

Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ?

Une expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

Les enquêtes les plus récentes montrent que l'expérimentation de cannabis, c'est-à-dire sa consommation au moins une fois au cours de la vie, est en augmentation chez les jeunes dans l'ensemble des pays occidentaux depuis une dizaine d'années.

Alors que les avancées réalisées ces dernières années dans la compréhension des mécanismes d'action biologiques des cannabinoïdes, principales substances actives du cannabis, sont notables, les études épidémiologiques sur les effets associés à la consommation de cannabis apparaissent limitées, peu nombreuses et souvent contradictoires.

A la demande de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), l'Inserm a réalisé l'expertise collective « Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? » dans le but de constituer un bilan des connaissances actuelles sur le sujet permettant d'adapter les prochains messages d'information et de prévention à destination du grand public.

Démontrer l'éventuel lien de cause à effet entre l'usage de cannabis et l'apparition de troubles est difficile. L'essentiel des études porte sur la consommation au cours de la vie et ne renseigne pas sur l'usage de cannabis à l'échelle quotidienne. Autre obstacle au recueil des données relatives à la consommation de cannabis : le produit est illicite dans la plupart des pays.

Un certain nombre de constats émergent de ce travail d'analyse :

- L'expérimentation du cannabis concerne essentiellement les jeunes de 15 à 19 ans. Les pourcentages de garçons et de filles déclarant avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie sont relativement proches. En revanche, pour des consommations répétées (au moins dix fois dans l'année), la proportion de garçons est plus importante. Les campagnes d'information et de prévention doivent donc tenir compte des différences de consommation selon l'âge et le sexe.

- Les effets immédiats du cannabis sur la santé, consécutifs à une consommation occasionnelle, sont bien connus. Ce n'est pas le cas des effets différés du cannabis (dus à des prises répétées), dont l'étude reste encore fragmentaire. Selon les niveaux de consommation, les conséquences sanitaires et sociales sont différentes pour l'utilisateur. Il convient donc de cibler les messages de prévention en distinguant risques sanitaires immédiats et risques à plus long terme.

- Certains facteurs, génétiques, sociaux ou familiaux, semblent déterminer une vulnérabilité plus grande à une consommation abusive de cannabis. Prendre en considération ces facteurs individuels de vulnérabilité pour élaborer les messages de prévention est donc recommandé.

- Les campagnes de prévention doivent tenir compte de certaines situations particulières. Les femmes enceintes, les patients souffrant de troubles mentaux et les conducteurs automobiles réclament, par exemple, une vigilance accrue.

La consommation de cannabis concerne surtout les adolescents

Des études européennes montrent que la consommation de cannabis a augmenté au cours des années quatre-vingt-dix. Cette consommation concerne en majeure partie les adolescents, quelle que soit sa fréquence : expérimentale (une fois au moins au cours de la vie), ou répétée (au moins 10 fois dans l'année). En France, 60% des garçons de 19 ans déclarent avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie¹.

C'est surtout à partir de quinze ans que les jeunes expérimentent le cannabis. En France, l'expérimentation chez les jeunes de 15-16 ans a fortement augmenté, passant de 12% à 35% entre 1993 et 1999 d'après l'enquête ESPAD². En revanche, ce pourcentage diminue, à partir de l'âge de 25 ans : si à 19 ans, 56% des hommes déclarent avoir consommé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie, ce pourcentage tombe à 50% chez les hommes de la tranche d'âge 25-34 ans, et à 30% chez les 35-44 ans³.

La consommation de cannabis varie également selon les sexes. Elle est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles : entre 16 et 17 ans, 34% des filles et 42% des garçons ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours de leur vie².

Cannabis : une dénomination unique, des produits divers

Les effets du cannabis sur l'organisme sont principalement dus au delta9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le plus abondant des soixante cannabinoïdes recensés à ce jour dans la plante Cannabis sativa indica (chanvre indien).

En France, comme dans la plupart des pays d'Europe, le cannabis est presque exclusivement fumé en association avec du tabac.

