

Paris, le 6 Mai 2004

## Expertise collective Inserm " Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? " : données réactualisées

En novembre 2001, l'Inserm a publié l'expertise collective " Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé ? " \* à partir d'une analyse exhaustive des données de la littérature sur le sujet. Depuis cette date, les travaux de recherche ont progressé dans plusieurs domaines. L'exposition " Le cannabis sous l'œil des scientifiques " proposée par la Cité des Sciences et de l'Industrie, réalisée avec le soutien de l'Inserm, nous fournit aujourd'hui l'occasion de présenter une actualisation des données 2001 sur trois thèmes qui ont fait l'objet de travaux durant les deux dernières années:

- Consommation de cannabis et théorie de l'escalade,
- Lien entre consommation de cannabis et schizophrénie,
- Effets somatiques de la consommation de cannabis.

### Consommation de cannabis : théorie de l'escalade en question

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

Une augmentation importante de la consommation de cannabis chez les jeunes ressort des derniers résultats de l'enquête quadriennale ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and others Drugs)\*\*. A ce jour, en France, aucune donnée disponible ne montre d'augmentation de la consommation d'héroïne. Néanmoins, les experts estiment que cette question mérite une attention particulière.

#### **Enquête ESPAD : les résultats relatifs à la consommation de cannabis**

Cette enquête qui s'est déroulée dans l'ensemble des pays européens au premier semestre de l'année 2003 indique, en France, une augmentation de la consommation chez les jeunes de 12 à 18 ans. Parmi les garçons de 16-17 ans, 47,6 % ont expérimenté (au moins une fois) le cannabis en 2003, ils étaient 20,6 % en 1993. Quant aux filles, elles sont 41 % en 2003 contre 16 % en 1993.

En 2003, la consommation de cannabis, à dix reprises au cours de l'année, concerne 21 % des garçons de 16-17 ans au lieu de 7 % en 1993. On observe donc une multiplication par trois de la prévalence de consommation. Il en est de même pour les filles (3,6 % en 1993 et 10,8 % en 2003).

Exceptionnelle avant 15 ans, la consommation régulière de cannabis (au moins 10 usages par mois) à partir de 16 ans rejoint le niveau de la consommation régulière d'alcool. Comme pour l'alcool, l'écart de consommation entre les garçons et les filles est très marqué. A 18 ans, les garçons sont trois fois plus nombreux que les filles à consommer régulièrement du cannabis.

\* " Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? ", Expertise collective Inserm réalisée à la demande de la Mildt (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie), 429 p , Ed. Inserm

\*\* En France, la réalisation de l'enquête a été confiée à l'équipe Santé de l'Adolescent de l'Inserm et à l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) en partenariat avec le ministère de la Jeunesse, de l'Education nationale et de la Recherche.

Pour évaluer cette hypothèse de l'escalade, l'utilisation de modèles animaux semble être l'approche la plus appropriée. Les protocoles utilisés chez l'animal permettent en effet d'examiner si, après administrations répétées d'un cannabinoïde, un " effet " plus important est observé lors d'une nouvelle administration de ce même produit (phénomène de sensibilisation) ou d'une autre drogue (sensibilisation croisée). Les travaux récents mettent en évidence une sensibilisation croisée entre les cannabinoïdes et la morphine sur l'activité locomotrice des animaux. Mais il n'a pas été montré à ce jour de sensibilisation croisée sur les propriétés renforçantes de la morphine lors d'une première injection de cette substance. En revanche, les cannabinoïdes sont capables d'induire la rechute d'un comportement d'auto-administration (dépendance) de psychostimulants (amphétamines), d'opioïdes (morphine) et d'éthanol chez des animaux préalablement dépendants à ces produits, ceci montrant qu'il ne s'agit donc pas d'un effet spécifique sur les opioïdes

Ainsi, les publications disponibles ont bien mis en évidence les relations qui existent entre les systèmes cannabinoïdes et endorphiniques (système des opiacés) mais ne confortent pas l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'usage de cannabis et la survenue d'une dépendance aux opiacés (héroïne).

