

Expertise collective

Expertise collective

Cannabis

Quels effets
sur le comportement
et la santé ?

**Synthèse
et recommandations**

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

www.inserm.fr

ISBN 2-85598-800-4

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Ce document présente la synthèse et les recommandations du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) sur les effets de la consommation de cannabis sur la santé.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Groupe d'experts et auteurs

Sylvain AQUATIAS, sociologie, Paris

Jocelyne ARDITTI, toxicologie, centre antipoison, hôpital Salvator, Marseille

Isabelle BAILLY, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Lille

Marie-Berthe BIECHELER, département de l'évaluation et de la recherche en accidentologie, Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité, Arcueil

Monsif BOUABOULA, immunologie-oncologie, laboratoire Sanofi – Synthélabo, Montpellier

Jean-Claude COQUS, médecin psychanalyste, association GT médecine générale et conduites addictives, Reims

Isabelle GRÉMY, épidémiologie, Observatoire régional de santé d'Île-de-France, Paris

Xavier LAQUEILLE, psychiatrie, dispensaire Moreau-de-Tours, hôpital Sainte-Anne, Paris

Rafael MALDONADO, laboratoire de neuropharmacologie, université Pompeu Fabra, Barcelone, Espagne

Michel MALLARET, neurologie, responsable du Centre régional de pharmacovigilance et du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, CHU de Grenoble

Olivier MANZONI, plasticité synaptique et toxicomanie, UPR 9023 CNRS/Inserm, Montpellier

Patrick MURA, responsable de l'activité toxicologie, laboratoire de biochimie et de toxicologie, hôpital Jean Bernard, Poitiers

Michel REYNAUD, chef du service de psychiatrie et d'addictologie, hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Laurent VENANCE, neuropharmacologie, INSERM U 114, Collège de France, Paris

Ont présenté une communication

Marie CHOQUET, épidémiologie, responsable de l'équipe « Santé de l'adolescent », Inserm U 472, Villejuif

Jean-Michel COSTES, directeur de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Paris

Gilbert PEPIN, pharmacologie et toxicologie, laboratoire d'expertise Toxlab, Paris

Marie-Odile KREBS, physiopathologie des maladies psychiatriques, développement et vulnérabilité, responsable de l'EPI 0117 de l'Inserm, Hôpital Sainte-Anne, Paris

Coordination scientifique et éditoriale

Catherine CHENU, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm

Frédérique PAGIS, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Assistance bibliographique et technique

Chantal RONDET-GRELLIER, Florence LESECQ et Camille JUSTO, Centre d'expertise collective

Iconographie

Service commun n°6 de l'Inserm, dirigé par Gérard DELRUE

Avant propos

Les données épidémiologiques recueillies en Europe comme aux Etats-Unis, en Australie ou en Nouvelle Zélande mettent en évidence une augmentation de la prévalence d'usage de cannabis dans les populations jeunes.

Alors que les travaux de recherche fondamentale sur les cannabinoïdes ont fait un bond considérable durant les dernières années, force est de constater les lacunes dans la connaissance sur les effets sur la santé de l'usage de cannabis. Fondées sur des observations, des études cliniques ou au mieux sur des études rétrospectives, les données sur les différents effets aigus et chroniques du cannabis sont encore peu nombreuses ou contradictoires. Il faut noter d'emblée la difficulté à recueillir des données dans les populations vis à vis d'un produit illicite.

La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) a souhaité disposer d'un état des lieux sur les effets sur la santé de l'usage de cannabis à partir d'une analyse exhaustive de la littérature et a demandé à l'Inserm de conduire ce travail à travers la procédure d'expertise collective.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts scientifiques dans les domaines de l'épidémiologie descriptive et analytique, de la sociologie, de la biologie et neurobiologie, de la toxicologie, de la neuropharmacologie, et également de cliniciens psychiatres ou généraliste.

Le groupe d'experts a structuré son analyse à partir des questions suivantes :

- Que sait-on des niveaux de consommation de cannabis, de leur évolution dans le temps et des caractéristiques des consommateurs, notamment chez les jeunes ? Les évolutions décrites en France sont-elles comparables à celles observées dans les autres pays développés ?
- Que sait-on des contextes et des modes de consommations : situations d'expérimentation du produit, proportion et caractéristiques des consommateurs réguliers, importance des phénomènes de polyconsommation, trajectoires de consommation ? Que sait-on de l'évolution de l'offre de cannabis et des filières de distribution dans différents milieux sociaux ? Quel est le lien entre consommation et désocialisation ou délinquance ?
- Quels sont les caractéristiques du produit ? Quels sont les principes actifs selon les différentes variétés de cannabis ? Quel est le métabolisme du cannabis chez l'homme ? Quels sont les marqueurs biologiques de la présence de cannabis dans l'organisme ?
- Quels sont les effets du cannabis sur la santé ? Quels sont les effets neurologiques ? Sont-ils réversibles ? Le cannabis induit-il une dépendance ? Que

sait-on des interactions avec d'autres produits ? Quel est le lien entre consommation de cannabis et troubles psychiatriques ?

- Quels sont les autres effets sur la santé, en particulier sur les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et immunitaire, ainsi que sur la fertilité et la fécondité ? Quelles sont les données sur l'effet cancérigène potentiel ?
- Quels sont les résultats des études menées chez l'animal ? Dans quelle mesure peuvent-elles éclairer les données recueillies chez l'homme ?
- Quels sont les mécanismes d'action des cannabinoïdes sur les différents tissus cibles ?

L'interrogation des bases Medline, Embase, Toxibase, Psycinfo a conduit à sélectionner environ 1200 articles. Une majorité d'articles concerne les mécanismes d'action du principe actif du cannabis, le (Δ^9 -THC en relation avec le système endocannabinoïde. Une partie des études menées chez l'animal sont déjà anciennes et une attention particulière a été portée aux travaux récents les plus rigoureux. Quant aux données chez l'homme, l'ensemble des travaux (rapports de cas, études cas-témoins, études rétrospectives...) a été pris en considération ainsi que les divers rapports accessibles sur le sujet.

Au cours de huit séances de travail organisées entre les mois d'octobre 2000 et juin 2001, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Les trois dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

Synthèse

Parmi les drogues illicites, le cannabis est le produit le plus consommé. Les enquêtes les plus récentes montrent que l'expérimentation, tout comme l'usage plus régulier de cannabis, est en augmentation chez les jeunes depuis une dizaine d'années dans l'ensemble des pays occidentaux. Cependant, ces enquêtes ne donnent pas, au moins en France, de renseignements sur le nombre de jeunes consommant quotidiennement du cannabis, qui constituent la population à risque de présenter à plus ou moins long terme des dommages sanitaires ou sociaux liés à cette consommation.

Les effets pharmacologiques immédiats et différés du cannabis sont principalement dus au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le plus abondant des cannabinoïdes contenus dans la plante *Cannabis sativa indica*. Toutefois, les effets de la consommation de cannabis sur la santé sont également liés à la présence de produits toxiques dans la fumée, dérivés de la plante elle-même ou du tabac consommé en même temps, en particulier en Europe où ce mode d'usage est le plus fréquent. Par ailleurs, les effets délétères de l'intoxication chronique sont également liés aux susceptibilités individuelles.

Démontrer une relation causale entre l'usage d'une substance et un trouble associé reste un exercice difficile. Les études prospectives menées sur de grandes populations d'usagers et de non-usagers, et dont les résultats sont correctement ajustés sur les variables socioéconomiques ou psychoculturelles, sont seules susceptibles de pouvoir détecter des effets subtils et cumulatifs. Quant aux études qui s'intéressent aux fortes consommations, même si les protocoles sont rigoureusement contrôlés, les renseignements qu'elles apportent sont souvent difficiles à interpréter en raison de l'usage fréquent de plusieurs substances. De plus, une consommation excessive est souvent associée à une autre pathologie mentale ou à des troubles manifestes de la personnalité, qui peuvent être facteurs de confusion dans ces études. Toutefois, elle pourrait tout aussi bien être révélatrice d'une vulnérabilité commune à un trouble sous-jacent qu'en être le facteur déclenchant.

Les travaux réalisés chez l'animal, même s'ils ne peuvent se substituer aux études menées chez l'homme, sont parfaitement complémentaires et peuvent apporter des informations que ne pourront jamais donner les études cliniques. Les études récentes indiquent que la majorité des effets du Δ^9 -THC passent par la liaison à des récepteurs préexistants dans l'organisme, appartenant au système cannabinoïde endogène. Cette fixation entraîne l'activation de voies de signalisation conduisant à des modifications de l'activité de la cellule, de l'expression de gènes ou de signaux envoyés aux cellules voisines. L'exploration de ce système endocannabinoïde (récepteurs et messagers) est de toute

évidence un domaine très prometteur pour la compréhension des mécanismes d'action de l'ensemble des substances cannabinoïdes.

En 2000, plus de la moitié des jeunes de 18 ans ont expérimenté le cannabis en France

Des études sur les prévalences de consommation de cannabis existent dans les pays européens, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande. À de rares exceptions près, elles portent sur l'ensemble des consommations de produits psychoactifs tels que le tabac, l'alcool, le cannabis et les autres substances, et non pas sur la seule consommation de cannabis.

En France, la proportion des jeunes de 20 à 25 ans ayant au moins une fois pris du cannabis (prévalence d'expérimentation ou prévalence-vie de consommation) est, selon le Baromètre santé 2000¹, l'étude la plus récente en la matière du Comité français d'éducation pour la santé (CFES), de 57 % chez les hommes et de 31 % chez les femmes. L'enquête ESCAPAD², réalisée en 2000 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) sur un échantillon de 13 957 jeunes filles et garçons de 17 à 19 ans, donne les chiffres d'expérimentation suivants : à l'âge de 17 ans, 41 % des filles et 50 % des garçons disent avoir déjà fumé au moins une fois du cannabis. À 18 et 19 ans, ces chiffres sont de 55 % et 60 % chez les garçons.

Dans l'enquête européenne ESPAD³ (*European school survey project on alcohol and other drugs*) réalisée en 1999, la prévalence-vie de consommation de 35 % observée chez les jeunes scolarisés de 15 et 16 ans place la France, comme la Grande-Bretagne et la République tchèque, en tête des pays européens pour l'expérimentation du cannabis.

C'est surtout à partir de 15 ans que le cannabis est expérimenté : entre 12 et 14 ans, l'expérimentation concerne 3,6 % des filles et des garçons, contre 38 % des garçons et 30 % des filles dans la tranche d'âge des 15 à 19 ans (Baromètre santé du CFES, 2000). De même que dans les pays anglo-saxons, les données françaises les plus récentes semblent montrer des différences peu importantes entre filles et garçons pour ce qui est de l'expérimentation.

Au-delà de 30-35 ans, la proportion des personnes déclarant avoir au moins une fois consommé du cannabis diminue très rapidement. Ceci s'explique surtout par une exposition moindre de ces générations plus âgées, retrouvée dans la plupart des études européennes ou anglo-saxonnes. La prévalence

1. Enquête par entretien téléphonique après tirage au sort sur liste des abonnés.

2. Enquête « santé et consommation » par autoquestionnaire anonyme au cours de la journée d'appel de préparation à la défense.

326 3. Enquête par autoquestionnaire anonyme sur un échantillon national en milieu scolaire.

Tableau I : Prévalences-vie de la consommation de cannabis chez les jeunes de 14 à 19 ans, selon la tranche d'âge et le sexe (données de l'enquête ESPAD, d'après Choquet et coll., 2001)

	Prévalence (%)		
	14-15 ans	16-17 ans	18-19 ans
Garçons	20,0	42,0	59,0
Filles	13,0	34,0	45,0
Rapport garçons/filles	1,5	1,2	1,3

pourrait également varier selon la zone de résidence, urbaine ou rurale. Ainsi, la prévalence d'expérimentation en Finlande est d'environ 20 % dans la population adulte à Helsinki, alors qu'elle n'atteint pas 3 % dans les zones rurales.

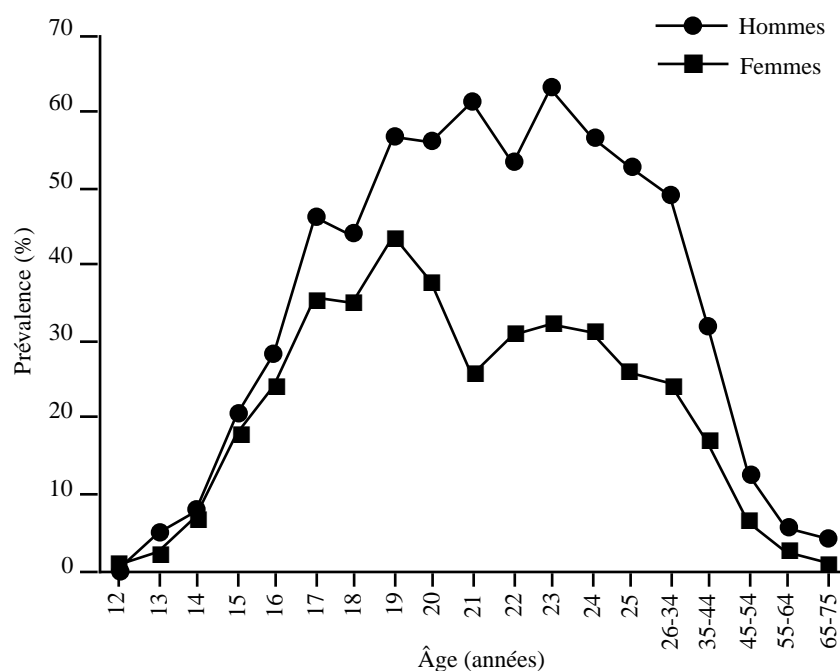


Figure 1 : Prévalence-vie (%) de la consommation de cannabis en population générale, selon l'âge et le sexe (données du Baromètre santé CFES, 2000)

Au cours de l'année 2000, en France, environ 15 % des garçons de 18 ans ont consommé plus de 40 fois du cannabis

Avoir consommé du cannabis au moins une fois au cours des douze derniers mois concerne en France 10,7 % des jeunes de 15 ans et 30,8 % de ceux de 19 ans, selon le Baromètre santé jeunes 97-98 du CFES. La plupart des études menées en population générale adulte constatent une diminution de la prévalence de consommation au cours des douze derniers mois après l'âge de 30 ans (prévalence de 12 % entre 26-34 ans chez les hommes). Comme pour l'expérimentation, cette diminution relève d'une exposition moindre des générations plus âgées.

En France, les prévalences de consommations « répétées » (10 fois et plus) de cannabis au cours de l'année (enquête ESPAD, 1999) passent chez les garçons de 2 % à l'âge de 14 ans à 29 % à l'âge de 18 ans, et de 1 % à 14 % chez les filles.

Dans l'enquête ESCAPAD (2000), 12,6 % des filles de 17 ans et 23,8 % des garçons du même âge ont consommé plus de 10 fois du cannabis dans l'année. Chez les garçons âgés de 18 et 19 ans, ces prévalences sont de 28,5 % et 33,7 %. Quant aux consommations de 40 fois et plus dans l'année, les prévalences sont de 18,2 % et 22,9 % chez les garçons de 18 et 19 ans. En se basant sur la fréquence déclarée de la consommation, l'enquête ESCAPAD a permis de construire une typologie des consommateurs de cannabis allant de l'abstinent (40 %) au consommateur intensif déclarant au moins 20 prises par mois (16 %) pour les garçons de 19 ans.

Les enquêtes réalisées en France montrent que les prévalences de consommation au cours des douze derniers mois sont globalement plus élevées chez les garçons que chez les filles. Cette différence est notable en particulier pour les consommations les plus fréquentes : ainsi, selon l'enquête ESCAPAD (2000), les garçons de 17 ans sont près de deux fois plus nombreux que les filles du même âge à rapporter une consommation supérieure à 10 fois dans l'année écoulée, et près de trois fois plus nombreux pour les consommations de 40 fois et plus. Dans les pays anglo-saxons, ces différences de consommation entre filles et garçons persistent également dès que l'on considère les consommations répétées.