*Les produits à base de cannabis se présentent essentiellement sous deux formes en France : l'**herbe**, qui est un mélange de feuilles, tiges et sommités florales de la plante, et la **résine** de cannabis, également appelé « **haschich** ». De nouveaux produits ont fait leur apparition sur le marché français depuis 1998 : le « **skunk** », une variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas et le « **pollen** » qui désigne les étamines des plants mâles.*

Les teneurs en Δ^9 -THC de ces divers produits sont très variables. Des concentrations en Δ^9 -THC inférieures à 2 % sont relativement fréquentes (18 % des échantillons) pour l'herbe comme pour la résine. 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 très fortement concentrés en Δ^9 -THC, jusqu'à 31 % pour la résine et 22 % pour l'herbe. En 2000, 3% des échantillons d'herbe et 18% des échantillons de résine analysés, contenaient ainsi plus de 15% de Δ^9 -THC.

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.

Des effets immédiats

Les effets psychoactifs engendrés par la consommation de cannabis durent en moyenne 2 à 10 heures suivant la dose consommée et la sensibilité individuelle. Ils se caractérisent par un état de somnolence, une euphorie et une sensation de bien-être, ensemble de signes qui définissent l'ivresse cannabique. Cette dernière s'accompagne d'une détérioration de la perception temporelle et d'une incapacité à accomplir certaines tâches complexes. En effet, la prise de cannabis altère de manière réversible les performances psychomotrices et cognitives. Des troubles de la mémoire à court terme sont ainsi décrits : les sujets éprouvent des difficultés à se

¹ Données de l'enquête « Santé et Consommation » réalisée par autoquestionnaire en 2000, au cours de l'Appel de Préparation à la Défense (ESCAPAD).

² Données de l'enquête ESPAD (European school survey on alcohol and other drugs) réalisée par autoquestionnaire anonyme sur un échantillon national en milieu scolaire en 1999.

³ Données du Baromètre santé 2000, recueillies par entretien téléphonique après tirage au sort (Comité français d'éducation pour la santé)

rappeler des mots, des images, des histoires ou des sons qui leur ont été présentés sous l'emprise du produit.

A un niveau de consommation plus élevé, des troubles du langage et de la coordination motrice peuvent apparaître et le temps de réaction est augmenté. Des attaques de panique et des angoisses de dépersonnalisation ont été observées à la suite de la prise de cannabis. Ces manifestations pourraient être des facteurs d'arrêt de la consommation.

Quelques études menées chez des adultes socialement et affectivement bien insérés permettent d'affirmer qu'il existe un trouble psychotique propre à la consommation de cannabis : la psychose cannabique. Elle se manifeste par des signes proches de ceux des bouffées délirantes aiguës, avec une plus grande fréquence des hallucinations, en particulier visuelles. Elle est concomitante de l'intoxication ou apparaît dans le mois qui suit. Un traitement courant par neuroleptique permet de faire disparaître ce syndrome. La fréquence de la psychose cannabique semble faible par rapport au nombre de sujets consommateurs. Elle est estimée à 0,1% dans une étude suédoise.

Δ^9 -THC, principal responsable des effets du cannabis sur l'organisme ...

Très lipophile, le Δ^9 -THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, principalement le cerveau. Cette forte lipophilie est notamment responsable des effets psychoactifs prolongés, pouvant persister après l'arrêt de la consommation.

A des concentrations sanguines de Δ^9 -THC significatives (plusieurs nanogrammes par millilitre), un certain nombre d'effets pharmacologiques sont observés : dilatation de la pupille, conjonctive injectée, troubles comportementaux.

...de par sa liaison à des récepteurs spécifiques présents au niveau de nombreuses cellules

Les effets du Δ^9 -THC sont la conséquence de la liaison du produit à des récepteurs préexistants dans l'organisme, appartenant au système cannabinoïde endogène. Cette fixation entraîne l'activation des voies de signalisation conduisant à des modifications de l'activité de la cellule, de l'expression des gènes ou des signaux envoyés aux cellules voisines. Deux types de récepteurs situés sur la membrane cellulaire ont été identifiés chez l'homme : CB1 et CB2. CB1 est principalement exprimé au niveau des neurones et des cellules gliales du système nerveux central et périphérique. Le récepteur CB2 est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire.

L'activation des récepteurs CB1 entraîne, in fine une réduction de la libération des neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses, conduisant à une inhibition de l'excitabilité neuronale.

La plupart des autres signes immédiats associés à la consommation de cannabis sont mineurs. Ils se caractérisent par une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques, des troubles digestifs, une vasodilatation et une irritation oculaires. Ces effets sont essentiellement dus au Δ^9 -THC. Cependant, d'autres substances contenues dans le cannabis (produits dérivés de la combustion, produits de « coupage »), pourraient en partie expliquer certaines manifestations. C'est le cas des goudrons de cannabis, qui, comme les goudrons de tabac, ont un fort potentiel irritant pour les muqueuses bronchopulmonaires, à l'origine de toux.

