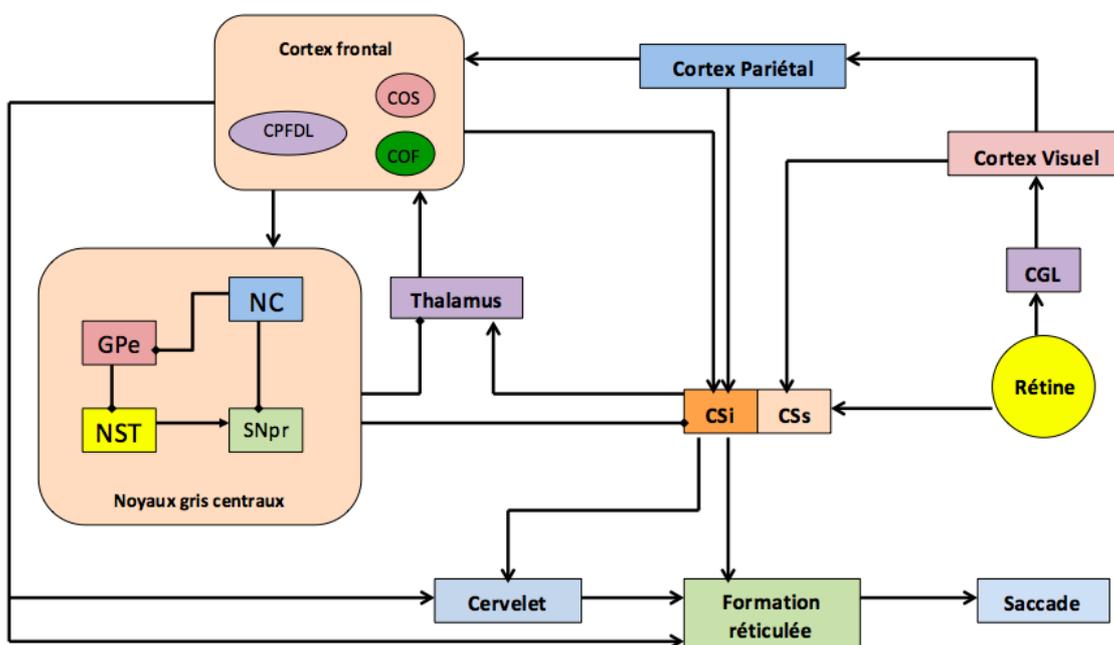


Figure 22 : circuits impliqués dans le processus de saccade oculaire. CGL : corps genouillé latéral ; COF : champ oculomoteur frontal ; COS : champ oculomoteur supplémentaire ; CPFDL : cortex frontal dorso-latéral ; CSi : couches intermédiaires du collicule supérieur ; CSs : couches superficielles du collicule supérieur ; GPe : globus pallidus externe ; NC : noyau caudé ; NST : noyaux subthalamiques ; SNpr : substance noire pars reticulata. D'après Munoz *et al.*, 2004.

La figure 22 montre les principales voies impliquées dans la production d'un mouvement saccadique. Le collicule supérieur est une structure sur laquelle se projettent la plupart des voies impliquées dans les saccades. Le cortex visuel se projette sur ses couches superficielles. Le cortex préfrontal dorso-latéral, le champ oculomoteur supplémentaire, le champ oculomoteur frontal et le cortex pariétal projettent sur les couches intermédiaires du collicule. Plusieurs aires du lobe frontal projettent directement ou indirectement (via le cervelet) sur la formation réticulée du tronc cérébral où se trouvent les générateurs saccadiques.

3.2.2. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique

L'interaction de l'individu avec son environnement fait intervenir de nombreux mécanismes sensoriels. L'un des plus important est la perception visuelle de l'espace. Les théories longtemps admises par la société scientifique étaient basées sur des notions inférentielles et cognitivistes. Celles-ci se basaient sur la notion d'un enregistrement passif d'une image rétinienne devant être enrichie par des processus inférentiels sur la base de représentations stockées en mémoire.

La théorie écologique, introduite par Gibson en 1979, propose un tout autre point de vu et notamment que l'observateur dynamise la configuration visuelle par ses mouvements et ses actions. Cette théorie implique que chaque mouvement, chaque changement de l'environnement permet à l'observateur de saisir des informations. Ces informations, spécifiant l'agencement des surfaces, des objets et leur mouvement mais aussi les mouvements de l'observateur, sont considérés comme des invariants perceptifs. La perception visuelle n'est donc plus statique mais intègre les éléments de l'environnement en vue de la réalisation d'un mouvement. Dans ce cas, la perception et l'action sont donc étroitement liées.

La théorie écologique de Gibson sera à l'origine de la notion d'affordance (Gibson, 1979). Celle-ci correspond aux capacités de l'organisme pour percevoir ses actions potentielles en fonction des propriétés de l'environnement mais aussi en fonction de ses propres propriétés intrinsèques. Le concept d'affordance est défini comme « *l'utilité fonctionnelle d'un objet, d'une surface, d'un événement pour un animal présentant des caractéristiques physiques données et certaines capacités d'action définies en fonction de l'espèce, du développement ontogénétique ou de caractéristiques plus idiosyncrasiques* » (Regia-Corte et al., 2004). Cette notion d'affordance est donc très importante dans la perception de l'environnement. La perception des affordances revient à percevoir l'espace en fonction de ses propres caractéristiques telles que ses dimensions ou ses propres capacités physiques.

3.2.2.1. Le paradigme de Warren et Whang

Dès 1984, Warren fût l'un des premiers à étudier la notion d'affordance. Dans une première série d'expérimentation consistant à évaluer, sans faire d'action, la hauteur critique d'une marche au-delà de laquelle elle ne peut plus être franchi, il mit en évidence un invariants perceptif (Warren *et al.*, 1984).

En 1987, Warren et Whang ont mis en place une nouvelle expérimentation afin de mettre en évidence un autre invariant perceptif (Warren et Whang, 1987). Cette fois ci, ils s'attacheront à déterminer le point de transition critique lors du passage à travers une ouverture caractérisé par deux barres verticales. Le but sera donc d'identifier l'affordance de la largeur d'épaule par un jugement visuel de passabilité.

Dans une première étape de leur expérience, ils proposaient aux sujets de marcher en direction des barres simulant une ouverture de porte. Les sujets avaient trois possibilités :

- ⇒ continuer à avancer et traverser sans difficulté
- ⇒ réorganiser leur schéma moteur en tournant les épaules
- ⇒ passer à coté du dispositif

L'écartement était variable, soit croissant, soit décroissant. Dès que l'écartement était trop faible, les sujets devaient engager une rotation des épaules. Selon Warren et Whang, l'invariant peut être défini ici comme le rapport de la largeur de l'ouverture sur la largeur des épaules. Si cet invariant est supérieur à 1, le sujet peut passer sans encombre. Les résultats montrent que le ratio de passabilité caractérisé par le rapport ouverture critique / largeur d'épaule est similaire pour tous les participants. Ce ratio est proche de 1,3 soit une marge de sécurité de 30%.

Dans la deuxième partie de l'expérience, les conditions étaient identiques mais les participants devaient imaginer le passage au travers du dispositif. Les résultats furent identiques à la première partie mais avec un ratio plus faible (1,16). D'après les auteurs, la plus grande précision de jugement est lié à l'anticipation d'action.

Selon d'autres auteurs, cet invariant peut avoir une certaine fluctuation en rapport avec une modification du schéma corporel ou par l'ajout d'un objet tel qu'un carton (Wagman *et al.*, 2005).

3.2.2.2. Fonctionnement neuronal des affordances

Les études de Rizzolatti *et al.* ont montré que les neurones des aires pré-motrices et pariétales sont impliqués dans des mécanismes autres que l'activation motrice et la réalisation d'action. En effet, ils ont mis en évidence deux classes de neurones visuo-moteurs présentes au sein de ces aires cérébrales qui ont la capacité d'être activé en dehors de toute activité motrice. Il s'agit des neurones miroirs et des neurones canoniques (Rizzolatti *et al.*, 1988 ; Rizzolatti *et al.*, 1996). Le système visuo-moteur aurait donc un rôle dans le codage des transformations visuo-motrices nécessaires à l'exécution du geste (Rizzolatti *et al.*, 1998).

Les neurones miroirs sont capables de s'activer simplement lors de l'observation d'une tâche réalisée par une autre personne. Ainsi, la vision d'une action va entraîner une réponse du système nerveux qui va alors simuler cette action (Gallese *et al.*, 1998).

Les neurones canoniques vont s'activer lorsqu'un objet potentiellement manipulable va être aperçu et avant que toute action ne soit entreprise (Murata *et al.*, 1997). Ces neurones visuo-moteurs s'activent donc dès que l'affordance est reconnue.

Le système visuo-moteur peut donc être activé via des informations perceptives et sans la moindre action réelle. La théorie écologique est donc corroborée par l'existence de ces neurones sensible aux potentialités d'action.

3.2.3. Perception des distances dans une scène naturelle

Les activités de la vie quotidienne ne se cantonnent pas à l'utilisation d'une seule fonction visuelle. Notre capacité à se mouvoir et à interagir avec notre environnement requiert un fonctionnement de l'ensemble de ces fonctions.

L'environnement qui nous entoure peut être considéré comme une scène naturelle. Selon Henderson *et al.* une scène naturelle visuelle correspond à la somme des éléments du contexte et des objets organisés, c'est à dire à une composition spatio-temporelle d'éléments dans un contexte (Henderson *et al.*, 1999b). La scène naturelle est ainsi un paysage réel d'un point de vue écologique et doit contenir des éléments naturels ou artéfactuels.

Les scènes naturelles font alors intervenir de nombreux éléments arrangés selon des dispositions spatiales différentes. L'observateur doit acquérir les informations visuelles pour être capable de se déplacer et d'interagir avec l'espace. La perception d'une scène naturelle commence à un niveau global (Oliva *et al.*, 2001 ; Oliva *et al.*, 2006 ; Greene *et al.*, 2009). La perception d'une scène naturelle nécessite le traitement de l'information à un niveau supérieur et l'activation de la mémoire visuelle. Celle-ci, bien que massive (Brady *et al.*, 2008), peut ne pas encoder la totalité des détails des objets composant la scène et peut alors être soumise à des erreurs et des distorsions.

Le cortex para-hippocampique semble être spécifiquement impliqué dans le traitement de la structure spatiale de la scène (Epstein, 2005 ; Epstein *et al.*, 2001).

CHAPITRE 4 : ETUDE EXPERIMENTALE

4.1. Introduction

Les dysfonctionnements cognitifs associés à la consommation de cannabis ont surtout été étudiés dans le cadre de la vulnérabilité à la schizophrénie. En particulier, les auteurs travaillant sur ce sujet soulignent les similitudes entre les dysfonctionnements cognitifs observés chez les patients et ceux rapportés sous l'effet du cannabis (Solowij *et al.*, 2007).

Les études chez l'animal ont montré que le système cannabinoïde endogène joue un rôle important dans l'attention, l'apprentissage, la mémoire et, plus généralement, dans les mécanismes régulateurs de l'inhibition dans le cerveau.

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 se trouvent en forte densité dans les terminaisons pré-synaptiques des réseaux impliqués dans ces fonctions cognitives, en particulier l'hippocampe, le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur, les ganglions de la base et le cervelet.

La majorité des études impliquant les effets du cannabis sur les processus cognitifs ont porté sur les fonctions exécutives et, plus spécialement, sur la mémoire de travail et les processus d'inhibition. Ainsi, les études comportementales et de neuro-imagerie chez les sujets consommateurs de cannabis et chez des individus ayant subi une exposition prénatale à ces substances ont montré des altérations des processus d'inhibition dans les paradigmes de Go / No-Go, stop-signal et Stroop

(Pope *et al.*, 1996 ; Pope *et al.*, 2001 ; Solowij, 1998 ; Solowij *et al.*, 2002)

La consommation de cannabis affecte également les processus attentionnels, bien que les données soient plus controversées sur ce point et semblent dépendre de la fréquence et de la durée de la consommation. Ainsi, il apparaît que le cannabis, en prise aiguë, perturbe le maintien de l'attention, mesuré par le test CPT (*Continuous Performance Test* = mesure de l'attention sélective et de l'impulsivité). Cet effet est accompagné d'une réduction de l'activation dans les régions orbito-frontale, temporale et para-hippocampique (Vojtek *et al.*, 2005). D'autres études ont montré que le cannabis augmente le nombre de fausses alarmes (la tendance à répondre qu'un signal est présent alors qu'il n'y est pas) et perturbe l'attention divisée et l'attention sélective (Ehrenstein *et al.*, 1999) même chez des individus qui consomment très peu (Skovnik *et al.*, 2001). Concernant l'attention sélective les données montrent que, comme chez les patients schizophrènes, les consommateurs de cannabis sont particulièrement distractibles et présentent des difficultés à sélectionner l'information pertinente et à filtrer les informations non pertinentes (Solowij, 1998 ; Solowij *et al.*, 1995).

Parmi les autres fonctions étudiées il a été montré que le cannabis altère la perception du temps (Solowij *et al.*, 2002) et le contrôle oculomoteur en relation avec le déplacement de l'attention et l'inhibition des saccades inappropriées (Ploner *et al.*, 2002).