Il existe des variations locales importantes dans les consommations de cannabis. En France, une étude du CFES montre une prévalence de consommation au cours des douze derniers mois significativement plus importante en Île-de-France que dans le reste de la France. De même, des prévalences du simple au double ont été observées chez des élèves de 15 à 16 ans dans différentes régions de Grande-Bretagne. Plusieurs études européennes montrent également que les prévalences de consommation au cours de l'année écoulée peuvent varier

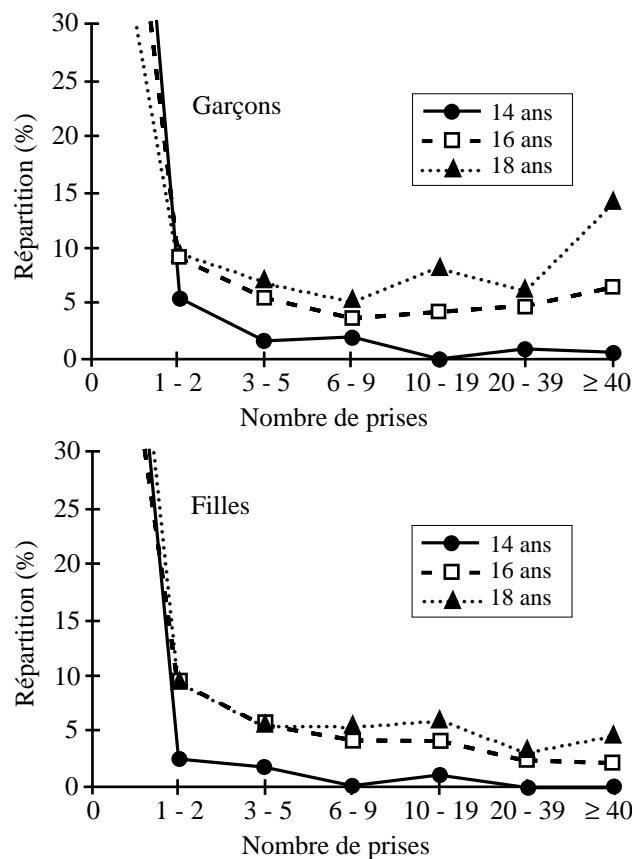


Figure 2 : Répartition (%) des élèves selon le nombre de prises de cannabis au cours des douze derniers mois, selon le sexe et l'âge (données de l'enquête ESPAD, d'après Choquet et coll., 2001)

du simple au triple selon qu'il s'agit d'une zone rurale, urbaine ou périurbaine, ou de différents quartiers au sein d'une même ville.

Les prévalences de consommation chez les adolescents ont augmenté au cours des dix dernières années en France

L'ensemble des études européennes montre un accroissement important de la consommation de cannabis dans le courant des années soixante, qui s'est accentué dans le courant des années soixante-dix, avec une stabilisation des consommations dans les années quatre-vingt. Au cours des années quatre-vingt-dix, une reprise de la consommation est constatée dans tous les pays développés, à des niveaux supérieurs à ceux observés dans la décennie

soixante-dix. Elle concerne surtout les jeunes, quelles que soient les fréquences de consommation : expérimentale, au cours des douze derniers mois ou répétées au moins 10 fois dans l'année.

En Europe, l'accroissement des consommations est d'autant plus important au cours des dernières années que le pays avait une consommation initiale faible. Ainsi, l'expérimentation de cannabis chez les jeunes de 15-16 ans en Finlande a doublé entre 1995 et 1999, passant de 5 % à 10 %. De même, en France, la prévalence d'expérimentation chez les jeunes de 15-16 ans a fortement augmenté, passant de 12 % à 35 % entre 1993 et 1999.

Tableau II : Évolution des prévalences-vie de consommation de cannabis chez les jeunes de 15 à 16 ans dans différents pays européens (données de l'enquête ESPAD 1995, 1999)

Pays		Prévalence (%)		
Suède	1995	6	1999	8
Danemark	1995	17	1999	24
Finlande	1995	5	1999	10
Norvège	1995	6	1999	12
Grande-Bretagne	1995	41	1999	35
Irlande	1995	37	1999	32
France*	1993	12	1999	35
Portugal	1995	7	1999	8
Italie	1995	19	1999	25
République tchèque	1995	22	1999	35
Pologne	1995	8	1999	14
Ukraine	1995	14	1999	20
Hongrie	1995	4	1999	11

* Choquet et Ledoux, 1994.

Un accroissement similaire de la consommation chez les jeunes est également constaté dans d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. En Grande-Bretagne, pays de forte consommation, comme en Italie, les prévalences de consommation semblent se stabiliser depuis quelques années.

Le recueil de la consommation de cannabis au cours des douze derniers mois permet de comparer les données actuelles à celles d'enquêtes menées antérieurement, et d'évaluer ainsi les tendances évolutives des prévalences de consommation. En France, selon les enquêtes du Baromètre santé du CFES de 1992, 1997-1998 et 2000, la consommation au cours des douze derniers mois a augmenté, passant respectivement de 5 % à 17 %, puis à 26 % chez les jeunes de 18 ans. En revanche, chez les adultes de plus de 30 ans, la prévalence de

consommation au cours des douze derniers mois ne semble pas avoir notablement augmenté dans les dix dernières années.

Les résultats de l'enquête européenne ESPAD relatifs à la France montrent que l'augmentation des prévalences de consommation concerne également les usages répétés : ainsi, entre 1993 et 1999, la consommation de 10 fois ou plus dans l'année a augmenté de 11 % à 29 % chez les garçons de 18 ans, et de 3 % à 14 % chez les filles du même âge. Ces tendances, supranationales existent, semble-t-il, indépendamment des variations locales de consommation et des législations mises en place.

Cette augmentation est également confirmée de manière indirecte, en France comme dans les autres pays européens, par un ensemble de chiffres officiels rapportant un accroissement très important, au cours de la dernière décennie, des quantités de cannabis saisies et du nombre d'interpellations pour usage et usage-revente. En France, ces dernières sont passées de 4 954 interpellations en 1980 à 20 094 en 1990 et à 78 804 en 1999. Parallèlement, de 33 tonnes saisies en 1990, l'OCRTIS (Office central de répression du trafic illicite des stupéfiants) en repérait 67 tonnes en 1999.

Les données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance sont encore fragmentaires

Dans la quatrième édition du manuel diagnostique et statistique (DSM-IV) de l'Association américaine de psychiatrie, la dépendance au cannabis est décrite comme un usage compulsif ne s'accompagnant pas, en général, d'une dépendance physiologique. Toutefois, une tolérance pour la plupart des effets du cannabis a été rapportée chez des consommateurs chroniques, et un syndrome de sevrage décrit dans certaines études.

Plusieurs grandes enquêtes ont évalué la prévalence de l'abus et de la dépendance au cannabis à l'aide de questionnaires réalisés d'après les critères diagnostiques du DSM-IV. Ces questionnaires, utilisés dans le cadre d'enquêtes en population, permettent non pas de faire un diagnostic, mais d'établir une probabilité d'être abuseur ou dépendant lorsque le sujet présente plusieurs des indicateurs requis par le DSM-IV. Les variables « fréquence » et « quantité consommée » sont également importantes à prendre en considération.

Aux États-Unis, l'« *Epidemiologic catchment area* » (ECA), la « *National comorbidity survey* » (NCS), la « *National longitudinal alcohol epidemiologic survey* » (NLAES) et la *National household survey on drug abuse* (NHSDA) ont rapporté des estimations de prévalence de dépendance au cannabis de moins de 5 % en population générale, et proche de 10 % chez les consommateurs. D'après ces enquêtes, la prévalence de dépendance (vie entière ou sur les douze derniers mois) est plus importante chez les usagers de 15-24 ans (15,3 %) que dans les autres tranches d'âge. Selon la NHSDA, les usagers

adolescents ont un risque de dépendance environ deux fois plus élevé que les consommateurs adultes. Les taux de dépendance les plus élevés se retrouvent, quels que soient l'âge et le sexe, pour des consommations quotidiennes ou presque quotidiennes.

En Australie, une étude réalisée sur un échantillon représentatif de la population adulte a permis d'estimer à 1,5 % la proportion de sujets présentant, sur les douze derniers mois, une dépendance au cannabis, selon les critères du DSM-IV ; dans le sous-groupe d'usagers (ayant consommé au moins 5 fois du cannabis durant l'année écoulée), cette prévalence s'élève à 21 %. Comme dans les enquêtes américaines, les sujets dépendants se recrutent plus volontiers parmi les 18-24 ans.

La consommation de cannabis a été étudiée dans une cohorte de naissance (année de naissance 1977) menée dans une région urbaine de Nouvelle-Zélande (*Christchurch health and development study*). À l'âge de 21 ans, 69 % des jeunes avaient consommé du cannabis et environ 9 % présentaient des critères de dépendance au cannabis, selon le DSM-IV.

Une équipe a tenté de corrélérer à l'ampleur de la consommation de différents produits psychoactifs la sévérité du syndrome de dépendance éventuellement engendré. Quelle que soit la substance testée, une consommation élevée entraîne un plus grand risque de présenter des critères de dépendance (selon le DSM-IV) ; ce lien est le plus faible avec le cannabis. Quarante pour cent des sujets ayant consommé plus de 6 fois du cannabis rencontrent des critères de dépendance (ils sont en comparaison 87 % en ce qui concerne le tabac). Dans deux cas sur trois, la dépendance au cannabis est modérée ou faible.

Certaines études rapportent l'existence d'un syndrome de sevrage cannabique pouvant inclure agitation, troubles du sommeil, irritabilité, nausées, troubles digestifs ainsi que de légères perturbations électroencéphalographiques. D'après les auteurs, la faiblesse de ce syndrome pourrait en partie être expliquée par la persistance dans l'organisme du principe actif du cannabis, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), jusqu'à trois semaines suivant la dernière prise, persistance liée à sa cinétique d'élimination et à son relargage tissulaire. D'après une analyse des données de la *Collaborative study of the genetics of alcoholism* (COGA), le syndrome de sevrage concernerait 16 % des consommateurs fréquents de cannabis, en particulier ceux ayant consommé le produit presque chaque jour pendant au moins soixante-dix mois. Ceci correspond à environ 5 % à 6 % de l'échantillon étudié.

Tabac, alcool et cannabis partagent les mêmes déterminants sociaux pour l'initiation de la consommation

Il existe de nombreux déterminants de l'usage des produits psychoactifs. Cela s'applique également, bien sûr, au cannabis. Plusieurs facteurs semblent déterminants aussi bien pour l'usage d'alcool et de tabac que de cannabis, ces trois produits étant souvent associés. Les facteurs de protection s'opposent aux facteurs de risque : plus une personne dispose de facteurs de protection, moins elle est susceptible d'utiliser des substances psychoactives. C'est le cumul de plusieurs facteurs qui produit la situation d'usage ou d'abus.

Les associations de produits obscurcissent la mise en évidence de facteurs de consommation qui pourraient être propres au cannabis. Ainsi, par exemple, les consommations d'alcool et de cannabis sont-elles fortement associées, et davantage encore celles de tabac et de cannabis, ne serait-ce que par leur mode similaire de consommation, en France comme dans les autres pays d'Europe (cannabis consommé presque exclusivement sous forme inhalée, et associé au tabac).

Un seul et même modèle est susceptible d'expliquer l'expérimentation d'alcool, de cannabis ou de tabac. Ce modèle est relativement net à l'adolescence. Il est possible qu'il se modifie de manière conséquente à partir de l'âge adulte : la rareté des études sur les consommateurs de cannabis des classes d'âge supérieures empêche de confirmer l'importance des facteurs reconnus comme probants à l'adolescence. Ce modèle met en jeu trois facteurs qui interviennent conjointement dans l'initiation à la consommation : le contexte familial, la situation scolaire et l'influence des pairs (camarades).

On peut traduire l'influence du milieu familial par le modèle social figuré par les parents et par la qualité des liens qui les unissent à leurs enfants. Ces derniers disposent de deux modèles parentaux, l'un d'utilisation des produits psychoactifs (alcool, cannabis ou tabac), l'autre d'abstinence ou de régulation des consommations. Selon la qualité des liens qui unissent parents et enfants, ceux-ci adopteront certains comportements de consommation ou de relative abstinence en s'écartant ou en restant proches du modèle proposé par leurs parents. Ainsi, la consommation de produits psychoactifs des parents induit de manière importante la consommation de cannabis des enfants. Mais le fait que les parents ne consomment pas de produits psychoactifs n'induit pas systématiquement une abstinence chez les enfants.

L'école est un autre facteur influençant la transmission des valeurs aux enfants. Une adaptation réussie au milieu scolaire, correspondant en partie à l'adoption de normes sociales reconnues, peut jouer sur le comportement vis-à-vis du cannabis : plus les jeunes ont un bon niveau d'ajustement scolaire (mesuré à partir des attitudes envers l'école ou les professeurs et à partir des performances scolaires), moins ils sont susceptibles d'avoir des relations avec des pairs utilisateurs de substances psychoactives. L'abandon des études, de mauvais

résultats scolaires et un attachement faible à l'école pourraient induire au moins l'initiation au cannabis.

Il est d'autres acteurs qui, à partir d'un certain âge, vont également perturber le modèle familial : il s'agit des pairs, l'initiation au cannabis se faisant le plus souvent de manière collective. Les pairs déjà consommateurs, et en particulier ceux qui sont très proches des enfants, sont susceptibles d'exercer une influence. Plus le cannabis est présent dans l'entourage, plus son utilisation risque d'aller de soi. À aucun moment une influence ne prend complètement le pas sur l'autre, et l'ascendant des uns, parents ou amis, ne provoque le rejet des autres. On voit plutôt ici une remise en cause des valeurs transmises par les parents dans la relation qui s'élabore avec les groupes de pairs. Cette remise en cause se produit à la conjonction d'une prise de distance par rapport à la famille et d'un rapprochement avec les amis de même âge. Les jeunes opèrent progressivement une sélection parmi les valeurs familiales comme parmi celles de leurs pairs, pour constituer leur propre système de référence. Ce processus est net chez les adolescents et renvoie à la théorie des comportements à risque qui place le phénomène de transition entre le cocon familial et l'acquisition d'une autonomie au centre des explications des consommations de cannabis chez les jeunes.

Dans ce cadre, à défaut de caractériser l'initiation au cannabis comme un facteur de déviance, on pourrait la qualifier comme un marqueur de prise d'autonomie. Il ne s'agit pas de dire que l'initiation au cannabis correspond à un stade « normal » du développement des jeunes, mais simplement de remarquer qu'elle est un des marqueurs, parmi d'autres, de la prise de distance des jeunes par rapport à leur famille. Après l'initiation, la consommation régulière de cannabis s'affirme comme un mode de réponse possible à certaines situations difficiles, sans qu'il soit possible d'inférer là un lien causal. Les situations de détresse psychique (dépression, anxiété, difficultés interpersonnelles et obsession) et de stress facilitent les usages de cannabis, alors utilisé comme anxiolytique autoprescrit. De même, les adolescents chez qui des déficits de compétences sont rapportés semblent plus susceptibles d'être impliqués dans l'usage d'alcool ou de cannabis et d'augmenter ensuite leur consommation.

L'usage se prolonge parfois au-delà de l'adolescence. Cependant, plus les jeunes ont des rôles sociaux conventionnels, notamment par le mariage ou la venue d'enfants, plus la probabilité qu'ils cessent leur consommation est grande. En ce qui concerne les consommateurs adultes, on peut distinguer, d'une part, des usagers ayant une intégration sociale « normale », leur consommation ne posant pas de problèmes apparents et, d'autre part, des usagers ayant une moins bonne intégration et un usage plus important. Il est bien sûr impossible de conclure que la consommation de cannabis est la base de cette moindre intégration sociale : même s'il semble bien qu'une consommation excessive puisse limiter l'adoption de rôles reconnus socialement, il se peut également que des conditions sociales défavorables accentuent la consommation, celle-ci étant alors un moyen de faire face à ces conditions.

Différentes phases de consommation peuvent se succéder dans le temps. Des phases de consommation intensive, de consommation régulée, d'arrêt ou bien encore d'excès vont s'articuler, constituant des parcours fort différents. Mais on peut également trouver des changements dans les temporalités de consommation : celui ou celle qui ne fumait que le soir va à présent fumer le matin et s'abstenir le soir, celui ou celle qui ne fumait que le week-end va aussi fumer durant la semaine... Ces variations sont associées aux différents rôles sociaux occupés, liés au travail ou à la vie familiale. Enfin, les études de trajectoire des consommateurs de cannabis montrent que l'abandon de la consommation concerne la grande majorité des adultes après 30-35 ans.