Aucun cas de décès consécutif à la prise isolée de cannabis n'a jamais été publié, ce qui est en accord avec la faible expression des récepteurs cannabinoïdes au niveau des centres cérébraux de contrôle des principales fonctions vitales, comme les fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Les effets différés liés à une consommation répétée et régulière

Les données relatives aux répercussions sur la santé de la consommation répétée et régulière de cannabis (définie comme un usage de dix fois et plus au cours des trente derniers jours) sont encore fragmentaires. Ce type de consommation concernait 13% des garçons de 17 ans et 7% 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.

- **Dépendance**

Concernant la dépendance liée au cannabis, le manuel diagnostique et statistique de l'Association américaine de psychiatrie la décrit comme n'étant pas, en général, de nature physique. Toutefois, un phénomène de tolérance, qui est un des critères diagnostiques de dépendance physique, est observé chez les consommateurs. Il se caractérise par le besoin de quantités notablement plus fortes de substance pour obtenir l'effet recherché. Un syndrome de sevrage, de faible intensité, a également été décrit.

Des études américaines évaluent aux alentours de 5% la proportion de sujets présentant, dans la population générale, un risque de dépendance au cannabis. Dans la population de sujets ayant déjà consommé, ce risque concernerait 10% des personnes. C'est dans la tranche d'âge des 15-24 ans que le risque semble le plus élevé. Par comparaison, et d'après ces mêmes études, ce risque s'élève à un peu plus de 30% parmi les expérimentateurs de tabac.

D'une manière générale, des consommations élevées de substances psychoactives entraînent un plus grand risque pour l'individu de présenter des signes de dépendance.

- **Effets sur le cerveau**

Les effets à long terme du cannabis sur le système nerveux central concernent essentiellement la mémoire à court terme, qui, chez les consommateurs intensifs, est altérée. Les recherches n'ont pas apporté la démonstration d'une persistance dans le temps de cette perturbation.

Par ailleurs, les résultats d'études menées chez des étudiants ou des travailleurs, visant à évaluer l'impact de la consommation de cannabis sur la motivation, la performance scolaire ou professionnelle, restent contradictoires.

- **Effets sur les hormones**

Des effets sur le système endocrinien ont également été observés. Ils se manifestent par une réduction des concentrations sanguines de testostérone et d'hormones hypophysaires, dont les conséquences physiologiques restent discutées. Quelques études ont montré qu'une consommation répétée importante de cannabis était associée à une diminution de la production des spermatozoïdes et à la présence de cycles sans ovulation chez la femme.

- **Le risque de certains cancers pourrait être augmenté**

L'évaluation du potentiel cancérigène d'un usage régulier de cannabis doit tenir compte de son mode de consommation (associé au tabac ou fumé pur sous forme de marijuana) : la quantité de goudrons présents dans la fumée d'une cigarette de cannabis (environ 50 mg) est plus élevée que celle que contient une cigarette de tabac (12 mg). Dans ces goudrons de cannabis, la concentration en produits cancérigènes est également plus importante. Les effets bronchodilatateurs du Δ^9 -THC pourraient favoriser la rétention de goudrons au niveau de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et du larynx. Des transformations malignes apparaissent dans les cellules pulmonaires animales ou humaines après exposition *in vitro* à la fumée de cannabis.

Des cas de cancers bronchiques et des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, oesophage et larynx) ont été signalés, depuis les années quatre-vingt, chez des fumeurs de cannabis et de tabac, et également chez certains jeunes qui fument exclusivement du cannabis. Des études sont venues conforter ces observations, en suggérant que le cannabis était un facteur de risque pour la survenue de ces cancers, en particulier chez des personnes de moins de 45 ans. D'autres travaux sont toutefois nécessaires pour confirmer la validité de ces premiers résultats.

Pas tous égaux face à l'abus de cannabis

Le risque de consommer de manière abusive du cannabis dépend de divers facteurs, individuels, sociaux et familiaux.

L'expérimentation de cannabis constitue, à l'adolescence, l'une des marques de la prise de distance des jeunes vis-à-vis de leur famille. Mais il existe des jeunes plus vulnérables que d'autres à une consommation abusive.