Les effets à long terme de la consommation chronique de cannabis sur les fonctions cognitives varient selon les études. Certains auteurs suggèrent une récupération complète des fonctions après un mois d'abstinence (Ploner *et al.*, 2002) alors que pour d'autres auteurs, les effets persistent pendant au moins deux ans (Solowij, 1998).

L'utilisation de la neuro-imagerie a permis d'apporter un éclairage sur la neurobiologie des effets du cannabis sur la cognition. Les fonctions étudiées étaient l'attention, la mémoire de travail et les processus d'inhibition.

Les études ont été réalisées en prise aiguë (Mathew *et al.*, 2002) ou chez des

consommateurs chroniques (Kanajana *et al.*, 2004 ; Chang *et al.*, 2006) pendant la période de consommation ou en période d'abstinence. Le cannabis entraîne une diminution de l'activation des régions classiquement impliquées dans ces fonctions, à savoir :

- ⇒ le cortex pariétal, le thalamus et le cortex orbito-frontal pour l'attention,
- ⇒ le gyrus cingulaire antérieur et le cortex préfrontal pour l'inhibition
- ⇒ et le cortex frontal, le cortex medio-temporal et les structures impliquées dans le langage pour la mémoire de travail verbale.
- ⇒ Cette diminution d'activation est dose dépendante.

En comparaison aux études sur les fonctions exécutives (contrôle attentionnel, mémoire de travail, processus d'inhibition et de décision) les effets du cannabis sur la perception visuelle, et sur les fonctions sensorielles en général, ont fait l'objet de très peu d'investigations.

Ceci est vraisemblablement lié au fait que les batteries de tests neuropsychologiques standardisés utilisées dans les études sur les fonctions exécutives mesurent indirectement la vision par des tâches d'attention visuelle (par exemple, recherche d'une cible parmi des distracteurs), de mémorisation de listes de mots ou des paradigmes d'antisaccades où il s'agit d'inhiber une saccade réflexe en bougeant les yeux dans une direction opposée à l'endroit où un signal visuel est apparu.

Les quelques études réalisées sur la perception visuelle ont montré que

- ⇒ la vitesse et l'amplitude des saccades ne sont pas affectées (en prise aiguë de THC : δ -9-tetrahydrocannabinol) mais que le contrôle des saccades associées à l'attention ou à la mémoire est altéré (Ploner *et al.*, 2002).
- ⇒ Le cannabis améliore la vision nocturne, chez des pêcheurs marocains consommateurs régulier de Kif, par un effet sur les bâtonnets par l'intermédiaire du glutamate (Russo *et al.*, 2004).
- ⇒ Le cannabis affecte la perception de la profondeur mesurée par l'illusion de l'inversion de la profondeur (binocular depth inversion illusion) sur des

photos de visages chez des consommateurs chroniques de cannabis (Semple *et al.*, 2003). Cependant, ce test faisait appel à des mesures subjectives sur le degré d'illusion. Par ailleurs, l'inversion (le sentiment de percevoir le visage plein ou creux en alternance) implique des processus de contrôle de haut niveau (top down) et ne mesure pas clairement la perception de la profondeur ou l'appréciation des distances en elles-mêmes.

Deux études grand public non scientifiques françaises ont également été réalisées sur de très petites populations de volontaires en condition de conduite automobile dans le cadre de la prévention routière. Leurs résultats bien que contestables confirment toutefois les rares études à notre disposition et ouvrent des pistes de réflexion.

Une étude sur le comportement au volant de 5 fumeurs de cannabis (dont 3 étaient fumeurs occasionnels) a été réalisée et montrait que les sujets présentaient des erreurs dans les couleurs, un temps de récupération après éblouissement plus long, des difficultés à stabiliser un point fixe et des difficultés à apprécier les distances.

Une étude de 1998 sur circuit concernait des consommateurs de cannabis très occasionnels, occasionnels et réguliers. Elle rapporte également des perturbations de la vision, surtout de nuit avec un temps de récupération après éblouissement augmenté, une mauvaise appréciation des distances et des erreurs de vision des couleurs

A celles-ci s'ajoute deux études de Mura *et al.* Dans la première, ils ont analysé le sang de 2000 conducteurs de moins de 30 ans, décédés dans un accident de la voie publique sur une période de 18 mois entre 2003 et 2004. Les résultats montrèrent que 40% d'entre eux avaient consommé du cannabis et que, pour 30% d'entre eux, cette consommation était très récente, puisque que le THC était retrouvé dans le milieu sanguin (Mura *et al.*, 2006). Dans la seconde étude, ils mirent en évidence une positivité de la concentration en THC cérébral chez des sujets décédés alors que le dépistage sanguin était négatif (Mura *et al.*, 2005). Cette étude pourrait

expliquer que les sujets étaient encore sous l'influence du cannabis alors que les dosages sanguins étaient négatifs.

C'est au travail que les conséquences de la consommation de cannabis peuvent avoir des implications graves et compromettre la sécurité des salariés. Afin d'étudier l'impact du cannabis sur les fonctions visuo-perceptives, nous avons choisi de recruter une population présentant des aptitudes professionnelles spécifiques et travaillant dans le même type de domaine afin d'avoir une population homogène sur le plan du fonctionnement professionnel (horaires, rythme de travail, responsabilités, tâches et risques identiques), et avec des caractéristiques sociodémographiques et socio-culturelles comparables.

4.2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude pilote destinée à évaluer l'impact de la consommation de cannabis sur la perception des objets et les éventuels déficits visuo-spatiaux lors de tâches professionnelles. Le recrutement des sujets est réalisé par l'intermédiaire du réseau de médecins du travail du Pôle Santé Travail Métropole Nord travaillant avec de nombreuses entreprises de la région et par voie d'affichage.

4.2.1. Population

La population étudiée est composée de salariés âgés de plus de 18 ans et exerçant une profession sollicitant les fonctions visuo-spatiales lors de leurs tâches professionnelles habituelles. Les métiers retenus sont les caristes-magasiniers, les conducteurs d'engins, les manutentionnaires, les métiers du bâtiment et les métiers nécessitant l'utilisation d'engin d'aide au transport (transpalette, chariot élévateur...). Deux groupes sont inclus, l'un composé de consommateurs de cannabis et l'autre considéré comme témoin. Une consommation de cannabis actuelle et évalué à un minimum d'une cigarette par semaine est nécessaire pour l'inclusion (tableau 6).

Les critères de non inclusions exigent une absence d'antécédents pouvant induire une altération des fonctions cognitives ou visuelles corrigées. Les femmes enceintes, les sujets ne maîtrisant pas la langue française ne peuvent pas être inclus (tableau 6).

Ce projet étant une étude pilote, nous ne disposons d'aucune donnée antérieure nous permettant un calcul précis du nombre de sujet nécessaire. Afin d'obtenir une bonne estimation du taux d'erreurs dans les trois paradigmes expérimentaux et d'utiliser des statistiques paramétriques, nous incluons 30 sujets dans chaque groupe. Les 60 participants sont appariés pour l'âge (+/- 3 ans), le sexe et le niveau socioculturel.

Tableau 6 : critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme de plus de 18 ans • Profession sollicitant les fonctions visuo-spatiales ou en cours de formation • Acuité visuelle normale ou corrigée • Perception des couleurs normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de maladie neurologique • Maladie neurologique actuelle • Pathologie psychiatrique ou addictive (autre que le cannabis) évaluée par le MINI DSM IV • Consommation de substance illicite autre que du cannabis • Traitement par psychotrope ou opiacés • Femme enceinte • Personnes ne maîtrisant pas la langue française • Personnes sous protection judiciaire ou privées de liberté

4.2.2. Etudes du traitement d'entrée du signal visuel

4.2.2.1. La sensibilité au contraste

L'étude de la sensibilité au contraste consiste en la présentation de scènes naturelles variant sur le contraste. L'expérience est inspirée de l'étude réalisée par Macé *et al.* en 2005 (Macé *et al.*, 2005). Ils ont mis au point ce paradigme afin de mettre en évidence l'implication de la voie magnocellulaire dans la perception du contraste. Le sujet est placé devant un écran, dans une salle sombre, sur lequel deux scènes sont présentées simultanément à gauche et à droite d'un point de fixation central. Le sujet a une cible qui est représenté, ici, par un animal et a pour instruction d'appuyer sur le bouton (gauche/droit) correspondant à la localisation spatiale de la cible. La cible est toujours présente au hasard à gauche ou à droite. Le contraste de chaque image d'origine est divisé par 2, 4, 8, 16 et 32 (figure 23). En supposant que le contraste d'origine est de 100%, les contrastes de chacun des niveaux correspondent donc à 50%, 25, 13, 6 et 3% du contraste d'origine. Chaque image est présente pendant 50 ms. L'intervalle de temps entre deux présentations est de 2s. Les taux de réussite et le temps de réaction sont mesurés.



Figure 23 : image de scène naturelle avec variation du contraste de 50, 25, 13, 6, 3%.

4.2.2.2. Temps de réaction simple et résistance à l'interférence

La manipulation s'effectue dans une salle dont la luminosité ambiante est faible. Le sujet est face à un écran sur lequel une croix est présentée au centre et deux cercles rouges à sa gauche et à sa droite. De façon imprévue et aléatoire, un carré noir apparaît soit au dessus soit au dessous de la croix. Le sujet doit appuyer le plus rapidement possible sur le bouton correspondant au lieu d'apparition du carré (figure

24). Dans une partie de la manipulation les cercles rouges se déplacent pendant 150 ms et constituent alors un distracteur.

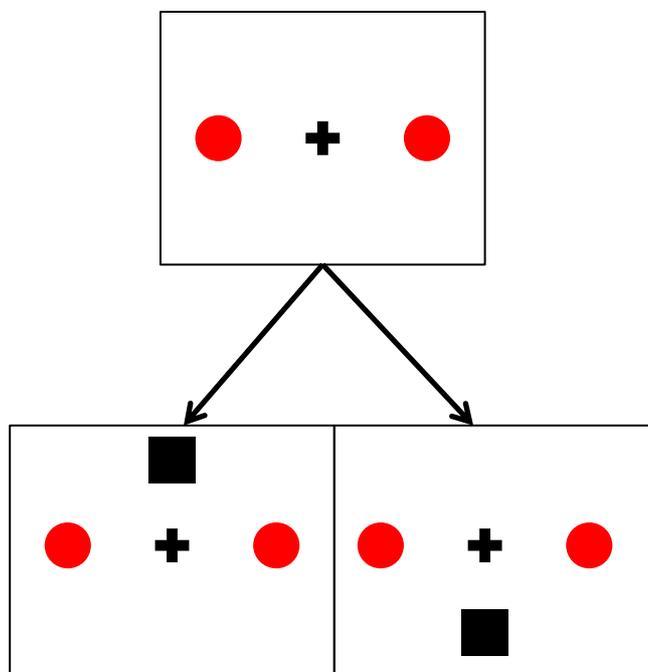


Figure 24 : schéma de la manipulation de mesure de résistance à l'interférence.

4.2.2.3. Attention spatiale

Ce test est basé sur le paradigme de Posner, il consiste à présenter deux carrés noirs simultanément de part et d'autre du point de fixation central. Un des carrés change de couleur (devient blanc) : il s'agit de l'indice. Puis une cible apparaît dans un carré. Le sujet doit appuyer sur le bouton (gauche/droit) correspondant à la localisation spatiale de la cible. Si la cible apparaît à l'endroit de l'indice celui-ci est dit « correct » et le temps de réponse est mesuré. Si la cible apparaît de l'autre côté de l'endroit indicé l'attention doit se désengager de l'endroit où elle avait été attirée par le changement de couleur pour se déplacer vers la cible. Ce désengagement et ce déplacement ont un coût en temps. Le temps de réponse est normalement plus long que pour l'indice correct et que pour une condition neutre où aucun carré ne change de couleur (figure 25).

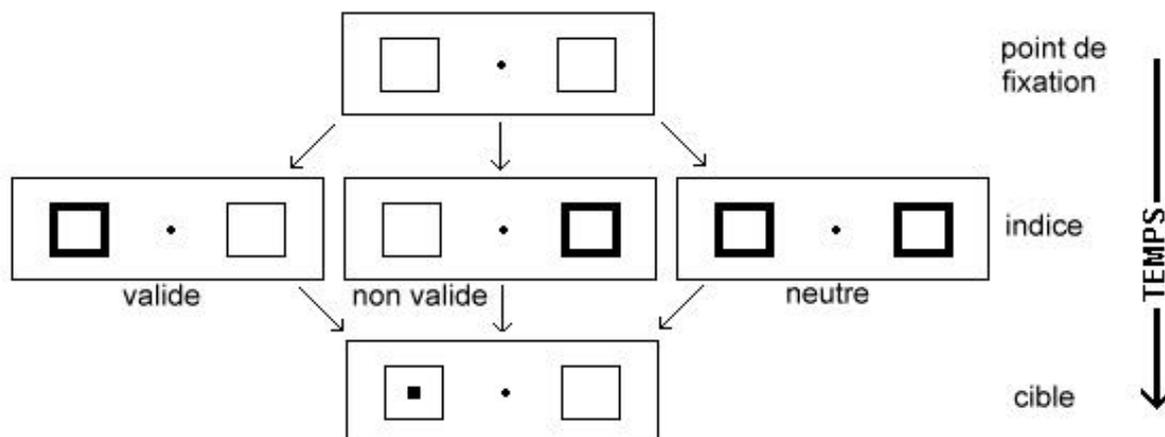


Figure 25 : test d'orientation attentionnel (d'après Posner)

4.2.2.4. Latence des saccades oculaires

L'objectif de cette manipulation est de calculer la position de l'œil et les saccades oculaires. La technique d'enregistrement utilisée ici est appelée *Corneal Reflection and Pupil Centre*. Elle consiste à envoyer une lumière infrarouge sur l'œil et insensible pour notre système visuel. Ce rayon peut alors se réfléchir et rend la pupille très brillante.