Des facteurs individuels de vulnérabilité sont associés à l'abus de cannabis

En France, l'enquête du Baromètre santé jeunes 1997-1998 rapporte que 5,5 % des jeunes Français âgés de 15 à 19 ans expérimentateurs de cannabis ont également consommé une autre substance psychoactive telle que la cocaïne, l'héroïne, le crack, les amphétamines ou les hallucinogènes. Inversement, il semble que la consommation de ces substances soit presque toujours précédée ou associée à une consommation de cannabis, de tabac ou d'alcool. Seuls 0,5 % des non-expérimentateurs de cannabis ont consommé une de ces autres substances psychoactives. La même tendance est retrouvée si l'on considère les fumeurs quotidiens de tabac, dont 3,7 % ont consommé une autre substance psychoactive contre 0,3 % des sujets ne fumant pas quotidiennement. Chez les jeunes ayant déjà éprouvé une ivresse alcoolique, la proportion de consommateurs d'un autre produit psychoactif est de 3,5 %, contre 1 % des jeunes n'ayant jamais été ivres. Une étude récente chez les 11-16 ans suggère d'ailleurs que la consommation d'alcool pourrait être une porte d'entrée à l'usage du cannabis. Chez les jeunes polyconsommateurs (alcool, tabac, cannabis)⁴, 11,4 % d'entre eux ont consommé une autre substance psychoactive, contre 0,6 % des non-polyconsommateurs.

Les facteurs de risque de consommation communs à plusieurs types de produits (alcool, tabac ou cannabis) peuvent être intra- ou interpersonnels. L'adolescence constitue en elle-même un facteur de vulnérabilité : l'adolescent a besoin d'affirmer son originalité, sa singularité et son autonomie, et donc de se démarquer de sa famille et des systèmes de valeurs qui l'ont façonné jusqu'alors. Mais d'importantes différences individuelles marquent le développement à l'adolescence. Les adolescents consommant du cannabis à un moment donné de leur trajectoire pourront être distingués selon l'amplitude de

4. Consommant de l'alcool plusieurs fois par semaine et/ou plus de dix cigarettes par jour et/ou plus de dix fois du cannabis au cours de l'année écoulée.

leur consommation, occasionnelle ou excessive et nocive. Des facteurs de vulnérabilité à l'égard de la consommation de substances psychoactives, communs à différents sujets, ont été recherchés en amont des consommations abusives.

Il a ainsi été montré que les apparentés au premier degré de sujets présentant un trouble addictif ont un risque plus élevé d'avoir eux-mêmes un trouble lié à l'abus de substance. Les études de jumeaux montrent qu'il existe, à côté des facteurs environnementaux, familiaux et non familiaux, des facteurs génétiques à l'origine d'une vulnérabilité commune au cannabis et à l'alcool, le poids du facteur génétique augmentant avec l'importance de la consommation. Les facteurs génétiques communs aux différentes substances sont vraisemblablement ceux sous-tendant les conduites addictives ainsi que les traits de personnalité favorisant l'accès aux substances (impulsivité, recherche de sensation, personnalité antisociale...). Les voies de recherche sur les facteurs génétiques spécifiques de vulnérabilité à l'abus ou la dépendance au cannabis, de même qu'à ses effets subjectifs, s'orientent vers les récepteurs au cannabis et les enzymes impliquées dans le métabolisme des endocannabinoïdes.

L'existence de troubles psychologiques ou mentaux précoces chez les préadolescents et la consommation répétée de cannabis ont été corrélées. La consommation très précoce de tabac et un trouble des conduites peuvent constituer des facteurs prédictifs d'une consommation abusive de cannabis. Des auteurs rapportent que l'initiation au cannabis, lorsqu'elle est précoce, se trouve plus souvent associée à la présence d'un problème de conduites de type agressivité chez les filles.

Les patients présentant certains troubles mentaux sont plus fréquemment consommateurs abusifs de cannabis

Dans des populations cliniques de patients présentant des troubles de l'humeur (syndromes dépressifs majeurs et troubles unipolaires), on retrouve dans 4,0 % à 19,6 % des cas un diagnostic d'abus ou de dépendance au cannabis, le diagnostic d'abus précédant dans un tiers des cas la symptomatologie dépressive. D'autres résultats suggèrent que l'âge de début de la dépendance correspondrait à l'âge de début du syndrome dépressif majeur.

Les résultats présentés par différentes études réalisées en population clinique de patients atteints de troubles bipolaires montrent que 13,4 % à 64,0 % des patients présentent un abus de cannabis. Pour certains de ces patients, le cannabis diminue les signes dépressifs et surtout maniaques, l'abus intervenant alors comme traitement de leurs troubles bipolaires.

Les études trouvent dans les populations cliniques de patients ayant fait une tentative de suicide significativement plus de patients abuseurs de substances psychoactives, dont le cannabis, qu'en population générale (prévalence pour

Tableau III : Prévalences de l'abus ou de la dépendance au cannabis en populations psychiatriques cliniques

Troubles	Prévalence (%)
Troubles de l'humeur	4,0-19,6
Troubles bipolaires	13,4-64,0
Conduites suicidaires	16,2-31,0

l'abus de cannabis variant de 16,2 % à 31 % selon les études). La prévalence des tentatives de suicide est également significativement plus importante dans le groupe de patients abuseurs de cannabis qu'en population générale (25,8 % vs 6,5 %), surtout lorsqu'il existe un trouble psychopathologique associé. Cette prévalence élevée des tentatives de suicide est souvent associée à l'existence de symptômes dépressifs plus importants. D'après plusieurs travaux, l'abus de cannabis pourrait être considéré comme un prédicteur de risque indépendant de la tentative de suicide, tant en population générale qu'en population clinique. Ce risque est encore augmenté lorsque l'abus concerne plusieurs substances plutôt que le cannabis seul : des études, notamment françaises, suggèrent ainsi que les jeunes polyconsommateurs de tabac, d'alcool et de cannabis présentent davantage de conduites à risque telles que les actes de violence subis ou agis et les pensées suicidaires. Les polyconsommateurs seraient ainsi environ cinq fois plus nombreux que les non-polyconsommateurs à déclarer avoir déjà attenté à leur vie.

Le trouble des conduites chez l'enfant et le trouble de la personnalité antisociale chez l'adulte sont depuis longtemps associés au diagnostic de troubles liés à l'utilisation de substances illicites. Cette association est probablement due au fait que l'abus de substances est l'un des critères diagnostiques d'une personnalité de type antisocial. Il est maintenant admis que les deux tiers des patients présentant un trouble de la personnalité, en particulier de type *borderline*, font également l'objet d'un diagnostic de troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives selon le DSM-III-R. Dans différentes études réalisées en population clinique de patients présentant un abus de cannabis, les troubles de la personnalité les plus fréquemment retrouvés sont de type *borderline* et, à un niveau moins élevé, antisocial.

La consommation de substances psychoactives semble bien représenter un facteur aggravant pour plusieurs troubles mentaux. Dans certaines études, le groupe de patientes boulimiques consommatrices de cannabis présente sur la vie entière plus de troubles de l'humeur et de troubles anxieux que les personnes boulimiques non consommatrices.

L'effet de la consommation de cannabis sur le comportement sexuel (performances, désir, plaisir sexuel...) a été exploré à travers de nombreux travaux. Indépendamment des témoignages rapportant un rôle aphrodisiaque du cannabis, les résultats des études convergent et retrouvent une augmentation du

plaisir chez l'homme et du désir chez la femme, en association avec une diminution de l'inhibition. Le nombre de partenaires sexuels semble significativement augmenté, et des comportements sexuels « à risque » (non-utilisation de préservatifs) ont été rapportés. Dans une étude réalisée sur une population d'agresseurs sexuels, le cannabis est la deuxième substance détectée, après l'alcool, en rapport avec la levée de l'inhibition comportementale que provoquent ces substances.

Existe-t-il une vulnérabilité commune à la schizophrénie et à l'abus de cannabis ?

Les relations entre abus de cannabis et troubles schizophréniques ont été très débattues et restent complexes. Il s'agit probablement d'un problème sous-estimé par les cliniciens. D'après les données ECA, la prévalence des troubles schizophréniques chez les sujets abuseurs ou dépendants au cannabis est de 6 %, alors qu'elle est d'environ 1 % en population générale. Par ailleurs, selon les études, 13 % à 42 % des schizophrènes ont été abuseurs ou dépendants au cannabis à un moment donné de leur existence, 8 % à 22 % l'étant dans les six mois précédant l'entrevue. Une enquête menée en France rapporte que 36 % des sujets schizophrènes hospitalisés sont ou ont été dépendants au cannabis.

Par rapport aux schizophrénies isolées, l'association d'une schizophrénie à un abus de cannabis se caractérise par un début des troubles plus précoce, une moindre observance thérapeutique, un recours plus fréquent à l'urgence et à l'hospitalisation, une plus grande désinsertion sociale, des risques de dépression et de passage à l'acte suicidaire plus marqués, des rechutes psychotiques plus fréquentes et une difficulté à élaborer une demande de soins. En revanche, on peut observer une moindre désorganisation conceptuelle et du cours de la pensée, et des symptômes productifs et déficitaires moins marqués.

Les aspects thérapeutiques sont marqués par une difficulté de prise en charge : ces sujets se reconnaissent plus volontiers toxicomanes que schizophrènes. D'autre part, certains trouvent, à travers les toxiques, sédation et contrôle de l'anxiété, malgré une aggravation du processus morbide et des conséquences sociales. Traités, ces patients peuvent toutefois avoir une meilleure évolution.

Cette association entre troubles schizophréniques et usage abusif de cannabis pourrait trouver son origine dans diverses situations : automédication d'une schizophrénie primaire pour tenter de soulager les premiers symptômes anxieux et anhédoniques, ou consommation de cannabis primaire avec développement d'un trouble schizophrénique secondaire. Cette dernière hypothèse, pharmacopsychotique, renvoie à une vulnérabilité schizophrénique révélée ou majorée par la prise de cannabis, et pose la question de troubles qui ne seraient pas décompensés sans ce facteur déclenchant ou activant. Certains

arguments plaident en faveur d'un dysfonctionnement des systèmes endocannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie, que la consommation de cannabis pourrait aggraver. Cette association particulière entre schizophrénie et usage abusif de cannabis pourrait signer l'existence d'une vulnérabilité commune à ces deux troubles, d'origine génétique, environnementale, psychologique ou sociale.

Les effets pharmacologiques du cannabis sont essentiellement dus au Δ^9 -THC

La composition chimique de *Cannabis sativa indica* (chanvre indien) est très complexe. Parmi plus de soixante cannabinoïdes recensés à ce jour dans la plante, les principales substances responsables d'effets pharmacologiques chez l'homme sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et, à un degré moindre, le Δ^8 -tétrahydrocannabinol et l'acide Δ^9 -tétrahydro-cannabinolique (transformé en Δ^9 -THC lors de la combustion). Dans les produits à base de cannabis retrouvés en France, une très grande variabilité des concentrations en Δ^9 -THC est observée pour l'herbe (mélange de feuilles, tiges et sommités florales), mais aussi pour la résine (« haschich »). Des concentrations en Δ^9 -THC inférieures à 2 % sont relativement fréquentes (18 % des échantillons). Jusqu'en 1995, la moyenne pour l'herbe était de 5,5 %, et la teneur la plus élevée observée dans une saisie a été de 8,7 %. Pendant la même période, les échantillons de résine contenaient en moyenne 7 % de Δ^9 -THC, avec un maximum de 10,6 %. Depuis 1996, bien que d'une façon générale les teneurs observées dans la majorité des échantillons aient peu évolué (environ 8 % pour l'herbe et 10 % pour la résine), sont apparus des échantillons à base de cannabis très fortement concentrés en Δ^9 -THC, jusqu'à 31 % pour la résine et 22 % pour l'herbe. Au cours de l'année 2000, 3 % des échantillons d'herbe et 18 % des échantillons de résine analysés contenaient plus de 15 % de Δ^9 -THC. De nouveaux produits sont apparus sur le marché français depuis 1998 : le « skunk » (variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas) et le « pollen » (étamines des plants mâles) contiendraient des concentrations en Δ^9 -THC encore plus élevées.

Peu de données existent dans la littérature sur les produits associés provenant du mode de culture (pesticides par exemple) ou du mode de préparation (colorants, paraffine, excréments d'animaux, huile de vidange...), dont la toxicité pourrait ne pas être négligeable.

Après inhalation, selon la manière de fumer, 15 % à 50 % du Δ^9 -THC présent dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin. Cette absorption est très rapide : une étude montre que les concentrations sanguines maximales sont obtenues en moins de dix minutes. Elles sont dépendantes de la teneur en Δ^9 -THC présente dans le produit fumé. Les produits du métabolisme du

Δ^9 -THC sont principalement le 11-hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (11-OH- Δ^9 -THC), métabolite ayant des effets pharmacologiques et le 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (métabolite acide, Δ^9 -THC-COOH), dépourvu d'effet pharmacologique.

Tableau IV : Concentration, temps d'apparition¹ et durée de détection² des cannabinoïdes dans le sang après consommation d'une cigarette de marijuana contenant 15,8 mg ou 33,8 mg de Δ^9 -THC (d'après Huestis et coll., 1992)

Composé	Concentration maximale (ng/ml)	Temps d'apparition du pic (h)	Durée de détection (h)
Δ^9 -THC	84,3 (50-129)*	0,14 (0,10-0,17)	7,3 (3-12)
	162,2 (76-267)**	0,14 (0,08-0,17)	12,5 (6-27)
11-OH- Δ^9 -THC	6,7 (3,3-10,4)	0,25 (0,15-0,38)	4,5 (0,54-12)
	7,5 (3,8-16,0)	0,20 (0,15-0,25)	11,2 (2,2-27)
Δ^9 -THC-COOH	24,5 (15-54)	2,43 (0,8-4,0)	84,0 (48-168)
	54,0 (22-101)	1,35 (0,54-2,21)	152,0 (72-168)

¹: intervalle moyen entre le début de la consommation et l'apparition d'un pic de concentration ; ²: intervalle moyen entre le début de la consommation et le moment où la concentration la plus faible du composé est détectée (> 0,5 ng/ml) ; * : cigarette contenant 13,8 mg (1,75 %) de Δ^9 -THC ; ** : cigarette contenant 33,8 mg (3,55 %) de Δ^9 -THC.

Très lipophile, le Δ^9 -THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, principalement le cerveau. Cette fixation tissulaire est responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines. Cette forte lipophilie, ainsi que l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs pouvant persister jusqu'à 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation.

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable et dépend de nombreux paramètres : dose, consommation régulière ou isolée, adiposité du sujet... L'élimination du Δ^9 -THC et de ses métabolites se fait par différentes voies : digestive, rénale et sudorale. La demi-vie (durée requise pour éliminer la moitié de la dose présente dans l'organisme) du Δ^9 -THC est d'environ huit à dix jours chez un adulte ne souffrant pas d'insuffisance hépatique. L'élimination, plus lente que pour les autres substances psychoactives, entraîne une accumulation de Δ^9 -THC notamment au niveau du cerveau lorsque le consommateur use avec régularité de cannabis.

Du fait de sa forte lipophilie, le Δ^9 -THC passe dans le lait maternel et à travers le placenta. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles observées chez la mère.

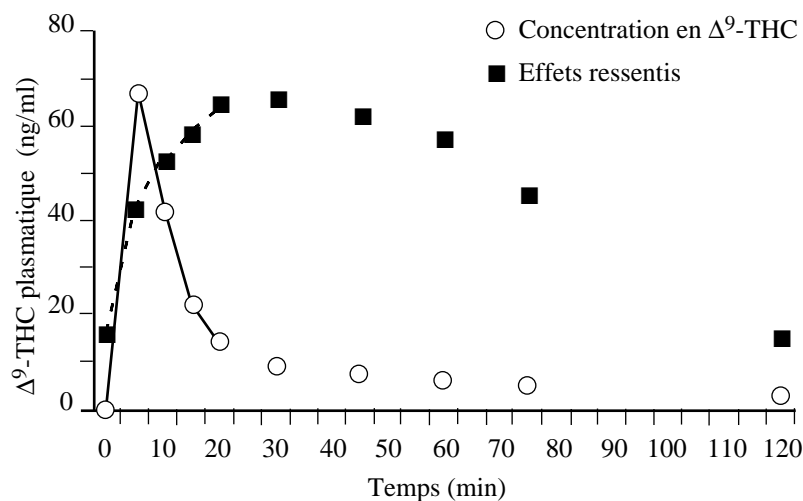


Figure 3 : Concentrations en Δ^9 -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'une cigarette contenant 9 mg de Δ^9 -THC (d'après Harder et coll., 1997)

Le Δ^9 -THC et ses métabolites peuvent être dosés dans les urines et le sang

En ce qui concerne la mise en évidence d'un usage de cannabis, il y a lieu de distinguer les méthodes de dépistage, utilisées dans un but d'orientation, et les méthodes de confirmation et de dosage. Le dépistage peut être effectué par des méthodes immunochimiques, soit à l'aide d'automates, soit en utilisant des tests rapides qui permettent d'obtenir un résultat en quelques minutes. Pour des raisons de sensibilité et de spécificité, ces méthodes immunochimiques sont, à ce jour, exclusivement réservées à l'urine et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour d'autres milieux biologiques tels que le sang. Du fait de la possibilité de résultats faussement positifs (dus à des réactivités croisées avec d'autres substances), tout résultat positif obtenu par méthode immunochimique doit obligatoirement être confirmé par une méthode séparative spécifique.