Des traits de personnalité tels qu'une faible estime de soi, des difficultés à faire face aux événements, ou des difficultés à résoudre des problèmes interpersonnels sont, par exemple, associés dans les études à un risque accru de survenue d'une consommation abusive ou d'une

dépendance aux substances psychoactives, dont le cannabis. De telles associations sont également retrouvées pour des tempéraments caractérisés par la recherche de sensations fortes. Des troubles de la personnalité (personnalité antisociale) ou des troubles des comportements, par exemple la consommation précoce de tabac ou d'alcool, constituent des facteurs favorisant la consommation abusive de cannabis.

Des antécédents familiaux (alcoolisme ou toxicomanie) sont d'autres facteurs de risque bien identifiés de consommation abusive de produits psychoactifs, dont le cannabis. De plus, des facteurs génétiques à l'origine d'une vulnérabilité commune à la consommation abusive de cannabis et d'alcool ont été identifiés grâce à des études réalisées sur des jumeaux.

Abus et dépendance : deux notions distinctes

Les caractéristiques de l'abus selon le manuel diagnostique et statistique de l'Association américaine de psychiatrie (DSM IV) sont les suivantes :

- Usage répété de cannabis interférant avec les performances scolaires ou professionnelles*
- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation de cannabis*
- Consommation de cannabis malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux persistants ou récurrents.*

La dépendance, quant à elle est caractérisée, selon la même source, par les manifestations telles que :

- Tolérance, usage compulsif, possibilité de syndrome de sevrage*
- Temps important consacré à la recherche et l'usage du produit*
- Activités sociales, professionnelles, ou de loisirs réduites ou abandonnées à cause de l'utilisation de la substance*
- Persistance de la consommation malgré la connaissance des problèmes physiques ou psychologiques liés à cette consommation.*

Tenir compte des situations particulières

• Conducteurs automobiles

Certains effets apparaissant dans les heures qui suivent la prise de cannabis sont incompatibles avec la conduite automobile : temps de réaction allongé, capacité amoindrie de contrôle de trajectoire, mauvaise appréciation du temps et de l'espace, et réponses perturbées en situation d'urgence. La prise de cannabis est, pour les mêmes raisons, difficilement conciliable avec le travail à certains postes, susceptible de mettre en péril la sécurité d'autrui.

Des études épidémiologiques entreprises récemment devraient permettre de rendre compte du lien éventuel existant entre usage de cannabis et accidents de la circulation.

• Patients souffrant de troubles mentaux

Certains troubles mentaux peuvent être révélés ou aggravés par la consommation de cannabis. Ceci a été démontré dans le cas de la schizophrénie. Les sujets schizophrènes, lorsqu'ils consomment du cannabis, recourent plus fréquemment aux hospitalisations et présentent plus de risques de passer à l'acte suicidaire.

Les patientes boulimiques consommatrices de cannabis présentent quant à elles au cours de leur vie, plus de troubles de l'humeur et de troubles anxieux que les patientes boulimiques qui n'en consomment pas.

• Femmes enceintes

En cas de consommation 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 importante et répétée de cannabis durant la grossesse est associée, d'après plusieurs études, à des effets sur la croissance du fœtus (diminution du poids de naissance de 80 à 105g) et sur le comportement du nouveau-né, avec notamment diminution de la puissance des pleurs, altération du sommeil et augmentation de l'impulsivité. Des études de suivi à long terme apparaissent nécessaires pour déterminer les effets éventuels d'une consommation maternelle sur le comportement des enfants.

Développer des recherches

Peu d'études épidémiologiques portent sur les fréquences élevées de consommation. En effet, les consommations quotidiennes de cannabis sont rarement connues. C'est pourquoi le groupe d'experts recommande de développer des méthodes de standardisation des consommations, permettant de caractériser, selon les produits consommés, un usage modéré, intensif, ou un usage susceptible d'entraîner des effets nocifs. Il serait souhaitable en particulier d'évaluer à l'aide d'études à grande échelle, les conséquences de l'usage répété de cannabis sur la mémoire, l'apprentissage des connaissances et les performances scolaires.

La plupart des études soulignent que la consommation de cannabis est souvent associée à celle de l'alcool et/ou de tabac. C'est pourquoi les experts recommandent de rechercher les facteurs qui pourraient permettre le passage d'un produit à un autre.