Le reflet infrarouge est alors détecté à l'aide d'une caméra sensible à la lumière infrarouge. Ce dispositif est couplé à un système informatique. Les variations d'intensité et les changements de position du reflet pupillaire permettent de connaître la position de l'œil (figure 26).

L'oculomètre SMI (Senso Motoric Instrument) est alors capable de repérer la position de l'œil et le point où l'œil regarde (figure 27). Ce point de regard se calcule, à partir de la position de l'œil après une phase de calibrage. Le calibrage consiste à demander au sujet de fixer un certain nombre de cibles (5 ou 9 points) situées à des positions connues pendant que le système enregistre la position de la pupille au niveau de ces points. En utilisant ces points de référence, le système développe

ensuite la configuration nécessaire pour traduire la position de la pupille dans le secteur défini par le calibrage. Une fois le calibrage validé, l'enregistrement des mouvements oculaires peut débuter.

Lors de l'enregistrement, le sujet pose sa tête sur une mentonnière. Un point est présenté au hasard à gauche ou à droite d'un point de fixation central. Le sujet doit effectuer une saccade vers le point dès son apparition.

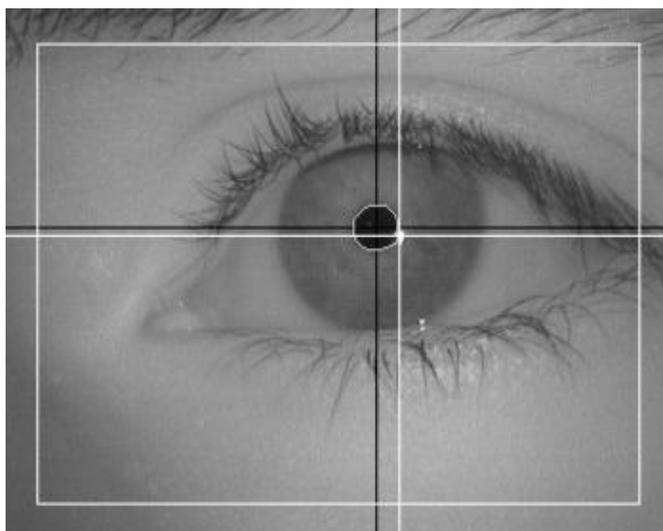


Figure 26 : image de l'œil filmée par le SMI. La croix noire représente le centre de la pupille et la blanche correspond au reflet de la cornée.



Figure 27 : oculomètre SMI

4.2.3. Perception des distances et de la vision grand champ

Cette étape est réalisée sur un écran panoramique couvrant l'ensemble du champ visuel avec contrôle de la fixation centrale. Cet équipement permet de simuler des situations réalistes tout en contrôlant et en manipulant des paramètres spatiaux.

Le sujet est installé dans un fauteuil situé en face du point central de l'écran et à une distance de 2,1 m (figure 28).

L'appréciation des distances en situation réaliste est étudiée en présentant une image de scène naturelle d'intérieur ou d'extérieur (position initiale) et en demandant au sujet de retrouver cette position en naviguant dans la scène. Un total de 75 scènes correspondant à une position initiale sont proposées. Chaque scène est présentée pendant 500 ms et peut être dans une position « vue de près », « vue intermédiaire » ou « vue de loin ». Suite à un délai d'une seconde, cette même scène est présentée mais avec un autre point de vu, soit plus en avant, soit plus en arrière. Le sujet utilise alors un joystick afin de se déplacer dans la scène. En appuyant vers le haut le sujet se déplace virtuellement vers l'avant de la scène et en appuyant vers le bas il se déplace vers l'arrière. Il arrêtera lorsqu'il aura retrouvé l'angle de vue initial et le signalera verbalement à l'expérimentateur.



Figure 28 : écran panoramique grand champ

La performance du test est quantifiée par la différence de pas entre la position initiale et celle finale décidée par le sujet.

4.2.3. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique

Ce paradigme étudie la vision dans un contexte écologique d'action à réaliser. C'est à dire qu'il permet de quantifier l'influence de la prise de cannabis au cours d'activités ressemblant à celles de la vie professionnelle (prise et manipulation d'objets, conduite d'engins spécialisés, conduite de camion) ou de la vie courante (conduite automobile, locomotion). Il est basé sur le paradigme de Warren et Whang mis en place en 1984. Dans cette expérience, deux tâches sont à réaliser et consistent à simuler un passage de porte. La largeur des épaules du sujet est mesurée avant de commencer.

La première tâche correspond à la simulation du passage des épaules dans une ouverture standardisée. La largeur de l'ouverture dans laquelle les sujets doivent s'imaginer passer est matérialisée par deux barres métalliques, mesurant 180 cm de hauteur, soutenues par des équerres au sol et lestées que l'on déplace sur une bande avec des repères métriques.

L'augmentation ou la diminution de l'écart entre les barres se fait de manière symétrique, par rapport à un point central avec une variation de 1 cm de part et d'autre de ce point : soit une augmentation ou une diminution de 2 cm par changement de largeur.

Le sujet se place debout face aux deux barres métalliques à une distance de 4 mètres (figure 29).

L'ouverture de la porte évolue de 38 à 76 cm avec une variation de 2 cm en 2 cm : 2 séries croissantes et 2 décroissantes en alternance.

Dans une série, après deux réponses successives opposées aux précédentes, l'ouverture critique est considérée comme étant égale à la moyenne des deux valeurs successives qui ont eu une réponse opposée.

La deuxième tâche correspond à la simulation du passage de porte avec un objet dans les mains (plus grand que la largeur d'épaules). La même expérience est réalisée cette fois avec un objet long d'une longueur de 161 cm tenu dans les mains.

Le sujet sera debout à une distance de 4 m, les différentes tailles d'ouverture seront cette fois de 110 à 210 cm, avec des variations de 4 cm en 4 cm : 2 séries croissantes et 2 décroissantes en alternance.

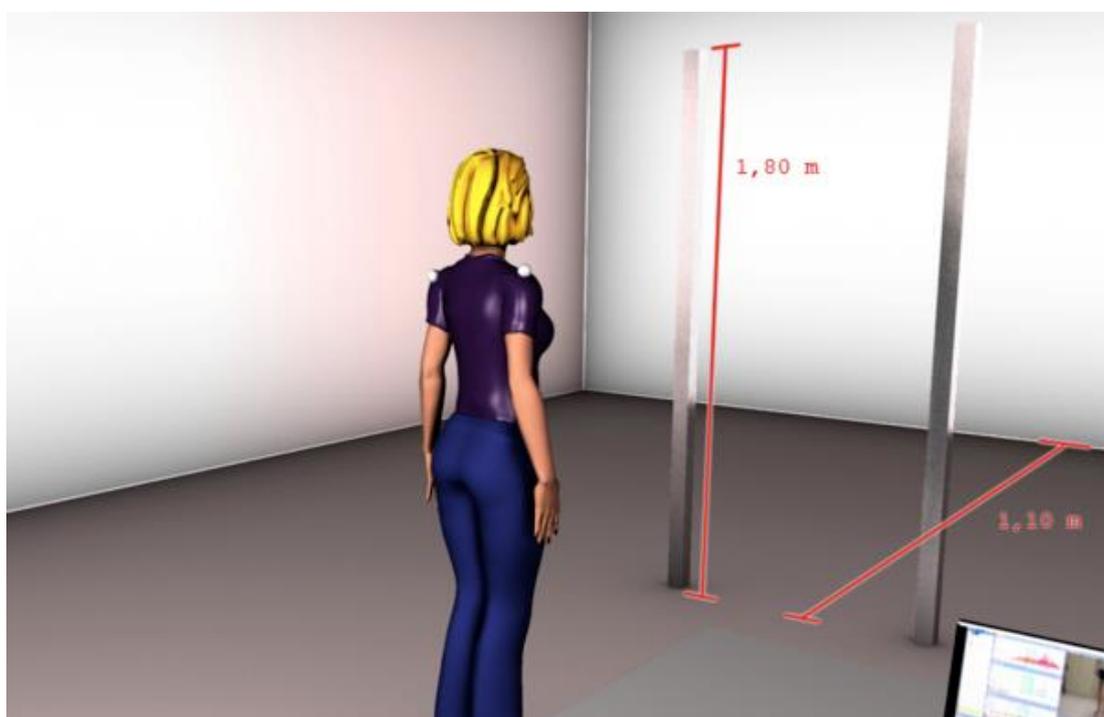


Figure 29 : schéma du dispositif expérimental utilisé lors de l'étude de la perception des potentialités d'action dans une situation écologique.

4.2.5. Analyse statistique

En ce qui concerne l'analyse de l'objectif principal, la comparaison du taux d'erreur dans les 3 paradigmes principaux entre les deux groupes est effectuée par

un test de Student pour échantillons appariés afin de prendre en compte l'appariement sur l'âge (+/- 3 ans), le sexe et le niveau.

L'intervalle de confiance à 95% de la différence de ce taux d'erreur entre les deux groupes sera déterminé.

Pour l'analyse des objectifs secondaires, l'ensemble des critères (paramètres numériques) est comparé entre les deux groupes selon la même méthodologie (test de Student pour échantillons appariés). Une sous analyse est effectuée chez le groupe des consommateurs de cannabis pour étudier le lien entre les résultats des différents tests avec l'âge de début de la consommation de cannabis, la fréquence de la consommation et la quantité. Ce lien sera déterminé par un coefficient de corrélation de Pearson.

Le seuil de significativité sera de 0.05. Les analyses statistiques seront effectuées à partir du logiciel SAS V9.1.

4.3. Résultats

L'étude présentée étant en cours, les résultats ne sont que préliminaires et ne peuvent être considérés comme définitifs. Les populations étudiées ne sont pas suffisamment importantes pour être statistiquement représentatives. Les résultats ne permettent que de donner une tendance.

4.3.1. Caractéristiques de la population

A ce jour, 12 sujets ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge est de 30,2 ans, le plus jeune ayant 22 ans et le plus âgé 37 ans. Huit sujets sont de sexe masculin et 4 de sexe féminin (tableau 7).

Au niveau professionnel, six personnes sont employées comme magasinier-

cariste ou apparenté, deux sont employées de l'éducation nationale, deux sont préparateurs en pharmacie hospitalière, un est en formation paysagiste et un en formation cariste. L'ensemble des participants utilise régulièrement un chariot élévateur, un gerbeur ou un transpalette.

Sur l'ensemble de la population, cinq sujets ont été considérés comme consommateur de cannabis. Les consommations déclarées étaient variables s'échelonnant d'une utilisation occasionnelle (1 joint par semaine) à une utilisation régulière (1 joint par jour). Pour chaque consommateur, les tests urinaires étaient positifs en $\Delta 9$ -THC-COOH et les tests salivaires étaient négatifs.

Tableau 7 : caractéristiques de la population

	Consommateur	Non consommateur	Effectif total
Homme	4	5	9
<i>Age moyen</i>	31 ans	32 ans	
Femme	1	2	3
<i>Age moyen</i>	30 ans	28 ans	

4.3.2. Perception de la sensibilité au contraste

Nous avons mesuré les temps de réaction et les taux d'exactitude pour la reconnaissance des cibles lors de la variation du contraste des images. Le taux de réussite dans la population des non-consommateurs est proche de 87% pour un contraste à 100% soit N. Ce taux de réussite reste stable pour les contrastes N/2 et N/4. Il devient inférieur au niveau de chance pour un contraste N/32. Dans la population des consommateurs, le taux de réussite est sensiblement identique à celle des non-consommateurs pour des niveaux de contraste à N, N/2 et N/4. Le taux de réussite devient nettement inférieur à 50% pour les contrastes à N/16 et N/32 respectivement 48% et 45,9% (figure 30).

La mesure des temps de réaction dans la population composée des non-consommateurs montre une augmentation de ceux-ci allant de 435 ms à 479 ms

pour des niveaux de contraste respectifs de N et N/32. Les temps de réaction augmentent en suivant le même schéma dans la population des consommateurs. Pour des niveaux de contraste de N/16 et N/32, les temps de réaction sont plus longs pour les consommateurs (480 ms vs 495 ms pour N/16 et 479 ms vs 501 ms pour N/32).