Pour les urines, de nombreux tests de dépistage sont commercialisés, certains d'entre eux présentant une assez bonne fiabilité en termes de spécificité et de sensibilité. Le Δ^9 -THC-COOH (inactif) est le métabolite majoritairement retrouvé dans les urines. Un seuil de détection positive est aujourd'hui fixé à 50 ng/ml. L'urine permet de mettre en évidence une consommation de cannabis, sans préjuger du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui du recueil d'urine.

La salive pourrait constituer un bon milieu de dépistage, facilement accessible et dans lequel la présence de Δ^9 -THC reflète une consommation récente (non

délectable 2 à 10 heures après). Le passage des cannabinoïdes du flux sanguin vers la salive est très faible ; la présence de Δ^9 -THC y est essentiellement due au phénomène de séquestration buccodentaire lors de l'inhalation. Bien que ce milieu soit potentiellement intéressant et notamment dans un but de dépistage de masse, il n'existe à ce jour aucun dispositif commercial adapté à ce milieu biologique.

La sueur constitue un très mauvais milieu d'investigation, exposé à une contamination par l'environnement et dans lequel la présence de Δ^9 -THC ne reflète pas un usage récent. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun dispositif commercial fiable adapté au dépistage du Δ^9 -THC dans la sueur.

La confirmation de la consommation fait appel à des méthodes séparatives, chromatographiques. Actuellement, la méthodologie de référence est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CPG-SM). Le sang est unanimement considéré comme étant le seul milieu biologique adapté à des fins de confirmation. En effet, seul le sang analysé par CPG-SM permet de différencier principes actifs et métabolites inactifs, et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative. Il permet en outre d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. C'est pourquoi l'analyse du sang par CPG-SM est la seule méthodologie acceptable dans tout contexte médico-légal (incluant les accidents de la voie publique).

Les cheveux reflètent des expositions répétées et permettent, à ce titre, d'établir un calendrier d'exposition. Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois ; l'analyse de segments permet ainsi de caractériser le profil de consommation et de suivre son évolution. Le Δ^9 -THC est l'analyte majoritaire retrouvé dans les cheveux. Seule une très faible quantité de Δ^9 -THC-COOH (< 1 %) est présente. L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux permet de mettre en évidence les consommateurs chroniques et d'établir un niveau (faible, moyen, important) de consommation, ce qui n'est pas possible par l'analyse urinaire. L'abstinence est ainsi mieux appréhendée par cette approche que par un suivi dans les urines. L'analyse des cheveux présente donc de nombreux avantages en médecine légale, en médecine du travail, en médecine du trafic et dans la lutte contre le dopage.

Peu de données existent concernant la corrélation effets-concentrations sanguines, notamment dans le cas de faibles concentrations en principes actifs. De fait, si les données de la littérature permettent d'attribuer des effets pharmacologiques (mydriase, conjonctives injectées, troubles comportementaux) à des concentrations sanguines de Δ^9 -THC significatives (plusieurs ng/ml), l'interprétation des résultats devient très difficile lorsque cette concentration est voisine ou inférieure à 1 ng/ml. Pour aider à cette interprétation des résultats, une étude a proposé une formule combinant les concentrations en Δ^9 -THC, 11-OH- Δ^9 -THC et Δ^9 -THC-COOH qui conduit à

Tableau V : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques pour la mise en évidence d'une consommation de cannabis

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

CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; THC : Δ^9 -THC.

l'établissement du « *Cannabis influence factor* » pour lequel une valeur supérieure à 10 traduirait la présence d'effets pharmacologiques. Cependant, cette étude réalisée en 1996 n'a depuis jamais été validée par d'autres auteurs.

La question de la dangerosité routière de la consommation de cannabis est posée

Des études menées essentiellement aux États-Unis, en Europe et en Australie ont tenté de cerner la nature et l'ampleur réelle du problème que pose l'usage des substances psychoactives, y compris de cannabis, lors de la conduite automobile. Elles ont utilisé tantôt l'approche épidémiologique, tantôt l'approche expérimentale (simulateurs, tests psychomoteurs).

Au cours des années quatre-vingt-dix, les cannabinoïdes apparaissent au premier rang des substances psychoactives illicites détectées lors d'investigations menées auprès de conducteurs impliqués ou non dans des accidents. Les fréquences de mise en évidence de cannabis dépendent des populations d'enquête ; les estimations sont largement tributaires du mode de sélection des échantillons faisant l'objet des tests (représentativité ou non) et de l'utilisation des moyens de détection du cannabis (milieu biologique, détection de Δ^9 -THC ou de ses métabolites, techniques de dosage).

Dans les enquêtes sur des sujets accidentés, ces derniers sont soumis à un prélèvement de sang ou d'urine (parfois les deux) et la consommation de

cannabis est détectée par recherche et dosage du Δ^9 -THC dans le sang ou du Δ^9 -THC-COOH dans le sang ou les urines. Une détection positive de cannabinoïdes n'a toutefois pas une signification univoque en termes de sécurité routière : la présence de Δ^9 -THC dans le sang à un certain degré atteste une consommation récente de cannabis pouvant perturber les facultés du conducteur, tandis que la présence de Δ^9 -THC-COOH dans le sang ou dans les urines révèle une consommation pouvant parfois remonter à plusieurs jours, voire plusieurs semaines, sans lien avec d'éventuels effets sur le comportement de conduite. Étant donné la chute rapide du niveau de Δ^9 -THC dans le sang, le délai entre l'accident et le prélèvement conditionne fortement le résultat : il doit être le plus court possible. Les chiffres de prévalence issus d'enquêtes différentes sont donc à interpréter au regard des choix méthodologiques. Les prévalences de détection de cannabis chez des conducteurs impliqués dans des accidents de la circulation en France varient de 6,3 % à 16 %, voire 34 % lorsqu'il s'agit de réquisitions à la demande du procureur. Ces études reflètent bien la diversité des pratiques et donc la difficile comparabilité des résultats. Au sein d'échantillons relativement représentatifs de conducteurs impliqués dans des accidents en Europe, les proportions estimées de sujets positifs au cannabis varient, de manière similaire, entre 5 % et 16 %. Les proportions retrouvées parmi les conducteurs soupçonnés de conduire sous l'influence de substances psychoactives sont, sans surprise, plus élevées ; elles dépendent avant tout de la sélection qu'opèrent les officiers de police. Enfin, dans un grand nombre d'études, une proportion substantielle de conducteurs positifs au cannabis le sont également à l'alcool (environ 50 % dans les études en France) : ce dernier apparaît donc comme un facteur de « confusion » important dans l'évaluation du risque associé au cannabis.

Il n'est pas possible, pour des raisons éthiques, de contraindre un conducteur pris dans le flot de circulation à un prélèvement sanguin ou urinaire. Les études menées en Allemagne, aux Pays-Bas ou au Québec et mettant en œuvre, à grande échelle, des méthodes alternatives de collecte d'urine ou de salive sur des sites routiers font figure d'enquêtes pilotes. Les proportions de sujets positifs au cannabis, comprises entre 1 % à 5 %, semblent inférieures à celles détectées à l'occasion d'accidents. Toutefois, ces résultats sont incertains en raison de l'importance du taux de refus et des données manquantes.

Pour étudier les effets de la consommation de cannabis sur la conduite, les chercheurs soumettent des sujets conducteurs (non-usagers ou usagers occasionnels de cannabis) à diverses batteries de tests (sensoriels, psychomoteurs ou sur simulateur) ou les observent en situation de conduite réelle. Malgré différents problèmes méthodologiques portant sur la définition du dosage, l'administration de la substance ou le plan d'expérience, les résultats montrent globalement une nette détérioration de certaines facultés sous l'influence du cannabis : temps de réaction allongé, capacité de contrôle d'une trajectoire amoindrie, mauvaise appréciation du temps et de l'espace, réponses en situation d'urgence détériorées ou inappropriées. Pourtant, l'ampleur du

phénomène semble encore inégalement appréciée par les différents auteurs, notamment en situation réelle. Certaines études aboutissent à la conclusion que les conducteurs sous influence du cannabis « compenseraient » la diminution de leurs capacités en modifiant leur comportement ; cette hypothèse reste toutefois controversée. Par ailleurs, les auteurs insistent tous sur la variabilité individuelle des effets. Les modifications comportementales négatives n'apparaissent généralement significatives que pour des doses élevées de cannabis. La prise combinée d'alcool et de cannabis, comparativement à celle de cannabis seul, conduit à des chutes de performance beaucoup plus importantes. Ce constat reste vrai en situation réelle, y compris lorsque des doses faibles ou modérées de cannabis sont associées à des doses faibles d'alcool. Concernant la validité de ces résultats expérimentaux, il reste à savoir si tous les aspects du comportement, et en particulier ceux qui sont affectés en situation réelle, sont bien décrits par les tests et les réponses que l'on mesure. Notamment, quelles sont précisément les tâches auxquelles il faut soumettre les conducteurs pour évaluer le plus fidèlement possible leurs défaillances ?

Malgré la présomption de dangerosité du cannabis sur le comportement de conduite, il est encore aujourd'hui impossible d'affirmer, faute d'études épidémiologiques fiables, l'existence d'un lien causal entre usage du cannabis et accident de la circulation. La première difficulté à laquelle sont confrontés les épidémiologistes est celle de constituer un échantillon témoin. L'autre difficulté majeure est l'absence de relation synchrone entre la présence du cannabis (sang ou urine) et ses effets sur le comportement : le niveau de Δ^9 -THC peut en effet être proche de zéro et l'effet préjudiciable perdurer, ou inversement les métabolites peuvent être détectés bien après que tout effet psychologique ou détériorant des facultés a disparu. Il est alors difficile de classer les sujets entre ceux qui sont « exposés au risque cannabis » et ceux qui ne le sont pas. Certaines équipes ont néanmoins tenté d'établir une relation cannabis-accidents en utilisant une approche fondée sur l'analyse de la responsabilité. L'indice de surreprésentation relative de responsables d'accidents parmi les consommateurs de cannabis tient lieu d'indicateur d'accroissement du risque. Cette partition entre responsables et non-responsables est elle-même sujette à caution dès lors qu'elle n'est pas strictement indépendante de la consommation de cannabis ou de variables qui lui sont corrélées (l'alcool en particulier). Contournant autant que possible ces divers biais, les publications dans cette voie confirment l'importance du risque alcool, mais échouent globalement à démontrer un effet du cannabis seul sur le risque d'être responsable d'un accident corporel ou mortel. Leurs résultats suggèrent cependant que l'association entre l'alcool et le cannabis représente un facteur de risque supérieur à celui de l'alcool seul. Ils tendent également à montrer que le risque d'être responsable augmenterait aux fortes concentrations de Δ^9 -THC.

Dans l'ensemble, les résultats des différents types d'études se rejoignent sur le fait que la dangerosité routière de l'usage de cannabis pourrait dépendre de ses modes de consommation, en quantité importante (concentrations sanguines

élevées de Δ^9 -THC) ou mélangée à celle de l'alcool. Au-delà des interrogations qui demeurent sur le rôle du cannabis comme facteur de risque d'accidents à l'échelle d'une population, d'immenses progrès ont été effectués dans le système d'observation lui-même : milieux biologiques, seuils et dispositifs adaptés à un usage routier. Les tests de salive sont à cet égard prometteurs. Ces progrès sont portés par une double volonté de connaissance et d'action dans le domaine des substances psychoactives et de la circulation au niveau européen. Si l'on retrouve une parenté entre l'action qui existe pour l'alcool et celle qui tend à se mettre en place pour les autres substances psychoactives, le substrat scientifique, dans le cas du cannabis, semble encore fragile.

La consommation de cannabis entraîne des effets immédiats ou à court terme

Les effets somatiques aigus d'une consommation de cannabis sont essentiellement dus aux effets du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).

Aucun cas de décès après intoxication aiguë isolée de cannabis n'a jamais été publié chez l'homme. La détermination initiale de doses létales chez le rat n'a été reproduite dans aucune des études les plus récentes utilisant pourtant des doses considérables de Δ^9 -THC. En revanche, une ingestion de grandes quantités de cannabis, par exemple lors d'une prise accidentelle chez l'enfant, peut entraîner des troubles de la conscience, voire un coma. Enfin, des vomissements ou une diarrhée ont parfois été rapportés lors de la consommation de fortes doses de cannabis.

Les signes somatiques aigus apparaissant après consommation de cannabis sont souvent mineurs et inconstamment ressentis. Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en Δ^9 -THC : la fréquence et le débit cardiaques augmentent habituellement, et la vasodilatation périphérique explique la survenue d'une hypotension orthostatique ou de céphalées. Les effets bronchopulmonaires sont proches de ceux du tabac : ils se traduisent par la survenue d'une toux signant une irritation bronchique. Cet effet est lié à l'action directe du Δ^9 -THC et au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés). L'action bronchodilatatrice transitoire du Δ^9 -THC n'évite pas les conséquences inflammatoires bronchiques liées à la consommation de cannabis fumé. Le Δ^9 -THC entraîne une faible dépression respiratoire qui n'a pas de conséquences cliniques démontrées. D'autres effets ont été décrits, aux niveaux oculaire (« yeux rouges » par vasodilatation et irritation conjonctivales), digestif (sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, réduction de la motricité intestinale) et urinaire (rétention vésicale d'urines). La plupart des effets somatiques aigus de la prise de cannabis sont atténués en cas de consommation chronique, en raison du développement d'une tolérance pharmacodynamique.

Les effets aigus du cannabis sur le fonctionnement cognitif et intellectuel ont été recherchés en laboratoire chez des volontaires soumis à une batterie de tests standards destinés à mesurer les facultés de mémoire, d'intelligence, d'attention, de traitement de l'information, de résolution de problèmes, d'apprentissage ou d'abstraction. Les études ont montré essentiellement des effets amnésiants à court terme (mémoire de travail) : la prise de cannabis altère la capacité des sujets à se rappeler des mots, des images, des histoires ou des sons présentés sous l'emprise du produit, aussitôt ou plusieurs minutes après cette présentation. La performance des volontaires lors des tests autres que ceux destinés à évaluer la mémoire est peu ou pas modifiée selon les études. Chez les volontaires soumis à des tests d'attention auditive avant et après la prise de cannabis, la tomographie à émission de positrons permet de mettre en évidence des modifications de flux sanguin au niveau de différentes régions du cerveau.

Les effets observés chez les consommateurs sont proches de ceux analysés en laboratoire. Pour des doses induisant somnolence, euphorie modérée et sensation de bien-être, s'associent une altération de la perception temporelle, des troubles de la mémoire à court terme et une incapacité à accomplir des tâches multiples simultanées. Lorsque la consommation est plus importante, des troubles du langage et de la coordination motrice peuvent apparaître, ainsi qu'une dysphorie ; le temps de réaction est également augmenté. À dose élevée, certaines de ces modifications cognitives peuvent durer jusqu'à 24 heures. Ces altérations fonctionnelles peuvent retentir sur l'accomplissement de tâches psychomotrices et doivent être prises en compte, en particulier par les sujets dont le travail impose un risque à la sécurité des autres. Enfin, ces troubles de la mémoire et des facultés d'apprentissage peuvent également retentir sur le travail scolaire et l'adaptation sociale. Il s'agit là de l'altération la plus problématique, car la plus fréquemment rencontrée, liée à la prise répétée de cannabis.

Des troubles psychotiques peuvent être induits par une consommation élevée de cannabis

Le concept de psychose cannabique a d'abord été affirmé à travers des études de cas, puis dans quelques études comparatives avec les troubles schizophréniques. La difficulté de ces études réside d'une part dans la coïncidence entre les âges de consommation et ceux d'apparition des troubles psychotiques, et d'autre part dans les problèmes diagnostiques entre bouffées délirantes aiguës et bouffées paranoïdes d'une schizophrénie. Par ailleurs, les travaux rapportés dans les pays de forte consommation (Inde, Afrique australe, Antilles) présentent des méthodologies souvent discutables, avec une rigueur diagnostique mal étayée. Enfin, le statut illicite du cannabis entraîne une sous-estimation de la prévalence des consommations.