Cependant, les modèles animaux utilisés pour ces études ne rendent pas compte de la variété des facteurs psychologiques, sociaux et culturels qui interviennent dans le comportement humain. Seules des études prospectives épidémiologiques ou cliniques chez l'homme pourront étudier la chronologie d'apparition des dépendances selon la séquence tabac-alcool-cannabis-cocaïne/opioïdes.

Différents polymorphismes génétiques ont été identifiés. Ils favorisent l'utilisation de ces substances d'une façon spécifique, en association à une prédisposition personnelle à la dépendance. Même les espèces animales ne répondent pas de manière identique, et parmi les individus d'une même espèce la dépendance varie selon des facteurs connus (génétiques), ou encore inconnus.

## Consommation de cannabis et schizophrénie

L'association entre la consommation de cannabis ou de substances psychoactives en général et la maladie psychiatrique est bien connue. En population clinique, la prévalence de consommation est beaucoup plus forte qu'en population générale. L'hypothèse discutée concerne le rôle de la consommation de cannabis dans la survenue même du trouble.

Le débat concernant l'implication du cannabis comme facteur causal de schizophrénie s'est largement enrichi ces deux dernières années. L'étude pionnière publiée en 1987, et réalisée chez les conscrits suédois durant la période 1969-1970, avait montré une augmentation du risque de développer une schizophrénie chez des sujets ayant consommé du cannabis à l'âge de 18 ans et sans pathologie psychiatrique (en comparaison des sujets n'ayant jamais consommé). Mais aucune indication ne peut être fournie sur l'existence antérieure éventuelle de troubles psychiatriques infracliniques chez les personnes présentant une schizophrénie.

La question centrale est de savoir si le cannabis est susceptible de causer, à lui seul, une schizophrénie.

Fin 2002, trois études longitudinales prospectives sur différentes populations ont été publiées simultanément.

-- La cohorte des conscrits suédois a été étendue (50 000 sujets) et de nouveau analysée, prenant en compte certains facteurs confondants. Quel que soit le sous-groupe analysé, on observe un excès significatif de schizophrénie pour une consommation de cannabis antérieure de 5 à 10 fois.

-- Dans une étude de cohorte néerlandaise, avec un suivi longitudinal sur 3 ans de plus de 4 000 sujets non psychotiques, le risque de d'apparition de symptômes schizophréniques est plus important chez les sujets consommant du cannabis avec une relation entre la dose consommée et la présence des symptômes. L'influence du cannabis est d'autant plus importante quand les sujets présentent déjà des symptômes plus sévères (59 sujets).

-- L'étude prospective réalisée sur une cohorte néo-zélandaise de plus de 700 sujets montre clairement l'augmentation du risque de schizophrénie en cas de consommation de cannabis. Ainsi, comparés à des sujets n'ayant jamais consommé de cannabis plus d'une ou deux fois, les sujets en ayant consommé au moins trois fois à l'âge de 15 ans ou 18 ans ont un risque 4 fois supérieur de présenter des symptômes schizophréniques à l'âge de 26 ans. Le risque de schizophrénie était supérieur en cas de consommation précoce comparé au risque chez les sujets débutant leur consommation à 18 ans.

L'ensemble de ces études montre que le risque de présenter des symptômes schizophréniques est supérieur lorsque l'on a consommé du cannabis au moment de l'adolescence, et que le cannabis pourrait avoir une certaine spécificité dans l'émergence de troubles schizophréniques comparativement à d'autres drogues récréatives. Par ailleurs, il apparaît que le risque est plus important lorsque la consommation débute dès l'âge de 15 ans par rapport à une consommation à l'âge de 18 ans. Il pourrait donc y avoir un effet âge-dépendant, au moment de l'adolescence. Une étude sur les premiers épisodes montrent que l'âge de début de la schizophrénie est plus précoce chez les consommateurs de cannabis.