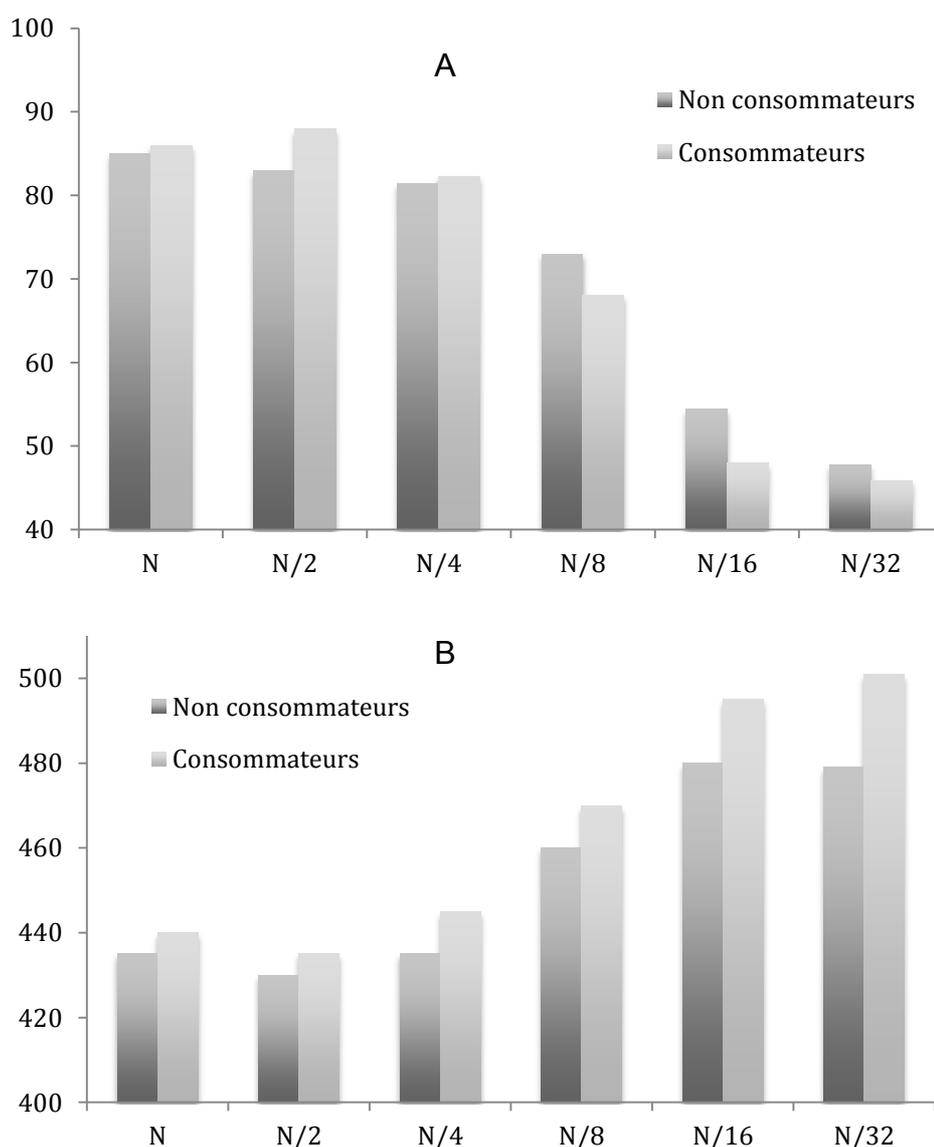


Figure 30 : (A) taux de réussite et (B) temps de réaction en fonction du niveau de contraste N, N/2, N/4, N/8, N/16 et N/32 dans des populations de non-consommateurs et consommateurs.

4.3.2. Temps de réaction et résistance à l'interférence

Nous avons étudié le temps de réaction simple et la résistance à l'interférence dans les deux populations. Les premiers résultats semblent montrer un allongement du temps de réaction dans la population composée par les consommateurs de cannabis. Le temps de réponse est évalué à 485 ms pour la population des non consommateurs et de 515 ms pour les consommateurs. Ce temps de réaction ne semble pas être modifié par l'apparition d'un distracteur (490 ms pour les non-consommateurs et 525 pour les consommateurs).

Le taux d'erreur paraît plus important dans la population des consommateurs de cannabis (6% dans la population des non-consommateurs et 11% dans la population des consommateurs).

4.3.3. Perception des distances et de la vision grand champ

Les résultats montrent qu'il existe un effet de la position de la vue initiale sur la performance de la navigation dans l'espace. Il existe trois positions de vue initiale, soit de près, soit intermédiaire, soit de loin. Dans le cas d'une position de vue initiale intermédiaire, l'ensemble des sujets a tendance à retrouver la vue d'origine assez précisément. Lors des vues initiales de près, les sujets replacent les images plus en arrière alors que lors d'une vue initiale de loin ils ont tendance à positionner les images dans des positions trop en avant.

Ces résultats montrent également l'existence d'un effet de la position de départ. Au delà du positionnement de la vue initiale (près, loin, intermédiaire), une position de départ en avant de la vue initiale conduit les sujets à ne pas reculer suffisamment lors de la navigation virtuelle. Au contraire, un départ en arrière de la vue initiale conduit les sujets à ne pas avancer suffisamment.

Dans les deux groupes, les résultats semblent équivalents. Les erreurs sont de mêmes natures. Les positionnements finaux sont toujours sous-évalués ou

surévalués en fonction de la position de la vue initiale et en fonction du point de départ de la vue à replacer (figure 31).

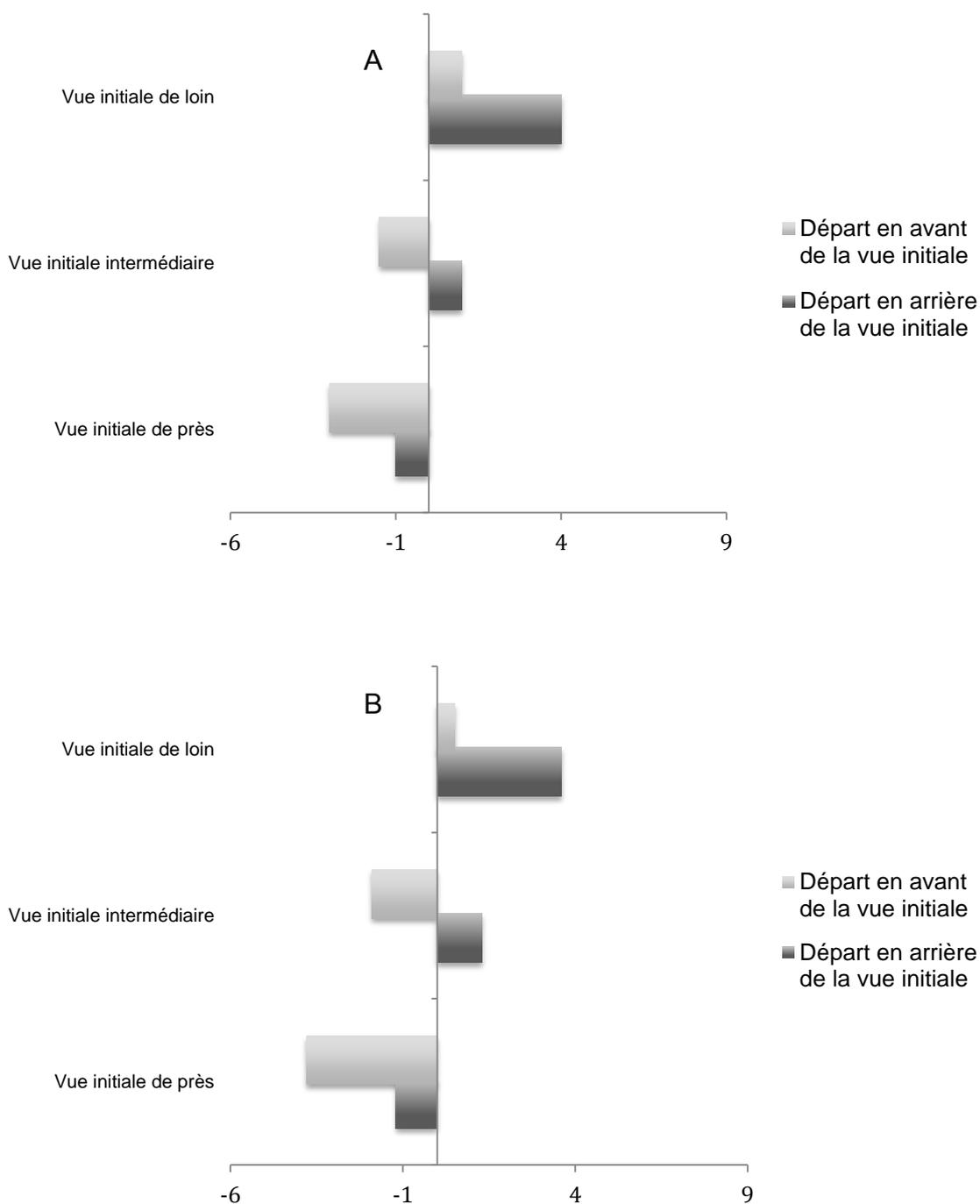


Figure 31 : performance de positionnement des scènes chez des non consommateurs (A) et des consommateurs (B). Performance de la mémoire visuelle et de l'orientation dans l'espace pour des vues initiales de près, intermédiaires et de loin. Les erreurs sont indiquées en nombres de pas (axe Y).

4.3.4. Perception des potentialités d'action dans une situation écologique

Lors de cette expérience, les sujets doivent imaginer devoir passer entre deux barres verticales situées à 4 mètres simulant l'ouverture d'une porte. Ils doivent pouvoir passer en gardant leurs épaules face à l'ouverture et donc en ne déclenchant pas de rotation du buste.

La largeur d'épaule a été mesurée pour chaque participant et rapportée à l'ouverture critique. Dans la population composée des non-consommateurs, le ratio ouverture critique / écartement d'épaule moyen est évalué à 1,09 lors des séries croissantes et 1,14 lors des séries décroissantes. Ces valeurs sont évaluées à 1,04 et 1,13 chez les consommateurs de cannabis.

Dans la deuxième partie de l'expérience, les sujets doivent évaluer l'ouverture critique de la porte mais cette fois-ci en prenant en compte un bâton simulant un objet. Les ratios évalués chez les non consommateurs sont de 1,01 et 1,03 respectivement pour les séries croissantes et décroissantes alors qu'elles sont de 0,83 et 0,90 dans la population de consommateurs.

Tableau 8 : valeurs des ratios dans les populations de consommateurs et non consommateurs

	Ratio Oc/E			Ratio Oc/B		
	Série croissante	Série décroissante	Ratio moyen	Série croissante	Série décroissante	Ratio moyen
Consommateurs	1,09	1,14	1,11	0,83	0,90	0,86
Non consommateurs	1,04	1,13	1,09	1,01	1,03	1,02

Ratio Oc/E : ouverture critique / écartement d'épaule ; ratio Oc/B : ouverture critique / largeur d'un bâton de 161 cm.

4.4. Discussion

Les résultats obtenus dans cette thèse s'inscrivent dans un travail de recherche plus vaste visant à étudier l'impact du cannabis sur les fonctions de la perception visuelle mais également sur son impact du point de vue cognitif. L'existence d'une relation de cause à effet dans ce cas pourrait avoir de nombreux retentissements sur la prise en charge de la consommation de cannabis dans le milieu professionnel. Bien que les résultats précédemment présentés ne permettent pas une analyse fine avec une significativité statistique, il semble néanmoins s'en dégager une certaine tendance que nous allons mettre en avant dans cette dernière partie.

L'examen ophtalmologique de base n'a pas révélé chez les sujets d'anomalie marquée de la réfraction. Il nous a permis d'exclure du bilan neuro-visuel les consommateurs ou les non-consommateurs présentant des anomalies ophtalmologiques pouvant modifier les résultats de l'évaluation psychophysique.

Dans la première partie de cette étude, nous avons recherché l'existence de modifications dans le traitement du signal d'entrée. Pour cela nous avons essayé de mettre en évidence des troubles de la sensibilité au contraste. Macé *et al.*, ont montré que la détection d'un objet dans une scène achromatique est fortement influencée par le niveau de contraste de cette scène (Macé *et al.*, 2005). Ils ont également montré que chez le sujet sain et jeune la performance atteint le hasard (50% correct) à 3% de contraste et qu'elle est supérieure au hasard (60% correct) à 6% de contraste (Macé *et al.*, 2005). Les résultats que nous avons obtenus ici montrent une moins bonne performance chez les sujets consommateurs de cannabis. En effet, ces derniers montrent une moins bonne capacité à retrouver l'image cible pour des faibles niveaux de contraste (N/8 ; N/16 et N/32 soit 13%, 6% et 3% du niveau de contraste d'origine). En ce qui concerne les sujets sains, nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par Mei *et al.* et Tran *et al.* qui travaillaient sur la DMLA. Le temps de réaction semble également être modifié chez les consommateurs de cannabis. Pour des valeurs de contraste N/8, N/16 et N/32 le temps de réaction est plus important pour les consommateurs.