Quelques observations de sujets adultes, socialement et affectivement bien insérés, permettent d'affirmer de manière indiscutable l'existence de la psychose cannabique. Ainsi, les troubles psychotiques induits par le cannabis sont reconnus dans les classifications internationales des maladies mentales (DSM-IV, CIM 10), leur apparition est concomitante de l'intoxication ou apparaît dans le mois qui suit l'arrêt de l'intoxication. Leur fréquence semble faible par rapport au nombre de sujets consommateurs (elle concerne environ 0,1 % des sujets consommateurs en Suède dans une étude). En revanche, dans certains pays à forte consommation, il s'agit de l'un des motifs d'hospitalisation psychiatrique les plus importants. Par définition, ces troubles psychotiques sont brefs, d'une évolution de huit jours à deux mois, trois mois maximum. La sémiologie de la psychose cannabique est proche de celle des bouffées délirantes aiguës, avec plus de troubles du comportement hétéroagressif liés à une désinhibition psychomotrice, et une plus grande fréquence d'hallucinations non verbales, surtout visuelles, de sentiments de « déjà vu » ou de dépersonnalisation. La personnalité prémorbide ne semble pas présenter de troubles de la série psychotique. Le début est brutal et la résolution sous chimiothérapie neuroleptique bonne ; ces tableaux sont précédés d'une ascension récente des prises de toxiques et rechutent plus facilement lors de nouvelles prises de substance.

Ces tableaux psychotiques induits doivent renvoyer à d'autres tableaux cliniques liés à la prise de cannabis, évocateurs de troubles de la série psychotique, mais moins manifestes. L'ivresse cannabique habituelle est caractérisée par une euphorie introspective : à forte dose (300 à 500 µg/kg, soit environ dix joints standards), il s'agit d'une expérience psychotique transitoire avec excitation et dissociation de la pensée, idées fixes et convictions délirantes, impulsions irrésistibles, illusions et hallucinations ; selon l'ampleur respective de ces symptômes, ces tableaux sont d'allure plutôt excitatoire, délirante ou pseudoautistique. Des syndromes amotivationnels sévères, d'allure pseudodémentielle, ont été rapportés chez de grands consommateurs, en particulier dans les pays à forte consommation. Bien que plus prononcés, ces syndromes renvoient à la démotivation des consommateurs réguliers, aux états de dépersonnalisation transitoires ou continus, ou d'angoisse atypique observés. Des hallucinoses peuvent survenir (en particulier chez les sujets polytoxico-manes traités par méthadone), non intégrées dans un délire, aiguës ou subcontinues et rapidement régressives sous neuroleptiques. Comme pour tout toxique, on peut observer des états de confusion mentale. Enfin, des tableaux de rémanence spontanée, couramment appelée *flash-back*, surviennent très rarement, dans les trois mois suivant une prise, avec reviviscence de l'expérience toxique.

La prise répétée de cannabis peut entraîner des effets à plus long terme

Les effets somatiques apparaissant après un usage chronique de cannabis peuvent être dus non seulement au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) mais également à d'autres substances contenues dans les produits fumés ou ingérés (autres constituants de la plante, produits dérivés de la combustion, produits de « coupage »).

En cas d'usage chronique, la toxicité pulmonaire, liée au mode de préparation et de consommation du cannabis (association avec le tabac mais aussi avec d'autres substances contenues dans le produit), se traduit par une réaction inflammatoire, un syndrome obstructif et une modification de la perméabilité alvéolaire. Par ailleurs, des cas isolés d'artériopathie ont été signalés, dans lesquels pourraient être impliqués le Δ^9 -THC, mais aussi d'autres constituants du cannabis et le tabagisme concomitant.

Des effets sur le système endocrinien ont également pu être observés en cas de consommation répétée : réduction modérée des concentrations sanguines de testostérone et d'hormones hypophysaires (hormones lutéinisante et folliculo-stimulante), dont les conséquences cliniques restent discutées. Dans différentes études, une consommation chronique importante de cannabis a été associée à une diminution de la production des spermatozoïdes, sans preuve clinique actuelle d'hypofertilité, ainsi qu'à une diminution de la taille de la prostate chez les hommes et à la présence de cycles anovulatoires chez les femmes, ces troubles étant réversibles à l'arrêt de la consommation.

La recherche d'effets cognitifs à long terme chez les consommateurs chroniques s'effectue à partir de tests en laboratoire après une courte période d'abstinence. L'interprétation des résultats est délicate en raison de difficultés méthodologiques d'appariement des sujets. Les travaux anciens réalisés à la Jamaïque, en Grèce, au Costa-Rica ou en Inde n'ont pas réussi à mettre en évidence de différences entre les usagers chroniques et les non-usagers. Quelques travaux plus récents ont rapporté des déficits subtils chez les grands consommateurs, détectés après une brève (24 heures) période d'abstinence et qui pourraient perdurer jusqu'à six semaines. Les effets cognitifs, lorsqu'ils sont observés chez les usagers intensifs qui ne sont pas sous l'influence du produit, concernent essentiellement la mémoire à court terme (tests de mémoire, tri de cartes). Quelques rares études utilisant des techniques spécialisées d'encéphalographie ont révélé des anomalies mineures d'amplitude de certaines ondes en réponse à des stimuli visuels ou auditifs chez des usagers chroniques de cannabis.

Différentes études, expérimentales ou menées chez des élèves, des étudiants ou des travailleurs, ont cherché à évaluer l'impact de la consommation de cannabis sur la motivation, la performance et la réussite scolaire ou professionnelle.

Les résultats de ces travaux restent actuellement contradictoires. Certaines observations cliniques ont par ailleurs décrit un syndrome amotivationnel (déficit de l'activité professionnelle ou scolaire mais également pauvreté idéatoire et indifférence affective) chez de très grands consommateurs.

Une consommation chronique de cannabis pourrait augmenter le risque de certains cancers

L'évaluation d'un effet cancérigène d'un usage régulier de cannabis doit tenir compte du mode de consommation (associé au tabac ou consommé pur sous forme de marijuana), et donc des taux de goudrons et autres produits cancérigènes contenus dans les différentes préparations inhalées. La quantité de goudrons présents dans la fumée d'une cigarette de cannabis (environ 50 mg) est plus élevée que dans une cigarette de tabac (12 mg). Dans ces goudrons, la concentration en produits cancérigènes (benzanthracène ou benzopyrène, nitrosamines, aldéhydes) est également plus élevée. Par ailleurs, les effets bronchodilatateurs du Δ^9 -THC pourraient favoriser la rétention des goudrons au niveau des voies aériennes supérieures.

Le Δ^9 -THC testé *in vitro* n'est mutagène ni dans les différentes souches testées de *Salmonella typhimurium* ni dans les cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) en l'absence de fraction métabolique hépatique. On n'observe pas non plus d'aberrations chromosomiques ni de formation de micronoyaux ; en revanche, le Δ^9 -THC induit des échanges de chromatides sœurs dans certaines conditions. Sur des cultures cellulaires, le Δ^9 -THC inhibe l'expression des gènes histones. Chez l'animal, l'administration prolongée de Δ^9 -THC (étude de la cancérogénicité à deux ans) ne met pas en évidence d'augmentation de cancers.

Les résultats de cancérogénicité sont plus convaincants lorsque les goudrons ou la fumée de cannabis sont testés : des mutations similaires à celles du tabac sont observées avec les tests sur les bactéries ; des transformations malignes apparaissent dans les cellules pulmonaires animales ou humaines après exposition *in vitro* à la fumée de cannabis ; des altérations de l'ADN et des chromosomes sont mises en évidence sur des explants pulmonaires humains. Chez les fumeurs de marijuana, des effets génotoxiques cellulaires ont été observés (mutations, altérations chromosomiques, échange de chromatides sœurs...), ainsi qu'une modification de la détection immunohistochimique de certains biomarqueurs : ainsi, l'augmentation de l'expression du récepteur à l'EGF (*Epidermal growth factor*) et du Ki-67 (marqueur de prolifération cellulaire) dans l'épithélium bronchique de ces patients est associée à une majoration du risque de cancer. De même, le gène suppresseur de tumeur p53 est muté chez certains fumeurs de tabac et de cannabis, et la protéine codée s'exprime anormalement.

Différentes études ont été menées concernant l'incidence de la consommation de cannabis fumé sur le développement de cancers pulmonaires. Les résultats d'une étude cas-témoins réalisée en Tunisie suggèrent que la consommation de cannabis est un facteur de risque de cancer bronchique. Dans cette étude, tous les patients âgés de moins de 45 ans avaient consommé du cannabis ; à l'opposé, aucun sujet fumeur de tabac exclusivement n'avait de cancer avant l'âge de 45 ans. Ces données pourraient être expliquées par une diminution du temps de développement d'un cancer bronchique lorsque la consommation de cannabis se surajoute à celle de tabac.

Des cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été publiés, depuis les années quatre-vingt, chez des fumeurs de cannabis et de tabac, mais également chez certains jeunes fumeurs exclusifs de cannabis. Dans une étude cas-témoins nord-américaine menée chez des patients porteurs d'un carcinome à cellules squameuses des VADS, la plus forte prévalence de consommation de cannabis est associée à une localisation cancéreuse au niveau du larynx ou de la langue ; cette association entre consommation de marijuana et développement d'un carcinome à cellules squameuses apparaît dose-dépendante. Dans une étude cas-témoins plus récente, la consommation de marijuana ne semble pas associée à une augmentation du risque de ce type de cancer.

La recherche des effets d'une exposition *in utero* sur l'enfant à naître devrait être plus rigoureuse

Des études cliniques et épidémiologiques ont évalué les effets de la consommation pendant la gestation du cannabis sur la descendance de l'homme et de l'animal.

Les travaux menés chez les enfants nés de mères consommatrices occasionnelles ne montrent pas de différence significative, par rapport à un groupe témoin, sur le poids, la taille, le périmètre crânien et l'âge gestationnel.

Les études effectuées chez les enfants nés de mères ayant eu pendant leur grossesse une consommation régulière et importante montrent que celle-ci est associée à une réduction de la croissance fœtale. La diminution du poids de l'enfant est estimée entre 80 g et 105 g mais reste inférieure à celle engendrée par la consommation de tabac. La diminution de l'âge gestationnel est estimée à 0,8 semaine.

Dans les études prospectives ou rétrospectives ayant recherché les malformations, la fréquence des anomalies physiques mineures chez les enfants nés de mères consommatrices régulières n'est pas plus importante que celle attendue chez les enfants nés de mères non consommatrices.

Des anomalies du comportement ont été observées, dans quelques études, chez les nouveau-nés de mères consommatrices régulières de cannabis : augmentation des tremblements, atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, diminution de la puissance des pleurs, altération du sommeil, augmentation de l'impulsivité. Ces signes régressent en général au 30^e jour. Cependant, une étude rapporte la persistance de l'atténuation de la réponse visuelle chez des enfants de 4 ans exposés en période prénatale, cette anomalie disparaissant à l'âge de 5 ou 6 ans. Dans ce même travail, aucune diminution des performances mentales, motrices ou de langage n'a été retrouvée chez des enfants de 1 et 2 ans. Deux études prospectives récentes concluent à une relation significative entre certains troubles du comportement (perturbations de certaines fonctions exécutives) vers l'âge de 10 ans et l'exposition prénatale au cannabis ; toutefois, l'environnement postnatal pourrait jouer un rôle important dans la persistance de ces anomalies du comportement.

Il faut noter que la plupart des études épidémiologiques publiées sont caractérisées par la pauvreté ou l'absence d'informations sur l'amplitude, la durée, le temps d'exposition hebdomadaire de la consommation, la confirmation analytique, et par le choix des sujets dans des milieux socioéconomiques défavorisés, conditions environnementales postnatales pouvant influencer l'estimation des effets.

En ce qui concerne le développement de cancer chez l'enfant exposé *via* la consommation maternelle, une étude cas-témoins rapporte une augmentation du risque de leucémie aiguë non lymphoblastique chez des enfants exposés en période pré- ou postnatale. Toutefois, le tabagisme paternel ou maternel n'était pas pris en compte dans cette étude, alors qu'il est un facteur de risque de leucémie chez l'enfant. Deux autres études cas-témoins ont exploré les relations entre une consommation maternelle de cannabis et les risques de cancer chez l'enfant à naître. L'une rapporte un accroissement du risque d'astrocytome chez des enfants dont la mère consommait du cannabis au moment de la conception ou pendant la grossesse, avec toutefois des résultats à la limite de la significativité statistique. L'autre travail montre une augmentation du risque de rhabdomyosarcome chez des enfants dont les parents étaient usagers de cannabis dans l'année précédant la naissance de leur enfant ; il existe toutefois dans cette étude une forte corrélation entre les consommations de cannabis et de cocaïne, ce qui ne permet pas de déterminer une éventuelle indépendance des effets de ces deux substances psychoactives sur le risque de cancer chez l'enfant.

Les résultats des études animales manquent de cohérence quant aux effets associés à l'exposition prénatale des rongeurs et des primates à des doses massives d'extraits de cannabis. Une étude décrit une embryotoxicité mais pas de tératogénicité chez les souris. Des observations contradictoires ont été rapportées chez le rat : des anomalies des membres, des doigts et de la fermeture du tube neural, trouvées chez 57 % des rats exposés dans une étude, n'ont

jamais pu être reproduites. Une diminution du poids du fœtus et une immaturité du squelette ont été mises en évidence chez le lapin. Des altérations du comportement (portant sur l'intégration sociale et le comportement sexuel) ont été observées chez le rat, en particulier chez le mâle. Les études animales avec le Δ^9 -THC lui-même sont tout aussi contradictoires. Dans de nombreuses études, aucun effet tératogène n'a été noté chez la souris, le rat, le hamster ou le chimpanzé. Toutefois, l'administration orale (mais pas sous-cutanée ou intraveineuse) de Δ^9 -THC à 200 mg/kg à J8, J9, J10 produit une augmentation des malformations, en particulier de type hernie ombilicale, pied bot ou fente palatine. Cette dernière malformation est retrouvée dans une autre étude chez 50 % des souris exposées au Δ^9 -THC *in utero*. Enfin, chez des singes rhésus, des injections de Δ^9 -THC à la dose de 2,5 mg/kg/j à différents stades de la gestation ont entraîné des avortements dans les jours suivants. Il faut souligner que les doses utilisées chez l'animal sont très largement supérieures aux consommations décrites chez l'homme.

Le Δ^9 -THC induit des réponses comportementales bien définies chez l'animal

L'administration de Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et d'autres agonistes cannabinoïdes produit chez le rongeur des réponses comportementales bien définies : antinociception (inhibition de la douleur induite par un stimulus), hypothermie, hypolocomotion et catalepsie. Des études pharmacologiques, réalisées avec des souris *knock out* porteuses d'une délétion du gène codant pour CB1, l'un des récepteurs aux cannabinoïdes, ont montré que les récepteurs CB1 sont responsables de ces réponses. Celles-ci sont toutefois obtenues après administration de doses élevées d'agonistes. Les effets moteurs du Δ^9 -THC et des composés agonistes cannabinoïdes ont permis de montrer le rôle spécifique joué par les cannabinoïdes endogènes dans les structures cérébrales responsables de la motricité.

L'administration de cannabinoïdes a des effets importants sur la mémoire dans diverses espèces animales. Les agonistes diminuent l'acquisition d'un apprentissage ainsi que la mémoire de travail (comparable à la mémoire à court terme). Cependant, ils n'ont pas d'effet sur la mémoire de référence, proche de la mémoire à long terme. Les récepteurs CB1 situés dans l'hippocampe sont impliqués d'une façon sélective dans cette réponse. La plupart des études montrent que les modifications induites au niveau de la mémoire sont réversibles. Des altérations à plus long terme de la mémoire ont cependant pu être observées, mais après administration de doses extrêmes de cannabinoïdes et dans certains modèles demandant la réalisation de tâches complexes. Les cannabinoïdes sont également capables d'augmenter les sommeils lent et paradoxal par l'intermédiaire d'un lipide impliqué dans l'induction du sommeil, l'oléamide. Des travaux réalisés dans des modèles rongeurs d'anxiété

montrent que les effets des cannabinoïdes sur l'anxiété sont biphasiques, anxiolytiques à faible dose et anxiogéniques au-delà. De même, on peut observer une augmentation de l'agressivité après administration de doses élevées de Δ^9 -THC, et une diminution à faibles doses.