Selon ces études, l'usage de cannabis apparaît donc comme l'un des très nombreux facteurs de causalité (ni nécessaire, ni suffisant) qui conduisent à la survenue de la schizophrénie. Au regard des études analysées par les experts, il apparaît que toutes les personnes exposées au cannabis ne deviendront pas schizophrènes. Au-delà des facteurs liés à l'âge ou au niveau de consommation, il pourrait exister d'autres facteurs de variabilité inter-individuelle de réponse au cannabis, comme par exemple des facteurs génétiques et notamment certains variants du récepteur au cannabis de type 1 comme l'a montré une récente étude française.

Des recherches ultérieures doivent maintenant préciser les critères de définition et les modalités des troubles, en particulier l'âge et l'étendue de la consommation de cannabis, pour mieux comprendre sur quoi repose la vulnérabilité individuelle.

Concernant les mécanismes biologiques en cause, plusieurs pistes de recherche sont actuellement explorées. La première s'oriente vers l'étude des éventuelles interférences entre maturation cérébrale au cours de l'adolescence et action du cannabis sur le système endocannabinoïde. La seconde tente de déterminer finement les interactions entre le système endocannabinoïde et dopaminergique.

Le risque relatif lié à la consommation de cannabis est certes modéré (multiplié par 2). Néanmoins, compte tenu de la large exposition des adolescents à cette consommation, les experts soulignent que le lien entre schizophrénie et consommation de cannabis demeure une question majeure de santé publique.

## Effets somatiques de la consommation de cannabis

Comme la consommation de cannabis est très fréquente, en particulier chez les jeunes, la survenue d'une pathologie inhabituelle dans cette population pose la question de la responsabilité éventuelle du cannabis ; il y a donc un risque " d'incriminer " à tort le cannabis devant un symptôme inexplicable. A l'inverse, l'association usuelle du tabagisme au cannabis peut faire sous-estimer le rôle du cannabis, le tabac pouvant être alors " chargé de tous les maux ".

Les effets du cannabis sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, sont connus. Les effets vasculaires aigus et chroniques du cannabis sont complexes. Ils peuvent être liés aux effets du THC et aux nombreux autres constituants de la fumée de cannabis (cannabidiol, hydrocarbures issus de la combustion du cannabis, etc.). Ils peuvent être également dus aux conséquences du tabagisme associé. Le nombre de cas publiés d'artériopathies associées au cannabis est encore faible. La question de la responsabilité du cannabis, du THC, mais aussi des produits de coupe reste posée pour ces cas de complications vasculaires.

La mise en cause du cannabis dans la survenue des accidents vasculaires coronariens et céré-

braux n'est pas actuellement établie par des études épidémiologiques, mais seulement évoquée à travers des études de cas, de plus en plus nombreuses depuis 2001. Une artériopathie inhabituelle, en particulier une artérite, chez le sujet jeune doit faire rechercher une intoxication cannabique chronique.

Le cannabis ou le THC augmente l'appétit comme cela a été montré expérimentalement. Cet effet orexigène a été utilisé chez les patients atteints du sida, cachectiques, et explique les essais cliniques des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes comme éventuels anorexigènes chez les obèses. Selon les experts, il serait réducteur, sans une analyse précise des consommations de cannabis et de tabac, du comportement alimentaire et des courbes de poids, d'estimer que les effets orexigènes du cannabis ne se manifestent pas en raison des effets anorexigènes du tabagisme associé.

***L'Expertise Collective Inserm a pour objet de faire le point, dans un domaine précis, sur l'ensemble des connaissances scientifiques et médicales à partir de l'analyse de toute la littérature scientifique internationale. Pour répondre à la question posée, l'Inserm réunit un groupe pluridisciplinaire d'experts reconnus composé de scientifiques et de médecins. Ces experts rassemblent, analysent les publications scientifiques (quelque 1200 articles pour l'expertise " Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? " 2001) et en font une synthèse. Des " lignes – forces " sont dégagées et des recommandations élaborées afin d'aider le commanditaire de l'expertise dans sa prise de décision.***

- Réactualisation des données de l'expertise collective " Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? ", Ed. Inserm 2001 :

Document complet accessible sur [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

## Contact presse INSERM

Séverine Ciancia

Tél : 01 44 23 60 86/97

Mèl : [presse@tolbiac.inserm](mailto:presse@tolbiac.inserm)