La diminution de la performance dans le groupe constitué des consommateurs de cannabis semble indiquer une activité du THC au niveau de la voie de transduction du signal lumineuse. Cette activité pourrait avoir lieu au niveau des cellules rétinienne et plus précisément au niveau de la voie magnocellulaire. Cette hypothèse semble pouvoir être corrélée par la présence de récepteurs spécifiques des cannabinoïdes de type RCB1 au niveau des cellules de la rétine (Buckley *et al.*, 1998 ; Lu *et al.*, 2000 ; Yazulla, 2008). Plus récemment, Cécyre *et al.*, ont montré que leur présence au niveau des cellules horizontales, amacrines, bipolaires, ganglionnaires mais aussi au niveau des cônes et des bâtonnets pourrait avoir un rôle dans l'adaptation de la sensibilité au contraste (Cécyre *et al.*, 2013). Une surexpression de ces récepteurs au niveau des cellules ganglionnaires pourrait conduire à une hyperpolarisation plus importante de la membrane et ainsi à une diminution de la fréquence de décharge des potentiels d'action. Les champs récepteurs percevraient une information visuelle tronquée et considèreraient chaque signal lumineux comme plus intense et plus étendu que la réalité. La voie magnocellulaire ne serait plus capable de transmettre des informations correctes pour les faibles contrastes. Les RCB1 sont également présents en quantité importante au niveau des cellules horizontales et amacrines. Ces cellules sont impliquées dans la modulation du contraste entre les régions lumineuses et sombres adjacentes, dans la régulation de la réponse des photorécepteurs en fonction de la luminance (Masland, 2001), dans la modulation du gain de la réponse et dans la coordination de l'activité des cellules ganglionnaires (Meister *et al.*, 1995). L'activité des RCB1 sur la fermeture des canaux potassiques pourrait alors conduire à une diminution de l'activité de ces cellules.

Les troubles de la sensibilité au contraste retrouvés dans d'autres pathologies telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer (Pieri *et al.*, 2000 ; Bassi *et al.*, 1993 ; Croning-Golomb *et al.*, 1991) sont vraisemblablement liés à des mécanismes équivalents de ceux trouvés lors de la consommation de cannabis. Le déficit en dopamine de ces deux pathologies conduit à une diminution de la sensibilité des cellules horizontales aux stimulations localisées des photorécepteurs. Elles répondent alors de façon plus importante à une stimulation de la périphérie des champs récepteurs et intègrent moins les variations de contrastes (Corbé *et al.*, 1993).

La sensibilité aux contrastes peut être considérée comme un bon indicateur de la visibilité des objets de la vie courante (Owsley *et al.*, 1987). De nombreux auteurs ont montré qu'une perturbation de la sensibilité aux contrastes dans des pathologies telles que le DMLA ou la sclérose en plaques peut être à l'origine de difficulté à la réalisation de tâches simples (West *et al.*, 2002 ; Lennerstrand *et al.*, 1989). Une atteinte liée au cannabis peut alors s'avérer dangereuse en terme de sécurité au travail. Dans des professions comme les chauffeurs routiers, la vision du contraste et par extension l'acuité visuelle est primordiale et une diminution de celle-ci semble être fortement accidentogène (figure 32).



Figure 32 : simulation d'une vision normale et de la vision avec une diminution de la perception du contraste (droite).

Toujours dans le but d'étudier les signaux d'entrée, les sujets ont été soumis à la mesure du temps de réaction à un signal visuel simple et à la résistance à l'interférence. Les résultats semblent montrer que les consommateurs de cannabis ont un temps de réaction plus long en réponse à l'apparition d'un signal visuel simple. Par contre, l'existence de distracteurs ne paraît pas modifier le temps de réaction. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par l'équipe de Colzato *et al.* et montraient une diminution du temps de réaction chez les consommateurs de cannabis occasionnels (Colzato *et al.*, 2008). Le risque d'erreur semble également plus important dans cette même population. Selon Posner *et al.*, l'attention spatiale ainsi que la résistance à l'interférence nécessitent des connexions entre le cortex visuel primaire et le cortex préfrontal (Posner *et al.*, 1991, Posner *et al.*, 1994).

La localisation importante de RCB1 au niveau du cortex préfrontal pourrait être impliquée dans une modification des transmissions GABAergique (Cass *et al.*, 2014) et dopaminergique D1 (Diana *et al.*, 1997). Ces perturbations pourraient altérer ainsi le temps de réaction et la résistance à l'interférence. L'apport de la neuro-imagerie a permis d'apporter des précisions sur la neurobiologie des effets du cannabis sur la cognition. Des études réalisées en prise aiguë (Mathew *et al.*, 2002) ou chez des consommateurs chroniques (Chang *et al.*, 2006) pendant la période de consommation ou en période d'abstinence ont montré que le cannabis pouvait entraîner une diminution de l'activation des régions classiquement impliquées dans ces fonctions.

Tout comme l'alcool et la plupart des substances psychoactives illicites, l'utilisation de cannabis semble modifier les capacités attentionnelles visuelles ainsi que le temps de réaction. Ces troubles pourraient en partie expliquer le risque accru d'accident de la route et le nombre d'accident mortel dans lesquels les conducteurs présentent des concentrations sanguines positives en cannabis (Laumon *et al.*, 2005 ; Gadegbeku *et al.*, 2011).

Les résultats de l'étude des saccades oculaires n'ont pas pu encore être exploités dans cette partie préliminaire suite à une trop faible participation aux tests. La littérature actuelle montre qu'il existe des troubles liés à la consommation aiguë de THC. D'après Ploner *et al.*, l'amplitude des saccades n'est pas modifiée mais le contrôle des antisaccades est perturbé (Ploner *et al.*, 2002). L'hypothèse que nous aimerions vérifier porte sur l'existence de troubles des mouvements oculaires automatiques lors d'une consommation chronique de cannabis.

Le second paradigme nous permet d'étudier la capacité d'un sujet à se repérer et à se déplacer dans un environnement virtuel. Comme nous l'avons déjà indiqué, la littérature explique que la perception d'une scène naturelle commence à un niveau global tout en faisant intervenir de nombreuses structures cérébrales (Oliva *et al.*, 2001 ; Oliva *et al.*, 2006). L'objectif de cette expérience est de montrer qu'il existe une modification de la perception des distances chez les consommateurs de cannabis. Aux vues des éléments cliniques présents lors de la consommation de cannabis (i. e. dysmétrie, trouble de l'attention et de la mémoire) et de la richesse

des récepteurs cannabinoïdes au niveau du cortex para-hippocampique qui est une structure impliquée dans le traitement des informations spatiales (Epstein, 2005 ; Epstein *et al.*, 2001), nous avons émis l'hypothèse selon laquelle la consommation de cannabis pourrait conduire à des erreurs dans l'estimation des distances.

Les résultats préliminaires ne semblent pas montrer de différences entre le groupe des consommateurs et celui des non consommateurs. Dans les deux groupes, les résultats montrent qu'il existe un effet de la position de vue initiale sur la performance de navigation dans l'espace. L'ensemble des sujets a tendance, lorsque la vue initiale est de près, à se positionner plus en arrière de celle-ci et au contraire quand la vue initiale est de loin à se positionner plus en avant de cette dernière. Quand la vue initiale est intermédiaire, le sujet se rapproche le plus de cette vue. La position de départ de la navigation semble également avoir un rôle dans le jugement de la position initiale. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés par Tran *et al.* concernant les sujets sains (Tran *et al.*, in press). Les erreurs d'estimation des distances lors des navigations virtuelles pourraient être dues à un phénomène de compression de l'espace dans la mémoire visuelle (Sheth *et al.*, 2001). Selon Shelton *et al.* la mémoire visuelle enregistre une position préférée qui est le plus souvent une vue centrée de la scène (Shelton *et al.*, 2001).

L'objectif du dernier paradigme est basé sur l'hypothèse selon laquelle la consommation de cannabis conduit à une involution de la perception des affordances. Nous avons ainsi pensé que des consommations de THC pourraient avoir un rôle important en accidentologie et pourraient être à l'origine d'une mauvaise estimation des capacités réelles d'action. Une estimation erronée des capacités d'action pourrait être due à une perturbation des fonctions cognitives induisant alors de nouvelles limites motrices. L'existence de ces troubles pourrait être à l'origine de nombreux accidents et de la mise en danger des salariés (figure 33).

Nos résultats nous orientent vers l'existence de difficultés à juger de la passabilité d'une ouverture de porte chez les inclusions ayant une imprégnation cannabique. Dans le groupe des non consommateurs, les sujets pensent pouvoir traverser une largeur de porte plus large que leur écartement d'épaule. Le ratio ouverture critique / écartement d'épaule est évalué à 1,09 , c'est à dire que ces

sujets se laissent une marge de sécurité d'environ 10%. Ces résultats sont équivalents à ceux retrouvés par Warren *et al.* puis par Wilmut *et al.* chez qui, les populations présentaient des critères d'âge proches des nôtres (Warren *et al.*, 1987 ; Wilmut *et al.*, 2010). L'utilisation d'un bâton étalonné d'une longueur de 161 cm, afin de simuler la passabilité d'une porte avec un objet, permet de modifier les repères corporels et conduit cette même population à diminuer le ratio à 1,02. Dans ce cas, les sujets se laissent une marge de sécurité plus faible ce qui peut être expliqué par une modification du schéma corporel (Warren *et al.*, 2006) mais aussi par la diminution du risque de collision directe avec l'obstacle.

Dans le groupe composé des consommateurs, le ratio ouverture critique / écartement d'épaule est sensiblement identique au groupe de non-consommateur. En ce qui concerne la passabilité avec un bâton, le ratio diminue pour atteindre 0,86 c'est à dire que la population consommatrice de cannabis sous estime les ouvertures critiques. Dans le cas présent, les sujets ne s'octroient plus de marge de sécurité et au contraire, risquent une collision avec le chambranle de la porte. Cette sous-estimation peut être interprétée comme le témoin d'une mauvaise perception des affordances, c'est-à-dire d'une perception erronée, à un moment donné, des potentialités d'action qu'offre l'environnement.

La présence de RCB1 au niveau de l'aire corticale pré-motrice pourrait être à l'origine de la difficulté d'intégration de nouveaux invariants perceptuels. Une activité inhibitrice, via les canaux calciques et potassiques, sur les neurones miroirs et canoniques pourrait diminuer leur activité lors de l'exécution d'une tâche motrice ou lors de la simple observation de cette même tâche.



Figure 33 : exemple d'une mauvaise perception d'affordance

L'ensemble de ces résultats préliminaires laisse suggérer que la consommation de cannabis puisse être à l'origine d'une atteinte diffuse de la perception visuelle. En effet, il semble que le THC modifie le traitement des signaux d'entrée tels que la perception des contrastes ou la perception des distances mais aussi interfère avec des mécanismes plus complexes tels que la perception des affordances. Comme nous l'avons vu précédemment, l'intégration sensorielle, la représentation du schéma corporel et celle de l'environnement s'inscrivent dans un dialogue neuronal permanent entre les différentes structures impliquées. L'élaboration d'un schéma corporel et son intégration à l'environnement sont influencées par des effets de type « bottom-up » et d'autres de type « top-down » du fait de la prise en compte des informations cognitives. La grande richesse en récepteur spécifique des cannabinoïdes dans l'ensemble des éléments responsables de la perception visuelle semble pouvoir expliquer les effets du cannabis.

Toutefois, un nombre de sujet insuffisant ne nous permet pas de conclure statistiquement à l'existence de trouble de la perception visuelle liée à la

consommation de cannabis. Il semble d'hors et déjà intéressant de continuer ce travail et d'inclure de nouveaux salariés. D'autre part, il sera important de confronter les résultats obtenus avec les évaluations psychopathologiques réalisées par les psychologues cliniciens.

Ce projet devrait ainsi permettre de mieux connaître les mécanismes déficitaires responsables des troubles visuo-spatiaux dans les pathologies addictives liées à la consommation de cannabis. Par ailleurs, comprendre les conséquences des déficits visuels et identifier les capacités résiduelles peuvent permettre de développer des stratégies thérapeutiques nouvelles (tant en curatif, qu'en préventif) étant donné les dangers des consommations en milieu professionnel.

Conclusion

La consommation de cannabis en France a considérablement augmenté depuis ces vingt dernières années. Il s'agit actuellement de la première substance psychoactive illicite consommée sur l'ensemble de la population, ce qui a conduit notre pays à se hisser au premier rang des pays européens en terme de consommation.

L'OFDT estime à plusieurs millions les consommateurs de cannabis occasionnels ou réguliers avec un pic de fréquence de consommation dans la tranche d'âge où les utilisateurs commencent leur vie professionnelle. La conjonction entre le cannabis et le milieu professionnel semble donc inévitable. Les résultats des trop rares études sur la consommation de cannabis en milieu professionnel sont unanimes, la prévalence des consommateurs chez les salariés est en continuelle augmentation.

Actuellement, l'implication des médecins du travail s'avère être importante sur les thématiques des pratiques addictives (Menard *et al.*, 2012). Malheureusement, ils se trouvent souvent confrontés à des situations dans lesquelles la prise de décision vis-à-vis de l'aptitude au poste est délicate. De telles situations sont vraisemblablement liées à un manque de connaissances scientifiques sur les risques des consommations de cannabis.