Le Δ^9 -THC et tous les agonistes cannabinoïdes ont des effets antinociceptifs, observés dans plusieurs modèles comportementaux de nociception (thermique, mécanique, chimique ou neuropathique). Des études électrophysiologiques ont largement confirmé ces effets. Ceux-ci sont indépendants des autres réponses comportementales des cannabinoïdes ; des mécanismes supraspinaux, spinaux et périphériques semblent participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes. Au niveau supraspinal, la substance grise périaqueducale et la médulla rostrale ventromédiale jouent un rôle important. Ces deux structures font partie du système inhibiteur descendant responsable du contrôle endogène de la douleur et participent également à l'analgésie induite par les opioïdes. La moelle épinière joue aussi un rôle important dans la réponse antinociceptive des cannabinoïdes. Les récepteurs CB1 sont impliqués d'une façon sélective dans les mécanismes spinaux et supraspinaux responsables des réponses antinociceptives des cannabinoïdes. Au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 pourraient jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la douleur : une libération des différents cannabinoïdes endogènes a ainsi pu être observée lors d'une douleur d'origine inflammatoire. Cependant, le rôle des récepteurs cannabinoïdes périphériques dans le contrôle de la douleur a récemment été contesté. Le mécanisme d'action antinociceptive des cannabinoïdes implique, au moins en partie, une voie de signalisation intracellulaire indépendante de l'adénylate cyclase : ils diminueraient la libération de neurotransmetteurs responsables de la transmission de la douleur, tels que la substance P ou le *calcitonin-gene related peptide*. Le mécanisme de l'action antinociceptive des cannabinoïdes endogènes pourrait être différent de celui des cannabinoïdes exogènes. Les mécanismes impliqués dans les réponses antinociceptives des cannabinoïdes et des opioïdes sont globalement indépendants, même si des interactions entre ces deux systèmes ont été décrites.

Le Δ^9 -THC induit chez l'animal une tolérance et des effets subjectifs

La plupart des effets observés chez l'animal ont été obtenus pour des doses de cannabinoïdes considérablement supérieures aux quantités consommées par l'homme, même en cas de consommation chronique importante. Ainsi, la quantité de Δ^9 -THC incorporée par un individu de 70 kg fumant une cigarette de cannabis contenant 15 mg de Δ^9 -THC s'élèverait selon certains auteurs à environ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$; en comparaison, certaines études expérimentales

utilisent des doses par injections au moins quotidiennes de l'ordre de 10 à 20 mg/kg.

La recherche d'une tolérance a été effectuée chez l'animal lors de l'administration répétée de différents agonistes cannabinoïdes : une tolérance est observée pour toutes les réponses pharmacologiques (antinociception, hypolocomotion, hypothermie, catalepsie, effets sur le poids corporel et la motilité gastro-intestinale, réponses cardiovasculaires). L'instauration de la tolérance est dans l'ensemble extrêmement rapide : dès la deuxième administration, un agoniste cannabinoïde induit déjà une réponse pharmacologique très inférieure à celle induite par la première. La tolérance semble être plutôt d'origine pharmacodynamique : une diminution des récepteurs CB1 dans certaines structures cérébrales ou une désensibilisation de ces récepteurs ont été retrouvées dans différentes études. Les différents agonistes cannabinoïdes exogènes présentent une tolérance croisée, qui n'est pas observée pour tous les effets dans le cas de l'anandamide, cette dernière observation suggérant la participation d'un mécanisme différent dans l'instauration de la tolérance à l'anandamide. La tolérance engendrée par l'administration chronique de Δ^9 -THC disparaît 7 à 11 jours après l'arrêt du traitement. Il est toutefois nécessaire de noter que les doses d'agonistes cannabinoïdes utilisées pour engendrer une tolérance chez l'animal sont massives, très supérieures aux doses consommées par l'homme.

Le potentiel addictif des cannabinoïdes, comme de toute autre substance psychoactive, est exploré chez l'animal par l'étude de leurs capacités à induire une dépendance physique et des effets discriminatifs, et surtout par la recherche de leurs propriétés renforçantes.

Tableau VI : Évaluation du potentiel addictif d'une substance psychoactive

Propriétés	Observations
Induction d'une dépendance physique	Existence ou non d'un syndrome de sevrage
Induction d'effets subjectifs spécifiques	Études de discrimination : reconnaissance ou non par l'animal des effets subjectifs et spécifiques d'un produit
Propriétés renforçantes	<p>Mesure directe Autoadministration : administration ou non du produit par l'animal lui-même</p> <p>Mesure indirectes Conditionnement spatial (préférence de place conditionnée) : recherche ou évitement par l'animal du lieu où la substance a été administrée Autostimulation : stimulation ou non par l'animal des structures cérébrales appartenant au système de récompense</p>

Des signes somatiques de sevrage spontané ne sont en général pas observés après cessation de l'administration de Δ^9 -THC. Cependant, un antagoniste 355

des récepteurs CB1 est capable de déclencher un syndrome de sevrage physique chez des animaux ayant reçu un traitement chronique de doses élevées de Δ^9 -THC. Ce sevrage est caractérisé par la présence de signes somatiques associés à des problèmes de coordination motrice et par l'absence de signes végétatifs chez le rongeur. Les récepteurs CB1 sont responsables de cet état de dépendance. Les doses de Δ^9 -THC nécessaires pour induire cet état de dépendance physique sont de nouveau extrêmement élevées, non comparables aux doses consommées par l'homme. Des interactions entre la dépendance aux cannabinoïdes et aux opioïdes ont été décrites. Ainsi, les antagonistes opioïdes sont capables de déclencher un syndrome de sevrage chez des animaux dépendants aux cannabinoïdes ; inversement, les antagonistes cannabinoïdes peuvent provoquer un syndrome de sevrage chez des animaux morphinodépendants. Par ailleurs, les agonistes cannabinoïdes diminuent la sévérité du syndrome de sevrage aux opiacés. Les structures cérébrales impliquées dans ces phénomènes semblent toutefois être différentes.

Les études de discrimination ont révélé que les agonistes cannabinoïdes induisent des effets subjectifs, reliés d'une façon sélective à l'activation des récepteurs CB1. Les études expérimentales ne parviennent cependant pas à identifier le caractère agréable ou non de cette sensation. Le stimulus discriminatif induit est assez spécifique des cannabinoïdes. En revanche, une discrimination croisée existe entre les différents agonistes.

L'administration à l'animal d'agonistes cannabinoïdes induit la plupart du temps des effets aversifs dans le test de conditionnement spatial. Ces effets ne sont pas observés après administration d'anandamide, un cannabinoïde endogène. Des conditions particulières d'administration du Δ^9 -THC, tentant de minimiser les conséquences de ses propriétés pharmacocinétiques ou évitant les effets aversifs de la première exposition au produit, ont permis d'observer une préférence de place conditionnée chez le rat. Les propriétés renforçantes des cannabinoïdes ont également été observées dans le test d'autostimulation intracranienne à des doses similaires à celles utilisées pour induire une préférence de place conditionnée.

Le Δ^9 -THC n'est autoadministré chez l'animal naïf dans aucune espèce. Les propriétés pharmacocinétiques du Δ^9 -THC semblent jouer un rôle important dans cette observation, puisque l'autoadministration d'un agoniste cannabinoïde ayant une demi-vie plus courte que le Δ^9 -THC a été observée chez la souris. Le Δ^9 -THC est autoadministré chez des singes ayant appris un comportement d'autoadministration avec de la cocaïne : ces résultats ont été obtenus avec des doses de Δ^9 -THC comparables à celles consommées par l'homme (de l'ordre de 2 à 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour chaque injection chez le singe, moins de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour chaque bouffée d'une cigarette de cannabis contenant 15 mg de Δ^9 -THC) ; il faut toutefois noter que le comportement et l'état fonctionnel même du système de récompense de ces animaux sont susceptibles d'être modifiés, en comparaison d'animaux naïfs.

Des études biochimiques ont montré que les cannabinoïdes sont capables d'augmenter la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens, ce qui est associé aux éventuels effets renforçants d'une substance psychoactive. Les cannabinoïdes sont également capables d'augmenter l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques appartenant au système de récompense, qui a été proposé comme substrat neurobiologique commun responsable des effets renforçants de différentes substances psychoactives.

Dans l'ensemble, les études chez l'animal montrent donc que les cannabinoïdes induisent des effets subjectifs. Une tolérance et une dépendance physique au Δ^9 -THC peuvent être induites, à condition d'utiliser des doses massives de produit. En ce qui concerne les propriétés renforçantes des cannabinoïdes, des effets aversifs sont en général enregistrés dans le test de conditionnement spatial ; par ailleurs, les études d'autoadministration, seules à pouvoir évaluer directement le potentiel addictif d'une substance, révèlent que le Δ^9 -THC n'est autoadministré chez l'animal naïf dans aucune espèce.

Le Δ^9 -THC agit par l'intermédiaire du système cannabinoïde endogène

Les effets pharmacologiques des cannabinoïdes passent par un système cannabinoïde endogène composé de substances neurochimiques (ligands endogènes) et de récepteurs spécifiques. À l'état naturel, deux types de récepteurs ont été caractérisés : CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau de rat et CB2, isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60, et présentant 44 % d'homologie avec CB1. Le récepteur CB1 est principalement exprimé dans le système nerveux central et périphérique, aussi bien dans les neurones que dans les cellules gliales. On trouve également ce récepteur dans des tissus périphériques tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, les cellules endothéliales et les cellules de la rétine, mais le niveau d'expression y est beaucoup plus faible. Le récepteur CB2, en revanche, est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire, bien que son messager soit détectable dans d'autres tissus. Les distributions de CB1 et de CB2 indiquent que ces récepteurs sont respectivement impliqués dans les effets centraux et immunomodulateurs des cannabinoïdes.

Les ligands cannabinoïdes peuvent, quant à eux, être classés en plusieurs groupes :

- ligands exogènes naturels : tous les cannabinoïdes produits par la plante *Cannabis sativa indica* ; on en compte plus de soixante, dont le plus abondant est le Δ^9 -THC ;
- ligands endogènes : les principaux endocannabinoïdes caractérisés sont l'anandamide (arachidonoyléthanolamide, AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) ;

- ligands exogènes synthétiques : certains ont été obtenus par modification chimique du Δ^9 -THC. D'autres, très différents, peuvent être beaucoup plus actifs et plus sélectifs que le Δ^9 -THC. Dans cette classe, on trouve aussi des antagonistes cannabinoïdes.

L'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol sont les seuls ligands endogènes connus pour se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du Δ^9 -THC. L'anandamide possède des caractéristiques qui en font un neurotransmetteur à part entière. Dans le cerveau, les plus hauts niveaux d'anandamide correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet et le cortex. Cependant, l'anandamide n'est qu'un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes identifiés, de forts arguments laissant supposer l'existence d'un récepteur propre.

La majorité des effets biologiques décrits pour les cannabinoïdes s'effectuent grâce à un couplage des récepteurs à la protéine G de type Gi ou Go ($G_{i/o}$). L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit essentiellement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaire : inhibition de l'adénylate cyclase, activation de la voie des protéines kinases (MAP kinases) et action sur la perméabilité de différents canaux ioniques.

La signalisation inhibitrice entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase, puis une diminution de la production d'AMPc (l'un des principaux seconds messagers intracellulaires) et donc une inhibition de la protéine kinase A. Cette voie de signalisation est activée *via* le récepteur CB1 essentiellement au niveau des cellules nerveuses. Les récepteurs CB1 et CB2 activent également d'autres systèmes de signalisation tels que ERK1/2 (*extracellular signal-related protein kinase*) et JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), la protéine kinase Akt et le facteur de transcription NFkB (*nuclear factor kappa B*). On note également une augmentation de la production de médiateurs tels que les céramides. L'ensemble de ces voies de transduction est impliqué dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire.

Les récepteurs sont couplés, par l'intermédiaire des protéines G de type $G_{i/o}$, à des canaux ioniques. L'activation du récepteur CB1 entraîne, d'une manière indépendante de l'inhibition de l'adénylate cyclase, une inhibition des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P. Ces canaux calciques sont impliqués dans le contrôle de la libération de différents neurotransmetteurs. Toujours à travers un couplage de type $G_{i/o}$, l'activation des récepteurs CB1 entraîne une modification de l'activité des canaux potassiques de la rectification entrante. L'action sur les canaux ioniques se traduit globalement par une réduction de la libération des neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses, conduisant donc à une inhibition de l'excitabilité neuronale.

L'anandamide reproduit globalement les effets du Δ^9 -THC mais possède également des effets propres. Ainsi, elle provoque au niveau des astrocytes (cellules ayant un rôle de soutien, d'approvisionnement et de modulation de la

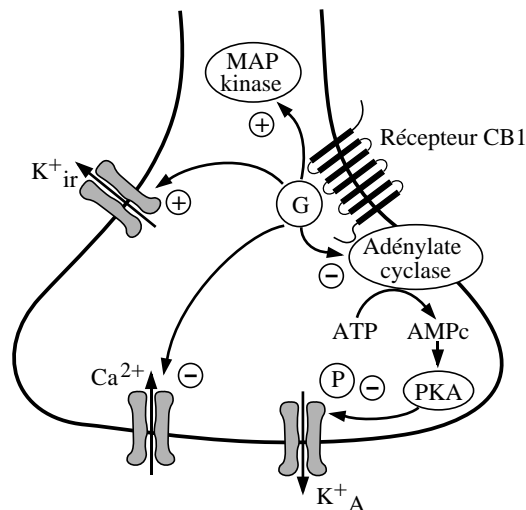


Figure 4 : Signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes (d'après Ameri, 1999)

La baisse de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire s'accompagne d'une diminution de la libération de neurotransmetteurs ; parallèlement, l'augmentation de la concentration en K^+ intracellulaire s'accompagne d'une diminution de l'excitabilité cellulaire ou de la transmission d'un potentiel d'action

ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PKA : protéine kinase A ; G : protéine G ; P : groupement phosphate ; MAP : *mitogen-activated protein* ; K^+_{A} : canaux potassiques sensibles au potentiel de type A ; K^+_{IR} : canaux potassiques rectifiés entrants

neurotransmission) une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires et de la propagation des signaux calciques intercellulaires, ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires.

Les effets comportementaux des cannabinoïdes sont bien corrélés à la distribution des récepteurs au niveau du système nerveux central

Les récepteurs CB1 sont présents de manière hétérogène dans le système nerveux central ; leur distribution est corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. Ainsi, les densités de récepteurs CB1 les plus hautes sont observées au niveau des noyaux de la base (substance noire reticulata et compacta, globus pallidum, noyaux entéropédonculaires, et caudé-putamen) et de la couche moléculaire du cervelet. La forte expression des récepteurs CB1 dans ces structures est en parfait accord avec les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur les performances motrices et la coordination. Ce même

niveau d'expression dans les couches I et IV du cortex et dans l'hippocampe, où ils modulent des formes élémentaires d'apprentissage synaptique (potentialisation à long terme, par exemple), peut expliquer les effets délétères réversibles des cannabinoïdes sur les fonctions cognitives.

La faible expression des récepteurs cannabinoïdes au niveau du tronc cérébral, où sont localisés les centres du contrôle cardiovasculaire et respiratoire, expliquerait la faible toxicité aiguë des cannabinoïdes et l'absence de cas rapportés d'intoxication mortelle chez l'homme. L'effet des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 du système thalamocortical et de la moelle épinière participe aux perturbations sensorielles et à leur action antinociceptive. L'activation des récepteurs CB1 présents dans les structures contrôlant la transmission nociceptive, telles que l'aire périaqueducule grise et la corne dorsale de la moelle épinière, ainsi qu'au niveau des terminaisons périphériques elles-mêmes (où l'on observe également la présence de récepteurs CB2), concourent aux importants effets antinociceptifs des cannabinoïdes. Les récepteurs CB1 de l'hypothalamus jouent sans doute également un rôle dans la légèreté hypothermie induite par les cannabinoïdes.