La consommation d'alcool et de cannabis est fréquente chez les patients présentant des troubles mentaux. L'association entre troubles schizophréniques et dépendance au cannabis pourrait être l'expression d'une vulnérabilité commune d'origine génétique ou environnementale. Les experts recommandent de poursuivre les travaux engagés sur l'étude génétique des récepteurs au cannabis et des enzymes du métabolisme des cannabinoïdes dans le but de rechercher, par des études multidisciplinaires, des facteurs communs de vulnérabilité.

Les experts soulignent enfin l'importance de développer des études sur les effets à long terme du cannabis. En particulier, ils recommandent d'effectuer des recherches épidémiologiques en France et en Europe sur le développement des cancers lié à la consommation répétée de cannabis ou à une exposition *in utero*.

Questions-réponses

- **Quelle est la proportion de consommateurs de cannabis qui prennent d'autres drogues illicites ?**
En France, l'enquête du baromètre santé jeunes 1997/1998 du CFES rapporte que 5,5% des jeunes âgés de 15 à 19 ans qui ont expérimenté le cannabis, ont aussi consommé une autre substance psychoactive illicite, cocaïne, héroïne, crack, amphétamines ou hallucinogènes.
- **La consommation de cannabis détruit-elle les neurones ?**
La neurotoxicité mise en évidence avec le cannabis est fonctionnelle et réversible : des fonctions cérébrales sont atteintes mais les cellules cérébrales (neurones) ne sont pas touchées.
- **La consommation de cannabis est-elle plus répandue dans certaines classes sociales ?**
L'analyse de la littérature scientifique ne permet pas de conclure qu'une catégorie socioprofessionnelle est plus fréquemment représentée parmi les expérimentateurs de cannabis. Dans l'enquête ESPAD (European school survey project on alcohol and other drugs) de 1999, les enfants de cadres et de professions intermédiaires sont plus nombreux à déclarer consommer du cannabis régulièrement.
- **Peut-on détecter le cannabis par un examen médical ?**
Un dosage de Δ^9 -THC dans les urines permet de mettre en évidence la consommation de cannabis, sans préjuger du temps écoulé depuis la dernière prise. Pour un dosage plus précis, des méthodes effectuées sur le sang sont nécessaires. Depuis le 1^{er} octobre 2001, la loi française impose aux conducteurs impliqués dans un accident mortel de réaliser un test d'urine. Si des traces de stupéfiants sont détectées, une analyse de sang est réalisée pour déterminer si le produit était actif au moment de l'accident.
- **Quel est le rôle du cannabis sur la douleur ?**
Le cannabis participe aux effets antinociceptifs (anti-douleur), en activant les récepteurs CB1 présents à la fois dans les structures du système nerveux central contrôlant la transmission de la douleur et au niveau des terminaisons nerveuses mêmes. Ceci a été validé chez l'animal pour différents types de douleur (thermique, mécanique et chimique).
- **Le cannabis fortement dosé est-il plus dangereux ?**
La façon d'inhaler la fumée de cannabis détermine en partie la concentration sanguine en principe actif. En effet, 15 à 50% de principe actif sont absorbés et passe dans le flux sanguin. S'il est établi que les concentrations sanguines en principe actif sont responsables des effets du cannabis sur le cerveau, les relations doses-effets sont encore mal caractérisées.

Qu'est-ce que l'expertise collective ?

L'expertise collective Inserm fait le point, dans un domaine précis, sur les connaissances scientifiques et médicales. Pour répondre à une question posée par les pouvoirs publics ou le secteur privé, l'Inserm réunit un groupe pluridisciplinaire d'experts composé de scientifiques et de médecins. Ces experts rassemblent, analysent la littérature scientifique internationale (environ 1200 articles pour cette expertise collective) et en font une synthèse. Des lignes de force sont dégagées et des recommandations sont ensuite élaborées afin d'aider le demandeur dans sa prise de décision.

Qui a réalisé cette expertise ?

□ Le groupe d'experts

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 GREMY, 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 Unité Inserm 114, Collège de France, Paris

□ La coordination scientifique

Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris, sous la responsabilité de Jeanne ETIEMBLE

Cette expertise collective est publiée sous le titre :

« Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? »

Editions Inserm, 2001

Tél. : 01 44 23 60 82

Mél : durrande@tolbiac.inserm.fr

Contact Presse Inserm

Séverine CIANCIA

Tél. : 01 44 23 60 97

Fax : 01 45 70 76 81

Mél : presse@tolbiac.inserm.fr