N'oublions pas que d'après les chiffres de l'INRS, 15 à 20 % des accidents du travail sont liés à la consommation de substances psychoactives. Alors que les connaissances objectives sur la dangerosité des effets du cannabis pourraient expliquer l'accroissement de la fréquence de ces accidents du travail, la lecture idéologique prime trop souvent sur la lecture scientifique. Il semble donc inévitable d'enrichir les connaissances sur les effets et les conséquences de la consommation de cannabis sur les fonctions cognitives, sensorielles et motrices.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les effets du cannabis sur les performances visuo-spatiales lors de tâches professionnelles. Les résultats intermédiaires ne nous permettent pas, pour le moment, de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre un groupe de consommateur et un groupe contrôle. Néanmoins, il semble d'hors-et-déjà se dégager une tendance selon laquelle la consommation de cannabis pourrait induire des troubles de la perception visuelle tels qu'une diminution de la perception des contrastes, du temps de réaction visuel ainsi qu'une mauvaise perception des affordances. Bien que ces résultats soient encore soumis à confirmation, ils pourraient modifier la prise en charge des consommations en milieu professionnel.

En améliorant les connaissances de l'impact du cannabis sur les fonctions sensorielles, les futurs résultats de cette étude pourraient faciliter l'appréciation des risques en accidentologie professionnelle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

AGURELL S., HALLDIN M., LINDGREN J.E., OHLSSON A., WIDMAN M., GILLEPSI H. (1986) Pharmacokinetics and metabolism of 1-tetrahydrocannabinol and others cannabinoïds with emphasis on man. *Pharmacol. R.* ; 38 :21-43.

ALAC. Alcohol Advisory Conseil of New Zealand : guidelines for alcohol and drug screening diagnostic and evaluation onstruments. Wellington, National Health Comittee of New Zealand, 1996.

ALDINGTON, S., M. HARWOOD, B. COX, WEATHERALL M. (2008) Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur. Respir.* 31 : 280-286.

ANDREASSON S., ALLEBECK P., ENGSTRÖM A., RYDBERG U. (1987) Cannabis and schizoprhenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* ; 330 (8574) : 1483-1485.

ARSENEAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFITT T. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *B. M .J.* ; 325 :1212-3.

ARVEILLER J. (2013) Le Cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale. *Evol. Psychiatr.* 78(3) :451-484.

ARYANA A., WILLIAMS M. A. (2007) Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int. J. Cardiol.* ; 118 :141-144.

ASBRIDGE M., POULIN C., DONATO A. (2005) Motor vehicle collision risk and

driving under the influence of cannabis: evidence from adolescents in Atlantic Canada. *Accid. Anal. Prev.* ; 37 ;1025-1034.

B

BASSI C. J., SOLOMON K., YOUNG D. (1993). Vision in aging and dementia. *Optom Vis Sci* ; 70 :809-813.

BARDINET T. Les papyrus médicaux de l’Egypte pharaonique. Ed. Fayard (1995), partie II : traduction intégrale et commentaire.

BEAUJOUAN L., CZERNICHOW S., POURRIAT J.-L., BONNET F., et le groupe de travail sur l’addiction en milieu anesthésique : résultats de l’enquête nationale. *Ann. Fr. d’Anesth. et de Réa.* ; 24 :471-479.

BELLEWOOD P. S. (2005) First Farmers – The Origines of Agricultural Societies. *Blackwell Publishing.*

BENDER, D. B., YOUAKIM, M. (2001). Effect of attentive fixation in macaque thalamus and cortex. *J. neurophy.* ; 85(1) : 219-234.

BENYAMINA A. (2009) Co-morbidités et troubles induits par le cannabis. Dans REYNAUD M., BENYAMINA A ; Addiction au cannabis. Ed. Médecine-sciences flammarion.

BOLLA K. I., BROWN K., ELDTRETH D., TATE K. (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* ; 59 :1337-1343.

BOUCHEZ J. ; Polytoxicomanie et cannabis. Dans REYNAUD M., BENYAMINA A. ; Addiction au cannabis. Ed. Médecine-sciences flammarion.

BOUSSAOUD, D., DESIMONE, R., UNGERLEIDER, L. G. (1991). Visual topography of area TEO in the macaque. *The Journal of comparative Neurology* ; 306(4) :554-575.

BRADY T. F., KONKLE T., ALVAREZ G. A., OLIVA A. (2008) Visual long-term memory has a massive storage capacity for object details. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* ; 105 :4325-14329.

BROECKERS M. (2002) Cannabis. Ed. A T Verlag.

BUCKLEY N. E., HANSSON S., HARTA G., MEZEY E. (1998) Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience* ; 82 :1131-1149.

BUDNEY A. J., HUGHES J. R., MOORE B. A., VANDREY R. (2004) Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *AM. J. Psychiatry* ; 161 :1967-1977.

BUSER P., IMBERT M. (1987). Neurophysiologie fonctionnelle (Vol. 4). Paris: Hermann.

C

COLZATO L.S., HOMMEL B. (2008) Cannabis, cocaine, and visuomotor integration: evidence for a role of dopamine D1 receptors in binding perception and action. *Neuropsychologia* ; 46 :1570-575

CASS D. K., FLORES-BARRERA E., THOMASES D. R., VITAL W. F., CABALLERO A., TSENG K. Y. (2014) CB1 cannabinoid receptor stimulation during adolescence impairs the maturation of GABA function in the adult rat prefrontal cortex. *Mol. Psychiatry* ; *In press*.

CECYRE B., ZABOURI N., HUPPE-GOURGES F., BOUCHARD J. F., CASANOVA C. (2013) Roles of cannabinoid receptors type 1 and 2 on the retinal function of adult mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* ; 54 (13) : 8079-8090.

CHABROL H., CHAUCHARD E., GIRABET J. (2008) Cannabis use and suicidal behaviours in high-school students. *Addict. Behav.* ; 33 :152-155.

CHAIT L. D., PERRY J. L. (1994) Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. *Psychopharmacology* ; 115 : 340-349.

CHANG L., YAKUPOV R., CLOAK C. (2006) Marijuana use is associated with a reorganized visual attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain* ; 129 :1096-1112.

COFFMANN C. B., GENTNER W. A. (1975) Cannabinoid profile and elemental uptake of *Cannabis sativa* L. as influenced by soil characteristics. *Agron. J.* ; 67 :491-497.

- COLLECTIF INSERM. Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ^9 -THC.
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12>.
Consulté le 11 janvier 2014.
- COLLECTIF. Dépistage et gestion du mésusage de substances psychoactives (SPA) susceptibles de générer des troubles du comportement en milieu professionnel. Recommandations pour la pratique clinique. *Alcoologie et Addictologie* 2013 ; 35 (1) : 61-92.
- COSTENTIN J. (2012) Pourquoi il ne faut pas dépénaliser l'usage du cannabis. Ed. Odile Jacob.
- COTA D., MARSICANO G., TSCHOP M., GRUBLER Y., FLACHSKAMM C., SCHUBERT M., AUER D., YASSOURIDIS A., THONE-REINEKE C., ORTMANN S., TOMASSONI F., CERVINO C., NISOLI E., LINTHORST A. C., PASQUALI R., LUTZ B., STALLA G. K., PAGOTTO U. (2003) The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* ; 112 :423-431.
- CORBE C., ARNAUD F., BRAULT Y., JANIAC-BOLZINGER C. (1993) Effet d'un agoniste dopaminergique, le pibédil (Trivastal 50 mg LP) sur l'intégration visuelle spatiale du sujet âgé. *J. Neuro.* ; 240 :22-28
- CORBE C. (2002) Sensibilité au contraste. *Encl. Méd. Chir. Oph.* ; 21-045-A-30, 8p.
- COTTENCIN, O., KARILA L., LAMBERT M., ARVEILLER C. (2010) Cannabis arteritis: review of the literature. *J. Addict. Med.* ; 4 :191-196.
- CRIPPA J. A., ZUARDI A. W., MARTIN-SANTOS R., BHATTACHARYYA S. (2009) Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence », dans *Hum. Psychopharmacol.* ; 24 :515-523.
- CRONIN-GOLOMB A., RIZZO J. F., CORKIN S., GROWDON J. H. (1991) Visual function in Alzheimer's disease and normal aging. *Ann. N.Y. Acad Sci* ; 640 :28-35.
- CURCIO C. A., SLOAN K. R., KALINA R. E., HENDRICKSON A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *J. C. Neurology* ; 292(4) :497-523.
- CURRAN H. V., BRIGNELL C., FLETCHER S. (2002) Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in frequent cannabis users. *Psychopharmacology* ; 164 : 61-70.

D

D'SOUZA D. C., SEWELL R. A., RANGANATHAN M. (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* ; 259 :413-31.

DE VALOIS R. L., DE VALOIS K. K. (1988) Spatial vision. *New York Oxford University Press.*

DEVANE W. A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R. G., STEVENSON L. A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A., MECHOULAM R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* ; 258 :1946-1949.

DIANA M., MELIS M., GESSA G. L. (1998) Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur. J. Neurosci.* ; 10 :2825–2830.

DONNINO M. W., COCCHI M. N., MILLER J., FISHER J. (2011) Cannabinoid hyperemesis: a case series. *J. Emerg. Med.* ; 40 :63-66.

DREHER B., FUKADA Y., RODIECK R. W. (1976) Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. *Journal of Physiology*, 258, 433-452.

DURAND E, GAYET C, BIJAOUI A. (2004) Dépistage des substances psychoactives. *D. M. T.* ; 99 :301-306

E

ELLIS JR. G. M., MANN M. A., JUDSON B. A., SCHRAMM N. T., TASHCHIAN A. (1985) Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin. Pharmacol. Ther.* ; 38 :572-8.

EPSTEIN R. (2005) The cortical basis of visual scene processing. Dans J. M. Henderson (Eds.), *Real-Word Scene Perception* (pp. 954-978). New York: Psychology Press.

EPSTEIN R., DEYOE E. A., PRESS D. Z., ROSEN A. C., KANWISHER N. (2001) Neuropsychological evidence for a topographical learning mechanism in

parahippocampal cortex. *Cognitive Neuropsychology*, 18 :481-508.

ESCAPAD 2011 : Enquête sur la santé et les consommations de produits licites ou illicites lors de la journée Défense et citoyenneté (OFDT/Direction centrale du service national) ; (www.ofdt.fr, consulté le 20 février 2014).

ESPAD 2011 : European School Survey Project on Alcohol and other Drug ; (www.ofdt.fr, consulté le 20 février 2014).

EWELL R. A., POLING J., SOFUOGLU M. (2009) The effect of cannabis compared with alcohol on driving. *Am. J. Addict.* ; 18 :185-193.

F

FAIRBAIRN J. W., LIEBMANN J. A. (1974) The cannabinoid content of *Cannabis sativa* L. grown in England. *J. Pharm. Pharmac.* ; 26 :413-419.

FANTONI-QUINTON S., MORGENROTH T., BOSSU B., FRIMAT P. (2010) Etat du droit et responsabilité des acteurs face aux drogues illicites en entreprise. *Arch. Mal. Prof. Env.* ; 71 :69-75

FELLEMAN, D. J., VAN ESSEN, D. C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex* ; 1(1) :1-47.

FINDLAY J. M., GILCHRIST, I. D. (2003) *Active Vision: The Psychology of Looking and Seeing*. Oxford University Press.

FISHER B. A., GHURAN A., VADAMALAI V., ANTONIOS T. F. (2005) Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg. Med. J.* ; 22 :679-680.

FLIGIEL S. E., ROTH M. D., KLEERUP E. C., BARSKY S. H. (1997) Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest.* ; 112 :319-326.

FORZY G., SPYCKERELLE C., SCALBERT M. (2002) Cannabis et nifluril. *Ann. Biol. Clin.* ; 60 :743-746.

FUKUDA K., MORII M., OHATA K., ICHIARA K., OGURA S., IGARI D. (2009) *What do we look at in a museum?* Paper presented at the 15th European Conference on Eye Movement, Southampton, United Kingdom.

G

- GADEGBEKU B., AMOROS E., LAUMON B. (2011) Responsibility study: main illicit psychoactive substances among car drivers involved in fatal road crashes. *Ann. Adv. Automot. Med.* ; 55 :293-300.
- GALIEN. *De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus*. Edition Kuhn (volume XII), VI. 54
- GALLESE V., GOLDMAN A. I. (1998) Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Cognitive Sciences* ; 2(12) :493-501.
- GARRETT E. R. (1979) Pharmacokinetics and disposition of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. Dans : Marijuana : Biological effects. NAHAS G. G., PATON W. D. M.. eds *New York Pergamon Press* ; 1979 :105-121
- GIBSON J. J. (1979). *The ecological approach to visual perception*. *Leonardo* 14(3) : 191-195.
- GIROUD C., MENETREY A., AUGSBURGER M. (2001) Delta(9) - THC, 11-OH-Delta (9) -THC and Delta (9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci. Int.* ; 64 :123:159.
- GORZALKA B. B., HILL M. N., CHANG S. C. (2010) Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function. *Horm. Behav.* ; 58 :91-99.
- GOULLE J. P., KINTZ P. (1997) Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Ann. Biol. Clin.* ; 55 :435-442.
- GREENE M. R., OLIVA A. (2009) Recognition of natural scenes from global properties: seeing the forest without representing the trees. *Cogn Psychol* ; 58 :137-176.
- GREINEISEN W. E., TURNER H. (2010) Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Int. Immunopharmacol.* ; 10 :547-555.
- GRIEVE K. L., ACUNA C., CUDEIRO J. (2000) The primate pulvinar nuclei: vision

and action. *Neurosciences* ; 23(1) :35-39.

H

HALL W., SOLOWIJ N. (1998) Adverse effects of cannabis. *Lancet* ; 352 :1611-1616.