Tableau VII : Principales localisations des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés

Structures	Localisation	Conséquences physiologiques
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs
Hippocampe	++	Effets cognitifs (mémoire à court terme) ; action antiépileptique
Thalamus/hypothalamus	++	Effets endocriniens et antinociceptifs
Aire périaqueducule grise	+	Effets antinociceptifs
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)
Tronc cérébral	-	Pas de mortalité aiguë

++ : abondante ; + : intermédiaire ; - : faible ou nulle

Concernant les structures cérébrales appartenant au système endogène de la récompense, impliqué entre autres dans le renforcement de certains types de comportements (comportement sexuel, prise de nourriture, recherche de sensation et consommation de substances psychoactives), on peut observer une densité de CB1 moyenne au niveau du noyau accumbens, nulle au niveau des cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et élevée dans le cortex préfrontal et dans les fibres d'origine corticale se projetant vers le noyau accumbens ; ces dernières données suggèrent la présence de récepteurs CB1 sur les terminaisons afférentes à ces structures. Au sein de l'axe corticomésolimbique, les cannabinoïdes stimulent l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale : on observe par conséquent une élévation des taux de dopamine au niveau du noyau accumbens. Cette action au niveau

du système mésolimbique participe vraisemblablement aux effets renforçants des cannabinoïdes.

Les récepteurs CB1 sont exprimés de manière notable dans le bulbe olfactif, l'amygdale, les cortex pyriformes et les terminaisons périphériques, expliquant les effets sympathico-inhibiteurs des cannabinoïdes. Enfin, l'activation des récepteurs CB1 présents dans l'axe hypothalamo-hypophysaire diminue les taux circulants de prolactine, LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante), responsables de la synthèse des hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone), et augmente la sécrétion d'ACTH (corticotrophine) et le taux plasmatique de corticoïdes.

De manière générale, les récepteurs CB1 sont exprimés par tous les types de neurones. Bien qu'il semble exister une forte expression de récepteurs CB1 dans les neurones GABAergiques (inhibiteurs), les neurones glutamatergiques, cholinergiques, peptidergiques et catécholaminergiques (excitateurs) portent également des récepteurs aux cannabinoïdes. L'activation par les cannabinoïdes des récepteurs CB1 provoque une profonde diminution de la libération de neurotransmetteurs par le neurone portant les récepteurs CB1 (« cible primaire »). Cependant, en raison de l'existence d'effets de circuit (notamment de la désinhibition), les cannabinoïdes peuvent *in fine* provoquer une excitation de certains neurones, par exemple dopaminergiques, qui constituent alors une « cible secondaire ».

Des mécanismes d'action des cannabinoïdes peuvent être proposés au niveau des différents tissus cibles

Les études chez l'animal ont montré que les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés dans l'embryon aux stades pré- et postimplantatoire ainsi que dans le placenta. Au niveau de la paroi utérine, les taux d'anandamide sont inversement proportionnels à la réceptivité utérine pour l'implantation de l'embryon. Il existe trois phases spatiotemporelles concernant l'implantation de l'embryon : pré-réceptive (taux d'anandamide très élevés), réceptive (taux bas) et non réceptive (taux très élevés). Il apparaît donc que les cannabinoïdes déterminent la fenêtre d'implantation de l'embryon en synchronisant la différenciation du blastocyte avec la préparation de l'utérus au stade d'implantation. De plus, de fortes concentrations d'anandamide empêchent la migration du blastocyte en dehors des sites appropriés. Les effets des cannabinoïdes sur l'embryogenèse varient selon le stade : au stade 2 cellules, une exposition de l'œuf aux cannabinoïdes (même à de faibles doses) perturbe le développement du blastocyte ; au stade blastocyte, une exposition à ces mêmes faibles doses favorise la différenciation et la croissance du trophoblaste ; au stade d'implantation de l'embryon, de très fortes doses de cannabinoïdes peuvent compromettre cette étape. Cependant, l'utérus possède des systèmes de neutralisation du Δ^9 -THC (transformation du Δ^9 -THC en un stéréoisomère inactif par le

cytochrome P450) pour des doses faibles ; après exposition périnatale au Δ^9 -THC, on ne détecte pas au niveau du cerveau adulte de la souris de changements significatifs de la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs, ni des niveaux d'expression de l'ARNm du récepteur CB1.

L'exploration visuelle chez l'homme a montré que le Δ^9 -THC induit une augmentation de la photosensibilité, un déficit dans le choix de la réponse lors de stimuli visuels très courts (< 100 ms), mais n'induit aucune distorsion pour la détection de stimuli plus longs (> 100 ms) et n'affecte pas la détection de changement des phases lumière-obscurité. Le récepteur CB1, à l'inverse de CB2, est exprimé au niveau du système visuel, aussi bien dans la rétine (cellules en bâtonnet, cellules amacrines, cellules horizontales) que dans l'œil antérieur (cornée, iris, corps cilié). La synthèse d'anandamide est environ deux fois plus importante dans la rétine que dans le reste du cerveau. Les cannabinoïdes entraînent une diminution de la pression intraoculaire, or l'augmentation de cette dernière est la principale cause de glaucome chez l'homme. Le mécanisme reste hypothétique, mais pourrait impliquer une réduction de la formation d'humeur aqueuse ainsi que l'augmentation de la sortie de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure de l'œil (d'où une utilisation des cannabinoïdes en thérapie pour le traitement des glaucomes).

Les effets cardiovasculaires du Δ^9 -THC sont décrits depuis fort longtemps. Il induit une bradycardie et une hypotension chez l'animal et une tachycardie chez l'homme. Ces effets passent par les récepteurs CB1 exprimés dans les systèmes nerveux central et périphérique (axe sympathique). Dans le cas de l'hypotension, l'effet des cannabinoïdes peut également être direct, puisque les cellules endothéliales vasculaires expriment le récepteur CB1 mais probablement aussi d'autres récepteurs spécifiques de l'anandamide.

Les résultats obtenus avec le modèle de constriction bronchique chez l'animal (modèle de l'asthme chez le rongeur) peuvent être corrélés avec les observations effectuées chez l'homme. Le Δ^9 -THC exogène ou l'anandamide libéré localement induisent un effet dépendant de l'état de contractilité du muscle bronchique : dans le cas où le muscle est déjà contracté à la suite d'une irritation, les ligands cannabinoïdes entraînent une inhibition de cette contraction, et donc une dilatation. Inversement, quand le muscle est relaxé, ces ligands cannabinoïdes induiraient une constriction se traduisant par une augmentation des bronchospasmes, qui sont également observés chez certains patients asthmatiques utilisant du cannabis.

La plupart des études chez l'animal montrent que le Δ^9 -THC à doses très élevées exerce un effet immunosuppresseur : inhibition de la fonction des macrophages, des lymphocytes, de la résistance aux agents infectieux et de la production de cytokines. Chez l'homme, aucune étude ne montre clairement un effet immunomodulateur des cannabinoïdes. L'utilisation d'outils comme les antagonistes sélectifs et les souris transgéniques chez lesquelles les gènes CB1 ou CB2 ont été inactivés a permis de préciser que les cannabinoïdes peuvent agir comme suppresseurs ou stimulants de la réponse immunitaire et

inflammatoire selon le type d'agent infectieux impliqué et de cellule immunitaire considérée.

L'effet des cannabinoïdes sur la croissance ou la viabilité cellulaire est très contrasté. *In vitro*, les cannabinoïdes peuvent induire soit une prolifération soit un arrêt de la croissance et le déclenchement de la mort cellulaire programmée (apoptose). Ces effets dépendent du type de cellule, de la concentration et du type de ligand cannabinoïde utilisé mais également du temps de traitement. Chez l'animal, le Δ^9 -THC peut avoir un effet proapoptotique, antitumoral direct sur des cellules de gliome ; à l'opposé, il a été montré qu'il peut également favoriser la croissance tumorale (surtout des tumeurs n'exprimant pas de récepteur cannabinoïde) en raison de son effet immunosuppresseur.

Recommandations

Les travaux analysés montrent l'importance des avancées réalisées ces dernières années dans le domaine de la recherche concernant les mécanismes d'action des cannabinoïdes (parmi lesquels le Δ^9 -THC est le principe actif le plus représentatif), la localisation des récepteurs sur lesquels se fixent les cannabinoïdes dans le système nerveux central et les autres sites tissulaires et la mise en évidence de substances chimiques naturelles dans le cerveau qui agissent sur les récepteurs actuellement identifiés.

Comparativement à ces travaux, les données épidémiologiques sur les effets associés au cannabis apparaissent beaucoup plus limitées. La mise en évidence d'une association entre l'usage de cannabis et un effet négatif sur la santé n'implique pas une inférence causale et ne dit pas si cet usage précède le problème de santé. Les études observationnelles de cohortes ou les études expérimentales qui sont les plus à même de préciser cela sont peu représentées dans le cas du cannabis puisqu'il s'agit d'une substance psychoactive illicite. Par ailleurs, les études observationnelles qui nécessitent de nombreux ajustements pour tenir compte des différents facteurs de confusion sont peu nombreuses et souvent contradictoires.

Quant aux études chez l'animal, elles posent des problèmes d'extrapolation à travers les espèces, une attention particulière devant être portée aux voies d'administration, aux formes de cannabis administré (principe actif, extraits de la plante...) et à la question des équivalences entre les doses administrées chez l'animal par rapport aux niveaux de consommation par l'homme.

La synthèse effectuée à partir de l'analyse critique de la littérature a permis néanmoins de présenter les données relatives à la consommation de cannabis en France comparativement aux autres pays, de préciser les différents effets immédiats et à long terme du cannabis chez l'homme en relation avec les effets observés chez l'animal et de proposer les mécanismes d'action des cannabinoïdes qui peuvent être associés aux effets observés.

Informier et prévenir

TENIR COMPTE DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION DES DIFFÉRENCES DE CONSOMMATION SELON L'ÂGE ET LE SEXE

Jusqu'à 18 ans

L'expérimentation du cannabis concerne essentiellement les populations les plus jeunes. C'est surtout à partir de 15 ans que le cannabis est expérimenté. Ainsi, la prévalence-vie de consommation de cannabis passe, dans le Baromètre santé 2000 du CFES, de 3,6 % chez les 12-14 ans à 12 % chez les 15-16 ans. La rencontre avec le produit a vraisemblablement lieu avant l'âge de 15 ans, mais l'expérimentation en elle-même semble coïncider avec l'entrée au lycée. Le cannabis est la première substance illicite accessible pour une expérience.

Des études suggèrent que plus l'initiation et la consommation sont précoces, plus l'usage est susceptible de s'intensifier rapidement, devenir durable et entraîner des effets nocifs à terme. D'après l'enquête ESPAD, les prévalences de consommations répétées (10 fois et plus) au cours de l'année passent de 2 % à l'âge de 14 ans à 29 % à l'âge de 18 ans chez les garçons.

La prévalence-vie de consommation de cannabis est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles : au cours de l'enquête ESCAPAD, 41 % des filles et 50 % des garçons de 17 ans ont déclaré avoir consommé du cannabis. D'après l'enquête ESPAD, il y a 60 % de garçons de 18-19 ans qui ont expérimenté le cannabis et 45 % de filles.

Les garçons restent plus représentés que les filles dans les hauts niveaux de consommation. Ainsi, à l'âge de 17 ans, les garçons sont trois fois plus nombreux que les filles à avoir consommé du cannabis au moins 40 fois dans l'année (13,5 % *versus* 4,5 %, données ESCAPAD 2000). Toujours d'après l'enquête ESCAPAD, 2,6 % des filles de 17 ans et 8 % des garçons du même âge rapportent des consommations égales ou supérieures à 20 fois par mois.

De 19 à 25 ans

C'est en général à partir de l'âge de 19 ans que s'observe un engagement éventuel dans une consommation répétée ou une polyconsommation. Ainsi, la prévalence d'une consommation au moins égale à 20 fois par mois double chez les garçons entre les âges de 17 et 19 ans (16 % *versus* 8 %, données ESCAPAD 2000).

Au-delà de 25 ans

Les études de trajectoires montrent que l'abandon de la consommation concerne la majorité des adultes après l'âge de 30-35 ans. Les données épidémiologiques recueillies par le Baromètre santé 2000 confirment d'ailleurs

cette observation : la prévalence de consommation au cours des douze derniers mois diminue de façon importante dès que l'on aborde les tranches d'âge supérieures à 25 ans (35,0 % chez les garçons de 19 ans *versus* 14,8 % chez les hommes de 25 à 34 ans et 5,6 % dans la tranche d'âge 35-44 ans).

L'adoption par les jeunes adultes de rôles sociaux conventionnels, notamment par le mariage ou la venue d'enfants, augmente la probabilité d'arrêt de la consommation de cannabis.

CIBLER LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION SELON LES RISQUES SANITAIRES IMMÉDIATS OU À PLUS LONG TERME

Effets immédiats ou à court terme

La prise de cannabis altère de manière réversible certaines performances psychomotrices et cognitives. À la dose induisant somnolence, euphorie et sensation de bien-être s'associent déjà une altération de la perception temporelle, des troubles de la mémoire à court terme et une incapacité à accomplir certaines tâches multiples. Lorsque la prise est plus importante, des troubles du langage ou de la coordination motrice ainsi qu'une dysphorie peuvent apparaître. Les modifications durent parfois jusqu'à 24 heures.

Les autres signes somatiques aigus associés à la consommation de cannabis sont mineurs : augmentation de la fréquence et du débit cardiaques, vasodilatation et irritation au niveau oculaire, troubles digestifs... Aucun cas de décès après intoxication aiguë isolée n'a jamais été décrit, en accord avec la faible expression des récepteurs cannabinoïdes au niveau des centres cérébraux de contrôle des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Les complications psychiatriques aiguës de type attaque de panique ou syndrome de dépersonnalisation ont été observées chez certains sujets. Ces complications pourraient entraîner l'arrêt de la consommation. De manière exceptionnelle, des cas de psychose cannabique (proche des bouffées délirantes aiguës, mais avec plus de troubles du comportement hétéroagressif, hallucinations visuelles, dépersonnalisation) ont été décrits chez des adultes sans troubles prémorbides. L'analyse des cas rapportés montre que la survenue de ces tableaux cliniques est précédée d'une ascension récente dans la prise de cannabis.

Certaines études rapportent que la consommation de cannabis favoriserait l'adoption de comportements sexuels à risque (multiplication du nombre de partenaires, non-utilisation de préservatifs...).

Effets à long terme d'une consommation répétée, voire (pluri) quotidienne

La consommation répétée de cannabis, définie ici comme un usage à plus de 10 reprises dans l'année, concernait 29 % des garçons de 18 ans et 14 % des

filles du même âge interrogés en 1999 dans le cadre de l'enquête ESPAD. D'après l'enquête ESCAPAD, 16 % des garçons de 19 ans ont consommé au moins 20 fois par mois du cannabis.

La consommation à ce niveau peut entraîner une augmentation du risque de dépendance (selon les critères du DSM-IV). Cette dépendance est généralement considérée comme ne s'accompagnant pas de dépendance physiologique bien qu'un phénomène de tolérance soit observé chez les consommateurs chroniques et qu'un syndrome de sevrage de faible intensité soit également décrit.

Les travaux américains évaluent aux alentours de 5 % la proportion de sujets présentant, en population générale, un risque de dépendance au cannabis attesté par la présence d'un certain nombre de critères de dépendance définis par le DSM-IV. Dans les sous-groupes de sujets consommateurs, cette prévalence se situerait aux alentours de 10 %. Peu d'enquêtes ont en réalité recherché les corrélations entre le risque de dépendance et la quantité ou la fréquence de consommation de cannabis. C'est dans la tranche d'âge des 15-24 ans que le risque semble le plus élevé.

Des effets somatiques à long terme d'une consommation de cannabis sont susceptibles d'apparaître chez les consommateurs adultes. Plusieurs travaux (analyse de rapports de cas, études cas-témoins) suggèrent ainsi une association entre la survenue de cancers bronchopulmonaires ou des voies aérodigestives supérieures et la consommation de cannabis conjointement ou non à celle de tabac. L'usage de cannabis pourrait raccourcir la latence de développement du cancer bronchique puisqu'il est rapporté chez des fumeurs de moins de 45 ans.

PRENDRE EN CONSIDÉRATION LES FACTEURS INDIVIDUELS DE VULNÉRABILITÉ POUR UNE CONSOMMATION ABUSIVE DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION

Traits de personnalité, troubles de la personnalité

Certains traits de personnalité (faible estime de soi, difficultés à faire face aux événements, difficultés à résoudre des problèmes interpersonnels...) ou de tempérament (recherche de sensations, faible évitement du danger) sont associés dans les études à un risque accru de survenue d'une consommation abusive ou d'une dépendance aux substances psychoactives, dont le cannabis. La prévalence des troubles de la personnalité (*borderline*, antisociale) est plus importante chez les sujets abuseurs ou dépendants au cannabis qu'en population générale. Ces traits et ces troubles de la personnalité ne sont pas spécifiques à la consommation abusive de cannabis mais il est important d'y être attentif.