HANEY A., KUTSCHEID B. (1973) Quantitative variation in the chemical constituents of marihuana from stands of naturalized *Cannabis sativa* L. in east-central Illionis. *Economic Botany* ; 27: 193-203.

HARDER S., RIETBROCK S. (1997) Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* ; 35 : 155-159.

HARDER V. S., STUART E. A., ANTHONY J. C. (2008) Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses. *Am. J. Epidemiol.* ; 168 :592-601.

HAZEKAMP A. (2007) Cannabis : extracting the medecine. Thèse.

HENDERSON J. M., HOLLINGWORTH A. (1999b) High-level scene perception. *Annual Review of Psychology* ; 50 :243-271.

HENDRY S. H., YOSHIOKA T. (1994) A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science* ; 264(5158) :575-577.

HENQUET C., MURRAY R., LINSZEN D., VAN OS J. (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* ; 31: 608-612.

HERKENHAM M., LYNN A., JOHNSON M., MELVIN L., DE COSTA B., RICE K. (1991) Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* ; 11 :563-583.

HERKENHAM M., LYNN A. B., LITTLE M. D., JOHNSON M. R., MELVIN L. S., DE COSTA BR, RICE KC (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Nat. Acad. Sci.* ; 87 :1932-1936.

- HONARMAND K., TIERNEY M. C., O'CONNOR P., FEINSTEIN A. (2011) Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* ; 76 :1153-1160.
- HOWLETT A. C., BARTH F., BONNER T. I., CABRAL G., CASELLAS P., DEVANE W. A., FELDER C. C., HERKENHAM M., MACKIE K., MARTIN B. R., MECHOULAM R., PERTWEE R. G. (2002) Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol. Rev.* ; 54 :161-202.
- HU X., PRIMACK B. A., BARNETT T. E., COOK R. L. (2011) College students and use of K2 : an emerging drug of abuse in young persons. *Substance abuse traetement, Prevention, and Policy* ; 6 :16-22.
- HUBEL D. H. (1994) L'oeil, le cerveau et la vision : les étapes cérébrales du traitement visuel. Paris: Pour la science.
- HUESTIS M., HENNINGFIELD J. E., CONE E. J. (1992) Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J. Anal. Toxicol.* ; 16 :276-82.
- HUESTIS M. (1999) Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. Dans : NAHAS G. G., SUTIN K.M., HARVEY D., AGUREL S. Marijuana and medicine. *Totowa. New Jersey : Humana Press* ; p 105-116.
- HUESTIS M., CON E. (2004) Relationship of Δ 9-THC concentrations in oral fluid and plasma after controlled administration of smoked cannabis. *J. Anal Toxicol.* ; 28 : 394-399.
- HUESTIS M. A., SAMPSON A. H., HOLICKY B. J., HENNINGFIELD J. E., CONE E. J. (1992) Characterization of the absorption phase of marijuana smocking. *Clin. Pharmacol. Ther.* ; 52(1) :31-41.
- HUESTIS M. A., HENNINGFIELD J. E., CONE E. J. (1992) Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THC- COOH during and after smoking marijuana. *J. Anal. Toxicol.* ; 16 :276-82.
- HUETIS M. A. (2007) Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem. Biodivers.* ; 4 :1770-1804.
- HUETIS M. A. (2005) Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb. Exp. Pharmacol.* ; 657-690.

HUNT C. A., JONES R. T. (1980) Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* ; 215 :35-44.

I

ISHIDA J. H., PETERS M. G., JIN C., LOUIE K. (2008) Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* ; 6 :69-75.

J

JEAN-GILLES L., GRAN B., CONSTANTINESCU C. S. (2010) Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. *Immunobiology* ; 215 :606-610.

JOHNS A. (2001) Psychiatric effects of cannabis. *Br. J. Psychiatry* ; 178 :116-122.

JOY J. E., WATSON S. J., BENSON J. A. (1937) The Marihuana Tax Act of 1937 : Taxation of Marihuana. Washington, DC : House of Representatives , Committee on Ways and Means.

K

KALANT H. (2004) Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* ; 28 :849-863.

KAUERT G. F., RAMAEKERS G., SCHNEIDER E., MOELLER M. R., TOENNES S. W. (2007) Pharmacokinetic properties of delta(9)-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *J. Anal. Toxicol.* ; 31 :288-93.

KAWAMURA Y., FUKAYA M., MAEJIMA T., YOSHIDA T., MIURA E., WATANABE M., OHNO-SHOSAKU T., KANO M. (2006) The CB1 Cannabinoid Receptor Is the Major Cannabinoid Receptor at Excitatory Presynaptic Sites in the Hippocampus and Cerebellum. *J. Neurosci.* ; 26 :2991-3001.

KELLY P., JONES R. T. (1992) Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J. Anal. Toxicol.* ; 16 :228-35.

KINTZ P., CIRIMELE V., LUDES B. (2000) Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers. *J. Anal. Toxicol.* ; 24 :557-561

KINTZ P., CIRIMELE V. (1997) Testing human blood for cannabis by GC-MS. *Biomed Chromatogr.* ; 11 :371-373

KINTZ P. (1998) Matrices alternatives et toxicologie médico-légale. Dans : Toxicologie et Pharmacologie Médicolégales. KINTZ P., ed. Paris, Elsevier, p. 685-710

KÖFALVI A. (2008) Cannabinoids and the Brain. New York, NY: Springer.

KUFFLER S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophys.* ; 16 :37-68.

KURZTHALER I., HUMMER M., MILLER C. (1990) Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *J. Clin. Psychiatry* ; 60 :395-399.

L

LABAT L., FONTAINE B., DELZENNE C., DOUBLET A., MAREK M.-C., TELLIER D., TONNEAU M., LHERMITTE M., FRIMAT P. (2008) Prevalence of psychoactive substances in truck drivers in the Nord-Pas-de-Calais region (France). *Forensic. Sci. Int.* ; 174 :90-94.

LATTA R. P., EATON B. J. (1975) Seasonal fluctuations in cannabinoid content of Kansas marihuana. *Econ. Bot.* ; 29-153-163

LAUMON B., GADEGBEKU B., MARTIN J. L., BIECHELER M. B., SAM GROUP. (2005) Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *B. M. J.* ; 10 :1331-1337.

LAW B., MASON P. A., MOFFAT A. C., GLEADLE R. I., KING L. J. (1984) Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J. Pharm. Pharmacol.* ; 36 :289-94.

LÉGIFRANCE, (<http://www.legifrance.gouv.fr>, consulté les 20-21-22 février 2014).

- LEGLEYE S., KARILA L., BECK F., REYNAUD M. (2007) Validation of the CAST, a general population cannabis abuse screening test. *J. Subst. Use* ; 12 :233-242.
- LENNERSTRAND G., AHLSTROM C. O. (1989) Contrast sensitivity in macular degeneration and the relation to subjective visual impairment. *Acta. Ophthalmol.* ; 67 :225- 233.
- LEVENTHAL A. G., RODIECK R. W., DREHER B. (1981) Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey : morphology and central projections. *Science* ; 213(4512) : 1139-1142.
- LIVINGSTONE M. S., HUBEL D. H. (1987) Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J. of Neuroscience* ; 7(11) :3416-3468.
- LIVINGSTONE M. S., HUBEL D. H. (1988) Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* ; 240(4853) :740-749.
- LU Q., STRAIKER A., LU Q., MAGUIRE G. (2000) Expression of CB2 cannabinoid receptor mRNA in adult rat retina. *Vis. Neurosci.* ; 17 :91-95.
- LUNDQVIST T. (2005) Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol. Biochem. Behav.* ; 81 :319-330.

M

- MACE M. J., RICHARD G., DELORME A., FABRE-THORPE M. (2005a) Rapid categorization of natural scenes in monkeys: target predictability and processing speed. *Neuroreport* ; 16 :349-354.
- MACE M. J., THORPE S. J., FABRE-THORPE, M. (2005b) Rapid categorization of achromatic natural scenes: how robust at very low contrasts? *Eur. J. Neurosci.* ; 21 :2007-2018.
- MACKIE K, STELLA N. (2006) Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J.* ; 8 :298-306.
- MAILLEUX P., VANDERHAEGHEN J. J. (1992) Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain : A comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neurosciences* ; 48 :655-668.

- MARSICANO G., LUTZ B. (1999) Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur. J. of Neurosci.* ; 11 :4213-4225.
- MARTIN P. R., GRUNERT U. (1992) Spatial density and immunoreactivity of bipolar cells in the macaque monkey retina. *J. of Comp. Neuro.* ; 323(2) :269-287.
- MARTINEZ-AREVALO M. J., CALCEDO-ORDONEZ A., VARO-PRIETO J. R. (1994) Cannabis consumption as a pronostic factor in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* ; 164 :679-681.
- MASLAND R. H. (2001a) The fundamental plan of the retina. *Nature Neurosci.* ; 4(9) :877-886.
- MASLAND R. H. (2001b) Neuronal diversity in the retina. *Neurobiology*, 11(4) :431-436.
- MATHEW R. J., WILSON W. H., COLEMAN R. E., TURKINGTON T. G. (1997) Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci.* ; 60 :2075-2089.
- MATHEW R. J., WILSON W. H., TURKINGTON T. G. (2002) Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry Research* ; 116 :173-185.
- MATSUDA L. A., LOLAIT S. J., BROWNSTEIN M. J., YOUNG A. C., BONNER T. I. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* ; 346 :561-564.
- MECHOULAM R., BEN-SHABAT S., HANUS L., LIGUMSKY M., KAMINSKI N. E., SCHATZ A. R., GOPHER A., ALMOG S., MARTIN B. R., COMPTON D. R. (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* ; 50 :83-90.
- MECHOULAM R., GAONI Y. (1967) The absolute configuration of delta-1 tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron. Letters* 8 :1109-1111.
- MECHOULAM R., SHVO Y. (1963) The structure of Cannabidiol. *Tetrahedron. Letters* 19 :2073-2078.

- MEI M., LEAT S. J. (2007) Suprathreshold contrast matching in maculopathy. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* ; 48 :3419-3424.
- MEIER M. H., CASPI A., AMBLERE A., HARRINGTON H. L., HOUTS R., KEEFED R. S. E., MCDONALD K., WARD A., POULTON R., MOFFITTA T. E. (2012) Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc. Nat. Acad. Sci.* ; 109(40) :2657-2664.
- MEISTER M., LAGNADO L., BAYLOR D. A. (1995) Concerted signaling by retinal ganglion cells. *Science* ; 270(5239) :1207-1210.
- MENARD C., RICHARD J.-B., DEMORTIERE G., BECK F. (2012) L'implication des médecins du travail face aux pratiques addictives. *Arch. Mal. Prof. Env.* ; 73 :475-479.
- MENETREY A., AUGSBURGER M., FAVRAT B., PIN M. A. (2005) Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta(9)-THC. *J. Anal. Toxicol.* ; 29 :327-338.
- MESSINIS L., KYPRIANIDOU A., MALEFAKI S., PAPATHANASOPOULOS P. (2006) Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* ; 66 :737-739.
- MICHKA, CERVANTES J., CLARRKE R. C., CONRAD C., JANSEN A., GOULD S. J., LEBEAU B., MECHOULAM R., RICHARD D., LUCAS P., WIRTSHAFTER E. ; Cannabis médical, du chanvre indien au THC de synthèse ; Ed Mama. 2013.
- MILDT, (<http://www.drogues-dépendances.fr>, consulté le 21 février 2014).
- MINISTERE DE LA SANTE CANNADIEN. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-fra.php#fnb306> (consulté le 20/01/2014).
- MITTLEMAN M. A., LEWIS R. A., MACLURE M., SHERWOOD J. B. (2001) Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* ; 03 :2805-2809.
- MOIR D., RICKERT W. S., LEVASSEUR G., LAROSE Y. (2008) A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two smoking conditions. *Chem. Res. Toxicol.* ; 21 :494-502.

- MOORE T. H., ZAMMIT S., LINGFORD-HUGHES A., BARNES T. R., JONES P. B., BURKE M. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* ; 370 :319-28.
- MOREAU (DE TOURS) J. ; *Du Hachich et de l'aliénation mentale*. Etudes psychologiques. Paris : Fortin, Masson et Cie ; 1845.
- MUNOZ D. P., EVERLING S. (2004) Look away : the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* ; 5(3) :218-228.
- MUNRO S., THOMAS K. L., ABU-SHAAR M. (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* ; 365 :61-65.
- MURA P., BRUNET B., PAYET Y. (2006) Exploration biologique de l'usage de cannabis : pourquoi et comment ? *Ann Toxicol Anal* ; 18 :230.
- MURA P. (2010) Dépistage salivaire et urinaire des stupéfiants : les aspects scientifiques doivent prévaloir. *Option Bio* ; 21(444) :12-13
- MURA P., DUJOURDY L., PAETZOLD C, BERTRAND G., SERA B. (2006) Cannabis d'hier et cannabis d'aujourd'hui. Augmentation des teneurs en THC de 1993 à 2004 en France. *Ann. Toxicol. Anal.* ; 18 :3-6.
- MURA P., PERRIN M., CHABRILLAT M., CHAUDRON H., DUMESTRE-TOULET V. (2001) L'augmentation des teneurs en THC dans les produits à base de cannabis en France : Mythe ou réalité ? *Ann. Toxicol. Anal.* ; 13 :64-7.
- MURA P., SAUSSEREAU E., BRUNET B., GOULLE J.-P. (2012) Exploration biologique des drogues illicites et des médicaments psychotropes en milieu professionnel. *Ann. Pharm. Fr.* ; 70 :120-132.
- MURATA, A., FADIGA, L., FOGASSI, L., GALLESE, V., RAOS, V. ET RIZZOLATTI, G. (1997). Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J. of Neurophys.* ; 78(4) :2226-2230.