Tabagisme et alcoolisation précoces

Certains troubles du comportement apparaissent associés à l'usage répété de cannabis : consommation régulière d'autres substances psychoactives telles que le tabac et l'alcool (y compris la recherche de l'ivresse alcoolique). Les liaisons retrouvées sont toujours plus fortes chez les filles que chez les garçons : l'*odds ratio* de la recherche d'ivresse alcoolique en cas d'usage quotidien de cannabis est ainsi de 11,8 chez les filles contre 7,3 chez les garçons scolarisés. Un tabagisme précoce est également un facteur de risque de consommation abusive de cannabis. L'initiation au cannabis lorsqu'elle est précoce se trouve plus souvent associée à la présence d'un problème de conduites de type agressivité chez les filles.

Problème d'addiction des parents

Des antécédents familiaux d'alcoolisme ou de toxicomanie sont des facteurs de risque bien identifiés. La consommation de produits psychoactifs des parents induit fortement la consommation de ces produits chez leurs enfants. Il a ainsi été montré que les garçons dont le père a un risque lié à l'usage de substance psychoactive ont un risque nettement plus important de consommation abusive de cannabis que ceux dont le père n'a pas de problème addictif.

Les études d'épidémiologie génétique montrent que les apparentés de sujets présentant un risque addictif ont un risque plus élevé d'avoir eux-même un trouble lié à l'abus de substances y compris de cannabis. Le poids des facteurs génétiques est plus important pour l'abus et la dépendance que pour le simple usage.

TENIR COMPTE DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION DES SITUATIONS ET DES PATHOLOGIES PARTICULIÈRES

Conduite automobile, professions à risque

Les effets psychoactifs de la consommation de cannabis durent en moyenne 2 à 10 heures, suivant la dose consommée et la sensibilité individuelle. Certains de ces effets, mis en évidence au cours d'études expérimentales, semblent incompatibles avec la conduite automobile : temps de réaction allongé, capacité amoindrie de contrôle d'une trajectoire, mauvaise appréciation du temps et de l'espace, réponses perturbées en situation d'urgence. L'initiation à la conduite automobile concernant la tranche d'âge des jeunes adultes souvent consommateurs, une information dans les fascicules du code de la route pourrait être proposée.

La prise de cannabis est, pour les mêmes raisons, incompatible avec le travail à certains postes engageant la sécurité d'autrui, dits « à risque », du fait de ses propriétés psychoactives et désinhibitrices.

Patients souffrant de troubles mentaux

Des patients souffrant de certains troubles mentaux consomment ou ont consommé plus fréquemment du cannabis. Cette consommation est souvent facteur de mauvais pronostic : ceci a été démontré chez des patientes boulimiques, pour lesquelles on peut observer une aggravation du retentissement global des troubles liés à la consommation de cannabis, et chez les sujets schizophrènes, au moins en partie à travers leur mauvaise observance thérapeutique, un recours plus fréquent aux hospitalisations et une augmentation du passage à l'acte suicidaire. Certains de ces sujets sont de forts consommateurs de cannabis mais également d'autres toxiques.

Femmes enceintes ou allaitantes

En cas de consommation maternelle de cannabis durant la grossesse, les taux de Δ^9 -THC dans le sang fœtal sont au moins égaux à ceux présents dans le sang maternel. La consommation répétée et importante de cannabis durant la grossesse est associée dans plusieurs études à des effets sur le comportement du nouveau-né (augmentation des tremblements, atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, diminution de la puissance des pleurs, altération du sommeil, augmentation de l'impulsivité) qui semblent régresser durant le premier mois de vie. La persistance de certains de ces troubles est toutefois évoquée dans deux études prospectives. Trois études cas-témoins ont rapporté une augmentation du risque de cancer (leucémie aiguë non lymphoblastique, astrocytome ou rhabdomyosarcome) chez des enfants nés de mère consommatrices. Ces résultats qui doivent être confirmés méritent néanmoins d'être signalés.

Du fait de sa lipophilie, le Δ^9 -THC passe dans le lait maternel où sa concentration pourrait être au moins aussi élevée que dans le sang. Bien qu'aucune étude n'ait jusqu'à maintenant mesuré les effets délétères de l'allaitement des bébés par leurs mères consommatrices de cannabis, une information sur des risques potentiels pourrait être apportée aux mères souhaitant allaiter leur enfant.

Développer des recherches

DÉVELOPPER DES OUTILS ADAPTÉS AUX ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les enquêtes disponibles en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande portent sur la consommation de plusieurs produits psychoactifs et non pas seulement sur la consommation de cannabis. Ces enquêtes sont réalisées par sondage aléatoire d'échantillons représentatifs des populations concernées. La quantification des consommations est rarement

effectuée, et cette absence gêne considérablement l'interprétation et la comparaison des études entre elles. De plus, peu d'études se sont intéressées aux fréquences élevées de consommation. Les consommations quotidiennes, par exemple, ne sont que rarement renseignées, or elles sont dans certaines études associées à un risque accru de dépendance au cannabis.

Le groupe d'experts recommande de développer des méthodes de standardisation des consommations de tabac, d'alcool et de cannabis intégrant dose et fréquence d'usage. Cette standardisation doit permettre de caractériser un usage modéré, intensif et un usage susceptible d'entraîner des effets nocifs selon les produits consommés. Le groupe d'experts recommande en France de valider des outils de quantification des consommations et de repérage de dépendance utilisables en épidémiologie, en médecine générale et par les acteurs sociaux, par l'établissement d'un *gold standard* à partir de questionnaires déjà expérimentés dans d'autres pays.

Les études devraient permettre de connaître la distribution, selon l'âge et le sexe, des consommateurs occasionnels, réguliers, abusifs ou dépendants, et de suivre l'évolution des prévalences dans le temps. Les questionnaires devraient porter sur la consommation d'autres produits selon les tranches d'âge.

DEVELOPPER DES ÉTUDES SUR LES FACTEURS ASSOCIÉS À LA CONSOMMATION RÉPÉTÉE

Plusieurs études ont mis en évidence que la recherche de sensation était un prédicteur d'usage et d'abus de substances psychoactives, en général, et de cannabis en particulier. Les raisons de cette association restent inconnues et peuvent résulter à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Cette double contribution à la covariation entre la prise de risque et l'usage de cannabis a été évaluée chez des jumeaux adolescents. Mais les niveaux de consommation n'étaient pas évalués. Le groupe d'experts recommande de préciser les relations entre consommation de cannabis et traits de personnalité (impulsivité, recherche de sensation, violence...), et difficultés de l'adolescence, et de rechercher l'effet éventuel de certains facteurs liés au sexe sur cette consommation.

La plupart des études soulignent que la consommation de cannabis est souvent associée à celle d'alcool. Certaines études posent l'hypothèse qu'une consommation d'alcool pourrait influencer les attentes vis-à-vis du cannabis, donc sa consommation, et inversement. Le groupe d'experts recommande d'étudier la nature de la relation entre consommation d'alcool et de cannabis, en particulier en ce qui concerne la recherche d'ivresse. Par ailleurs, la consommation de tabac fréquemment associée pourrait accentuer celle de cannabis. Le groupe d'experts recommande de rechercher les facteurs qui pourraient permettre le passage d'un produit à un autre, à travers la réalisation d'études épidémiologiques longitudinales, mais également cliniques ou expérimentales chez l'animal, dans le cadre de collaborations multidisciplinaires.

RECHERCHER LA NATURE DES LIENS ENTRE ABUS DE CANNABIS ET PRÉSENCE DE TROUBLES MENTAUX

La consommation de substances psychoactives, en particulier d'alcool et de cannabis, est fréquente chez les patients présentant des troubles mentaux. Elle devrait donc être recherchée systématiquement chez ces patients. Une enquête menée en France rapporte que 36 % des sujets schizophrènes hospitalisés sont ou ont été dépendants au cannabis. L'association entre troubles schizophréniques et dépendance au cannabis pourrait être l'expression d'une vulnérabilité commune d'origine génétique ou environnementale. Le groupe d'experts recommande d'étudier les interactions éventuelles entre le cannabis, le système endocannabinoïde et la schizophrénie. Il recommande de poursuivre les travaux sur les polymorphismes génétiques des récepteurs au cannabis et des enzymes du métabolisme des endocannabinoïdes dans le but de rechercher des facteurs de vulnérabilité.

EVALUER LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ABUSEUR OU DÉPENDANT AU CANNABIS

Le nombre de consommateurs de cannabis pris en charge par le système sanitaire et social est en augmentation depuis 1987 (données annuelles de la DREES) : en 1999, la consommation de cannabis était ainsi à l'origine de 15 % de recours aux soins en France.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer différentes stratégies de prise en charge des consommateurs selon les niveaux de consommation et de mettre en place un dispositif pilote cohérent adapté pour les adolescents : prises en charge brèves pour évaluer les comorbidités associées ; prise en charge par des équipes spécialisées pour les consommateurs dépendants au cannabis ou poly-dépendants.

ETUDIER LES CORRÉLATIONS DES EFFETS AVEC LES CONCENTRATIONS SANGUINES DE Δ^9 -THC

Les données de la littérature indiquent que des concentrations sanguines de Δ^9 -THC significatives (plusieurs ng/ml) sont généralement accompagnées d'effets pharmacologiques sans pour autant qu'une relation dose-effet puisse être établie. Une seule étude a proposé un modèle mathématique qui, prenant en compte les valeurs sanguines du Δ^9 -THC et de deux de ses métabolites (11-OH- Δ^9 -THC et Δ^9 -THC-COOH), conduit à l'établissement du *Cannabis influence factor* permettant d'attester ou non la présence d'effets pharmacologiques. Le groupe d'experts recommande que des recherches soient encouragées pour estimer la validité d'un tel score qui pourrait permettre de classer les sujets consommateurs « sous influence » (score > 10) ou non (score = 10) dans les enquêtes de recherche de responsabilité lors des accidents de la circulation.

Les effets du cannabis, étudiés à partir de tâches spécifiques liées à la conduite automobile montrent que la perturbation de la mémoire, de l'attention et du contrôle psychomoteur peut compromettre certains aspects de la conduite. Le groupe d'experts recommande que des recherches soient réalisées afin d'explorer les relations de temporalité entre la consommation de cannabis et ses effets cognitifs et psychomoteurs et les facteurs qui peuvent influencer cette relation (doses, facteurs individuels...). Différents travaux montrent que les effets combinés de l'alcool et du cannabis produisent une dégradation de la conduite et un risque d'accident plus élevés que l'alcool seul. Le groupe d'experts recommande de rechercher s'il existe un effet synergique avec l'alcool, compte tenu de la différence de chronologie des effets après consommation.

VALIDER DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE BIOLOGIQUE DE CONSOMMATION DE CANNABIS

Les urines constituent actuellement le seul milieu biologique utilisable pour un dépistage de masse d'une consommation de cannabis. Or la salive pourrait représenter un milieu de choix permettant d'attester un usage récent de cannabis, à la différence des urines qui ne peuvent renseigner sur le temps écoulé entre consommation et test : le Δ^9 -THC détecté dans la salive provient en effet essentiellement d'un phénomène de séquestration buccodentaire lors de l'inhalation. Le groupe d'experts recommande de développer un dispositif adapté à ce milieu biologique, intéressant du fait en particulier de la facilité de son recueil dans le cadre d'un dépistage de masse.

DÉVELOPPER DES ÉTUDES SUR LES CONSÉQUENCES D'UNE EXPOSITION IN UTERO

La consommation de cannabis pendant la grossesse est associée à un certain nombre d'effets sur le comportement du nouveau-né. Le groupe d'experts recommande qu'une étude de suivi d'enfants de mères consommatrices pendant la grossesse soit effectuée, afin de recenser et de quantifier les effets de cette consommation sur le devenir de l'enfant. Cette étude devrait prendre en compte l'ensemble des facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le comportement des enfants et de constituer des facteurs de confusion. Les données chez l'animal qui ont mis en évidence un effet tératogène et une embryotoxicité du Δ^9 -THC ont été obtenues avec des doses très élevées et un mode d'administration sans relation avec la consommation humaine de cannabis. Le groupe d'experts recommande que des recherches soient conduites avec une voie d'administration et des doses permettant une réelle comparaison avec la situation chez l'homme.

Le groupe recommande également que soit évaluée en France la proportion de femmes enceintes consommant du cannabis. Trois études cas-témoins ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer (leucémie aiguë non lymphoblastique, astrocytome ou rhabdomyosarcome) chez des enfants nés de mère consommatrice. En raison de l'importance des conséquences sanitaires décrites, ces résultats demandent confirmation.

Par ailleurs, une étude confrontant les données de consommation de cannabis (dose et durée) chez des femmes en âge de procréer et le délai à la conception permettrait d'apporter des informations sur les effets de la consommation de cannabis sur la fertilité. Le Δ^9 -THC, très lipophile, passe facilement dans le lait maternel. Le groupe d'experts recommande qu'une étude soit réalisée visant à évaluer le taux de transfert du Δ^9 -THC dans le lait maternel.

DÉVELOPPER DES ÉTUDES SUR LES EFFETS À LONG TERME DU CANNABIS

L'évaluation du risque de cancer lié à la consommation de cannabis doit tenir compte, au moins dans les études européennes, du mode de consommation associée à celle de tabac. Des premiers résultats épidémiologiques suggèrent toutefois que la consommation de cannabis seul, c'est-à-dire sous forme d'herbe, serait associée à une augmentation du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des recherches épidémiologiques en France et en Europe sur le développement de cancers liés à la consommation chronique de cannabis ou à une exposition *in utero*. Il recommande également de poursuivre les recherches sur le potentiel mutagène et cancérigène du principe actif (le Δ^9 -THC) et des fumées de cannabis. Le groupe d'experts recommande d'étudier l'induction par le Δ^9 -THC des enzymes du métabolisme des cancérigènes, en particulier les cytochromes P450 et l'impact sur le tissu pulmonaire.

La recherche d'effets cognitifs persistants chez les usagers chroniques n'a pas donné jusqu'à maintenant de résultats très convaincants. Néanmoins, la question est importante en particulier pour les sujets adolescents puisque ces altérations cognitives pourraient avoir des conséquences sur la mémoire, l'apprentissage des connaissances et les performances scolaires. Le syndrome amotivationnel observé parfois en clinique pourrait-il être lié à des perturbations de cette nature ? Le groupe d'experts recommande de développer des études permettant de rechercher l'existence de troubles cognitifs liés à une consommation chronique de cannabis. Il est probable que ces études nécessitent des populations particulièrement importantes pour que soient mis en évidence des effets qui pourraient être limités. Les relations dose-effets, la réversibilité ou la persistance des troubles sont des aspects essentiels du problème.

DÉVELOPPER DES ÉTUDES FONDAMENTALES SUR LE SYSTÈME ENDO-CANNABINOÏDE

Les effets pharmacologiques des cannabinoïdes passent par un système cannabinoïde endogène composé de substances neurochimiques et de récepteurs (CB1 et CB2). Cependant, les études expérimentales analysées ne permettent pas d'expliquer l'ensemble des effets des cannabinoïdes par la seule médiation des récepteurs actuellement identifiés. Il pourrait par ailleurs exister d'autres ligands endogènes que l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol. Le groupe d'experts recommande d'encourager les recherches sur l'ensemble du système cannabinoïde endogène (récepteurs, ligands endogènes...). Il recommande que soient explorées les fonctions du système endocannabinoïde, dont l'étude pourrait permettre de décrypter les mécanismes mis en jeu dans les différents effets induits par le Δ^9 -THC. Cette recherche devrait bénéficier de la mise au point de modèles animaux *knock in* ou *knock out* conditionnels pour les différentes composantes de ce système endogène. Il faudrait envisager des collaborations avec les laboratoires pharmaceutiques qui ont mis au point des antagonistes du Δ^9 -THC sélectifs des récepteurs CB1 et CB2.

Un effort doit être entrepris afin d'évaluer l'importance de ces systèmes chez l'homme, en utilisant les dernières techniques d'imagerie médicale non invasives. Dans ce but, il est nécessaire de favoriser l'étude des structures cérébrales impliquées dans les effets aigus et chroniques des cannabinoïdes exogènes. Dès que la pharmacopée le permettra, un intérêt particulier doit être porté aux effets des agents modulant les systèmes endocannabinoïdes (transporteur, enzyme de dégradation, récepteur...). Les variabilités individuelles doivent être prises en compte dans le but d'estimer l'importance des différences physiologiques dans la genèse des consommations excessives de cannabis.