N

- NAHAS G. G. (2001) The pharmacokinetics of THC in fat and brain: resulting functional response to marijuana smoking. *Hum. Psycho. Pharmacol.* ; 16 :247-55.

O

OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES. DROGUES, chiffres clés (www.ofdt.fr, consulté le 20 février 2014).

OHLSSON A., LINDGREN J. E., WAHLEN A., AGURELL S., HOLLISTER L. E., GILLES-PIE H. K. (1980) Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* ; 28 :409-416.

OLIVA A., TORRALBA A. (2001) Modeling the shape of the scene: A holistic representation of the spatial envelope. *International of Computer Vision* ; 42 :145-175.

OLIVA A., TORRALBA A. (2006) Building the gist of a scene: the role of global image features in recognition. *Prog. Brain Res.* ; 155 :23-36.

ORSET C., SARAZIN M., CABAL C. (2007) Les conduites addictives en milieu professionnel. Enquête de prévalence par questionnaire chez 1406 salariés de la Loire ; étude en fonction du poste de travail. *Arch. Mal. Prof. Env.* ; 68 :5-19.

ORSET C., SARAZIN M., GRATALOUP S., FONTANA L. (2011) Les conduites addictives parmi le personnel hospitalier : enquête de prévalence par questionnaire chez 366 agents du centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne. *Arch. Mal. Prof. Env.* ; 72 :173-180.

OWSLEY C., SLOANE M. E. (1987) Contrast sensibility, acuity, and perception of 'real-world' targets. *Br. J. Ophthalmol.* ; 71 :791-796.

P

PALLE C., VAISSADE L. (2007) Résultats nationaux de l'enquête RECAP. Tendances 54.

PELISSIER A. L., LEONETTI G., VILLANI P., CIANFARANI F., BOTTA A. (1997) Cannabis : toxicokinetic focus and methodology of urinary screening. *Thérapie* ; 52 :213-218

PERTWEE R. G. (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 74 :129-180.

- PERTWEE R. G. (2006) Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br. J. of Pharmacol.* ; 147 :163-171.
- PLAN GOUVERNEMENTAL DE LUTTE CONTRE LES DROGUES ILLICITES (<http://www.drogues.gouv.fr>, consulté le 21 février 2014).
- PLETCHER M. J., VITTINGHOFF E., KALHAN R., RICHMAN J. (2012) Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *J. A. M. A.* ; 307 :173-181.
- POLYAK S. L. (1941) *The retina. Chicago University of Chicago Press.*
- POPE H. G., GRUBER A. J., HUDSON J. I., HUESTIS M. A. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch. Gen. Psychiatry* ; 58 :909-915.
- POSNER M., COHEN Y., RAFAL R. (1982) Neural systems control of spatial orienting. *Philos Trans R Soc Lond Biol* ; 298 :187-198.
- POSNER M. (1980) Orienting of Attention. *Exp Psychol* ; 32: 3-25.
- POSNER M., WALKER J., FRIEDRICH F., RAFAL R. (1984) Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J. Neurosci.* ; 4: 1863-1874.
- POSNER M. I., ROTHBART M. K. (1991) Attentional mechanisms and conscious experience. Dans Milner A. D., Rugg M. D., eds. *The neuropsychology of consciousness*. London: Academic Press.
- POSNER M. I., DEHAENE, S. (1994) Attentional networks. *Neurosciences* ; 17(2) :75-79.
- POSNER, M. I., RAICHLE, M. E. (1994) *Images of Mind*. W.H. Freeman. *New-York Scientific American Library eds.*
- PURVES D., AUGUSTINE G. J., FITZPATRICK D., KATZ L. C., LAMANTIA A.-S., MCNAMARA J. O., WILLIAMS, S. M. (2004). *Neuroscience* (3 ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associate. (<https://www.hse.ru/data/2011/06/22/1215686482/Neuroscience.pdf> consulté le 10 janvier 2014)

R

- RABELAIS F. Le tiers livre. Edition Michel Fezandat, Paris, 1552, Chapitres XLIX à LII. Consulté sur <http://www.bvh.univ-tours.fr> le 10 Janvier 2014
- RAFAL R., POSNER M. (1987) Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proc. Nat. Acad. Sci.* ; 84 :7349-7353.
- RAFAL R., POSNER M., FRIEDMAN J., INHOFF A., BERNSTEIN E. (1988) Orienting of visual attention in progressive supranuclear palsy. *Brain* 111 :267-280, 1988.
- RAMAEKERS J. G., BERGHAUS G., VAN LAAR M., DRUMMER O. H. (2004) Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug. Alcohol Depend.* ; 73 :109-119.
- RANGANATHAN M., D'SOUZA D. C. (2006) The acute effects of cannabinoids on memory in humans : a review. *Psycho. Pharmacol.* ; 188 :425-444.
- REGIA-CORTE T., LUYAT M., MIOSSEC Y., DARCHEVILLE J.-C. (2004) La perception d'une affordance pour une posture verticale par les systèmes perceptivo-moteurs visuel et haptique. *L'Année Psychologique* ; 104 :169-202.
- REYNAUD M. (2001) Usages de cannabis : éléments diagnostiques. *Le courrier des addictions* p. 1-24.
- RICHARD D., SENON J.-L., Le Cannabis, Coll. Que sais-je ? Ed. Puf. 2010.
- RIZZOLATTI G., CAMARDA R., FOGASSI L., GENTILUCCI M., LUPPINO G., MATELLI M. (1988) Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey: II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp. Brain Res.* ; 71 :491-507.
- RIZZOLATTI G., ET FADIGA L. (1998) Grasping objects and grasping action meanings: The dual role of monkey rostroventral premotor cortex (area F5). Dans BOCK G.R., GOODE J.A. : *Sensory guidance of movement*, Novartis foundation symposium. Chichester, UK: Wiley.
- RIZZOLATTI G., FADIGA L., GALLESE V., FOGASSI L. (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.* ; 3 :131-141.
- ROTH M. D., ARORA A., BARSKY S. H., KLEERUP E. C. (1998) Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ; 157 :928-937.

S

- SCHNAPF J. L., KRAFT T. W., NUNN B. J., BAYLOR D. A. (1988) Spectral sensitivity of primate photoreceptors. *Visual neurosci.* ; 1 :255-261.
- SHELTON A. L., MC NAMARA T. P. (2001) Systems of spatial reference in human memory. *Cogn. Psycho.* ; 44(4) :274-310.
- SHETH B. R., SHIMOZO S. (2001) Compression of space in visual memory. *Vision Res.* ; 41(3) :329-341.
- SKOPP G., PÖTSCH L., MAUDEN M. (2000) Stability of cannabinoids in hair samples exposed to sunlight. *Clin. Chem.* ; 46 :1846-1848
- SOLOMON S. G., LENNIE P. (2007) The machinery of colour vision. *Nature reviews. Neuroscience* ; 8(4) :276-286.
- SPORKERT F., PRAGST F., PONER C. J. (2001) Pharmacokinetic investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg Marinol in attendance of a psychiatric study with 17 volunteers. Poster at the 39th Annual International Meeting. International Association of Forensic Toxicologists 2001; Aug 26-30, Prague, Czech Republic.

T

- TASHKIN D. P., COULSON A. H., CLARK V. A., SIMMONS M. (1987) Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* ; 135 :209-216.
- TAYLOR D. R., POULTON R., MOFFITT T. E., RAMANKUTTY P. (2000) The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* ; 95 :669-1677.
- TRAN T. H., DESPRETZ P., BOUCART, M. (2011). Scene perception in macular degeneration : the effect of contrast. *Optom. Vis., Sci.* ; 89 (4) :419-425.
- TRAN T. H., KONKLE T., DESPRETZ P., OLIVA A., BOUCART, M. Short term visual memory and space representation distortions in age-related macular degeneration (AMD). In press.

TRUITT E. B. (1971); Biological disposition of tetrahydrocannabinols. *Pharmacol. Rev.* ; 23 :273-278

U

UNGERLEIDER L. G., HAXBY J. (1994) What and where in the human brain. *Neurobiology* ; 4, 157-165.

UNGERLEIDER L. G., MISHKIN M. (1982b) Two cortical visual systems. Dans Ingle D. A., Goodale M. A., Mansfield R. J.W. (Eds.), *Analysis of Visual Behavior*. Cambridge, MIT press.

V

VIKSTROM K. (2009) *Yarbus goes shopping*. 15th European Conference on Eye Movement, Southampton, United Kingdom.

W

WAGMAN J.B., TAYLOR K.R. (2005) Perceived arm posture and remote haptic perception of whether an object can be stepped over. *J. of Motor Beh.* ; 37(5) :339-342.

WALL M. E., SADLER B. M., BRINE D., TAYLOR H., PEREZ-REYES M. (1983) Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin. Pharmacol. Ther.* ; 34 :352-63.

WALLACE E. A., ANDREWS S. E., GARMANY C. L., JELLEY M. J. (2011) Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm. *South. Med. J.* ; 104 :659-664.

WANDELL B. A. (1995) *Foundations of vision*. Sunderland, M.A.: Sinauer.

WARREN W. H. (1984) Perceiving affordances: Visual guidance of stair climbing. *J. Exp. Psychol.: Hum. Perc. Perf.* ; 10 :683-703.

WARREN W. H., WHANG S. (1987) Visual guidance of walking through apertures: body-scaled information for affordances. *J. Exp. Psychol.: Hum. Perc.*

Perf. ; 13(3) :371-83.

WASSLE H. (2004) Parallel processing in the mammalian retina. *Nature reviews. Neurosciences* ; 5(10) :747-757.

WEBVISION, The Organization of the Retina and Visual System.
<http://webvision.med.utah.edu>. (consulté le 15 mars 2014)

WEST S. K., RUBIN G. S., BROMAN A. T., MUNOZ B., BANDEEN-ROCHE K., TURANO K. (2002) How does visual impairment affect performance on tasks of everyday life? The SEE Project. Salisbury Eye Evaluation. *Arch. Ophthalmol.* ; 120 :774-780.

WHAN L. B., WEST M. C., MCCLURE N., LEWIS S. E. (2006) Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil. Steril.* ; 85 :653-660.

Wilmot, K. et Barnett, A. (2010). Locomotor judgements while navigating through apertures. *Human Movement Science*, 29, 289-298.

WU T. C., TASHKIN D. P., DJAHED B., ROSE J. E. (1988) Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N. Engl. J. Med.* ; 318 :347-351.

Y

YAZULLA S. (2008) Endocannabinoids in the retina: From marijuana to neuroprotection. *Retinal and Eye Research* ; 27:501-526.

Z

ZIAS J., STARK H., SELIGMAN J., LEVY R., WERKER E., BREUER A., MECHOULAM R. (1993) Early medical use of cannabis. *Nature* ; 363(6426) :215.

AUTEUR : HERMEL Grégory

Date de Soutenance : 27 mai 2014

Titre de la Thèse : Etude de la perception visuo-spatiale lors de tâches professionnelles et influence de la consommation de cannabis

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine du Travail

Mots-clés : Cannabis, Visuo-perception, milieu professionnel

Contexte : le cannabis est actuellement au cœur de l'actualité, il est à la première place des substances illicites consommées en France et commence à envahir le milieu professionnel. Sa consommation affecte les fonctions exécutives, les processus attentionnels, la perception du temps et le contrôle oculomoteur. Contrairement aux études sur les fonctions exécutives et attentionnelles, les effets du cannabis sur la perception visuelle ont fait l'objet de très peu d'investigations.

Objectifs : l'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact du cannabis sur la perception visuelle et de caractériser les déficits visuels en terme de taux d'erreurs dans trois paradigmes expérimentaux.

Méthode : il s'agit des résultats préliminaires d'une étude pilote contrôlée monocentrique réalisée chez des sujets exerçant un métier sollicitant les fonctions visuo-spatiales lors de leurs tâches professionnelles habituelles. La population était composée de deux groupes, l'un composé par des sujets consommateurs de cannabis et l'autre par des sujets non-consommateurs et exerçant une profession similaire.

Résultats : l'étude de la perception des contrastes montrait une diminution de la reconnaissance des scènes naturelles lorsque le contraste décroissait. Les erreurs semblaient être plus fréquentes chez les consommateurs de cannabis pour des contrastes de 13, 6 et 3% de l'originale. Le temps de réaction à un signal lumineux simple semblait être plus court dans la population contrôle alors que l'apparition d'un distracteur n'apportait pas de différence entre les deux groupes.

L'étude de la perception des potentialités d'action dans une situation écologique semblait laisser apparaître une sous-estimation des invariants perceptuels chez les consommateurs de cannabis.

Conclusion : ces résultats ne sont que préliminaires et ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative. Ils ne permettent que de laisser entrevoir une tendance conduisant à l'hypothèse que la consommation de cannabis pourrait engendrer des troubles de la perception visuelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Paul FRIMAT

Assesseurs : Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN