HAL
open science

Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ?

Sylvain Aquatias, Jocelyne Arditti, Isabelle Bailly, Marie-Berthe Biecheler, Monsif Bouaboula, Jean-Claude Coqus, Isabelle Grémy, Xavier Laqueille, Rafael Maldonado, Michel Mallaret, et al.

To cite this version:

Sylvain Aquatias, Jocelyne Arditti, Isabelle Bailly, Marie-Berthe Biecheler, Monsif Bouaboula, et al.. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ?. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2001, 432 p., tableaux, graphiques, références bibliographiques disséminées. hal-01570677

HAL Id: hal-01570677

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570677

Submitted on 31 Jul 2017

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

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

Expertise collective

Cannabis

Quels effets sur le comportement et la santé ?

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cannabis

Quels effets sur le comportement et la santé ?

Cannabis

Quels effets sur le comportement et la santé ?

ISBN 2-85598-800-4

© Les éditions Inserm, 2001

101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- La Grippe. Stratégies de vaccination. 1994
- Artériopathie des membres inférieurs. Dépistage et risques cardiovasculaires. 1994
- Rachialgies en milieu professionnel. Quelles voies de prévention ? 1995
- Sida, maladies associées. Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996
- Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. 1996
- Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. 1996
- Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996
- Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
- Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. 1997
- Effets sur la santé des principaux risques d'exposition à l'amiante. 1997
- Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998
- Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998
- La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998
- Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? 1998
- Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999
- Maladie parodontales. Thérapeutiques et prévention. 1999
- Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 1999
- Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
- Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
- Éthers de glycol. Quels risques pour la santé ? 1999
- Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
- Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
- Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
- Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
- Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
- Alcool. Effets sur la santé. 2001

DANGER
PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Couverture : conception graphique © am bourgeois

Expertise collective

Cannabis

Quels effets sur le comportement et la santé ?

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Ce document présente les travaux 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) quant aux effets de la consommation de cannabis sur le comportement et la santé.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du mois de septembre 2001. Environ 1 200 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

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.

Groupes 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 nationale 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, neuropharmacologie, université Pompeu Fabra, Barcelone, Espagne

Michel MALLARET, pharmacologie, 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 PÉPIN, 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 ÉTIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm

Frédérique PAGÈS, 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

Sommaire

Avant-Propos XI

Analyse 1
Données épidémiologiques sur la consommation de cannabis 1
Contextes d'usage du cannabis 27
Données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance au cannabis 63
Facteurs de vulnérabilité à la consommation abusive de cannabis 79
Consommation de cannabis et comorbidité psychiatrique 93
Consommation de cannabis et troubles psychotiques 117
Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ^9-THC 143
Consommation de cannabis et circulation routière 165
Effets de la consommation de cannabis sur les fonctions cognitives et psychomotrices 201
Effets somatiques à court et à long terme de la consommation de cannabis 215
Effets de la consommation de cannabis sur la descendance chez l'homme et l'animal 233
Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes 241
Tolérance et dépendance aux cannabinoïdes chez l'animal 267
Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes 285
Cannabinoïdes et système nerveux central 297
Mécanismes d'action des cannabinoïdes dans différents systèmes 311

Synthèse 325

Recommandations 365

Communications 377
Consommation de cannabis chez les adolescents scolarisés en France .. 379
Cannabis, une consommation qui se banalise 389
Achat et vente de cannabis au niveau local 403
Génétique et cannabis 417

Avant-propos

Les données épidémiologiques recueillies en Europe comme aux États-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 bilan des connaissances disponibles sur les effets sur le comportement et 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 de la neurobiologie, de la toxicologie, de la neuropharmacologie et de la clinique (psychiatres cliniciens 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 cancérogène 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 et Pascal a conduit à sélectionner environ 1 200 articles. Une majorité de publications 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 à 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.

1

Données épidémiologiques sur la consommation de cannabis

La prévalence de consommation de cannabis a été étudiée en France, dans d'autres pays européens, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Dans les pays européens, et notamment en France, il s'agit le plus souvent d'études *ad hoc* réalisées en population générale, dont les objectifs sont de s'inscrire dans une politique nationale de suivi des comportements à l'égard du cannabis, afin d'adapter les stratégies de réduction de la consommation.

S'intéresser à la seule consommation de cannabis ne doit pas faire perdre de vue que cette consommation est fortement associée à celle d'autres produits psychoactifs licites comme l'alcool et le tabac. Cela rend difficile la recherche des facteurs déterminants qui pourraient être propres au cannabis. De ce fait, les études portent le plus souvent sur l'ensemble des consommations de produits psychoactifs tels que le tabac, l'alcool, le cannabis et les autres produits, et non pas sur la seule consommation de cannabis. Essentiellement réalisées par sondages aléatoires d'échantillons représentatifs des populations concernées, ces enquêtes donnent des résultats cohérents entre eux malgré la diversité des pays ou zones de provenance (Europe et Amérique du Nord, ou Australie et Nouvelle-Zélande, principalement).

Enquêtes disponibles et limites

Les enquêtes concernant la consommation de substances psychoactives ont commencé en France à la fin des années 1970 avec les travaux réalisés par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Davidson et Choquet, 1980). Les enquêtes en population générale (par sondage aléatoire) permettent de mesurer la prévalence et l'incidence de la consommation dans une population ciblée (définie par son âge, son statut, son lieu d'habitation). Plusieurs conditions sont pré-requises, dont un échantillon représentatif de cette population, un taux de participation suffisant (au moins 70 % à 80 % de la population ciblée), un outil d'observation (questionnaire ou entretien) standardisé et validé, un mode de passation qui préserve l'anonymat. Les

enquêtes en population sous-estiment généralement les gros consommateurs, car ces derniers participent moins et ont tendance à minimiser leur consommation.

Le suivi de la consommation de cannabis impose une mise en œuvre d'enquêtes répétées selon une méthode identique, procédure qui n'a réellement débuté en France que dans les années quatre-vingt-dix, avec notamment les enquêtes auprès des jeunes scolarisés (Choquet et Ledoux 1994), et les enquêtes du Baromètre santé du Comité français d'éducation pour la santé (CFES)[1] en population générale adulte ou jeune. Avec la création de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), un dispositif d'enquêtes a été développé qui intègre les dispositifs antérieurs et les élargit notamment à l'ensemble des substances psychoactives.

L'étude ESPAD[2] (*European school survey project on alcohol and other drugs*) (Anonyme, 1995) est une enquête portant sur les jeunes scolarisés de 15 et 16 ans, à laquelle la France a participé à partir de 1999 sur un échantillon représentatif au plan national (Choquet et coll., 2000). L'enquête ESCAPAD[3] (Enquête santé et consommation au cours de l'appel de préparation à la défense), qui concerne un échantillon de 13 957 jeunes de 17 à 19 ans ayant participé à la Journée d'appel et de préparation à la défense, a été mise en œuvre pour la première fois en 2000 (Beck et coll., 2000). L'OFDT participe aux travaux de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), qui réalise un travail d'homogénéisation, de validité et de comparaison des données, ainsi que d'identification des indicateurs pertinents au niveau européen.

Effectifs et niveaux de consommation

L'expérimentation du cannabis est définie selon les auteurs comme une consommation de cannabis intervenue entre 1 et 5 fois au cours de la vie. Dans l'ensemble, le sujet sort du cadre de l'expérimentation à partir d'une consommation au moins égale à 5 fois (on parle alors de consommation occasionnelle) ; le terme « prévalence-vie », qui reflète la consommation « au moins 1 fois dans la vie », a dans ce sens l'avantage d'être plus explicite que l'expression prévalence d'expérimentation. En effet, celle-ci désigne le plus souvent la prévalence-vie en France, alors qu'elle désigne la fraction de la population n'ayant pas consommé plus de 2 à 5 fois du cannabis dans les articles étrangers.

1. Enquête par entretien téléphonique après tirage au sort sur liste des abonnés.
2. Enquête par autoquestionnaire anonyme sur un échantillon national en milieu scolaire.
3. Enquête « santé et consommation » par autoquestionnaire anonyme au cours de la journée d'appel de préparation à la défense.

Une autre mesure habituellement retrouvée dans ces enquêtes est la proportion des personnes ayant consommé au moins 1 fois du cannabis au cours de l'année précédant l'enquête (prévalence au cours des douze derniers mois).

Les indicateurs mesurant les consommations plus fréquentes (celles au cours du dernier mois), ou répétées (nombre de fois au cours des douze derniers mois ou du dernier mois) ne sont que plus rarement recherchés. Ni la consommation quotidienne ni le risque d'une éventuelle dépendance ne sont généralement renseignés. Or la connaissance précise des consommations de cannabis (fréquence et intensité) est primordiale si l'on souhaite s'intéresser aux troubles et aux problèmes associés à la consommation, dans la mesure où ces derniers pourraient n'apparaître qu'à des niveaux de consommation plus élevés que ceux habituellement recherchés dans les enquêtes.

Sous-estimation de la consommation de cannabis

Les grandes enquêtes internationales menées en population générale ont tendance à sous-représenter les personnes les plus marginalisées (parce qu'elles sont, par exemple, moins souvent scolarisées que les autres dans le cas d'enquêtes en milieu scolaire), chez lesquelles il est pourtant probable que la proportion des usagers de produits psychoactifs est plus importante que dans d'autres groupes de populations.

De plus, quelles que soient les stratégies de sondage, il existe une sous-estimation de la consommation déclarée de produits psychoactifs, notamment de celle de cannabis, pour plusieurs raisons.

Mode de recueil des données

Une sous-déclaration est d'autant plus importante que la méthode de recueil de données implique une relation étroite avec un enquêteur. Ainsi, les recueils de données réalisés par des enquêteurs en face-à-face avec la personne interrogée introduisent une sous-déclaration plus importante que des informations recueillies par entretien téléphonique ou au moyen de questionnaires autoadministrés : ces deux dernières méthodes sont plus neutres et plus distanciées (Johnson et Gerstein,1998 ; Rogers et coll., 1999).

La norme sociale à l'égard des substances psychoactives s'est modifiée au cours du temps. Ainsi, l'OFDT a rassemblé une trentaine d'études mises en œuvre entre 1988 et 1998 portant sur les opinions, attitudes et perceptions à l'égard des substances psychoactives (Beck, 1999). Cette analyse montre que, au cours de cette période, les attitudes à l'égard des substances psychoactives et surtout à l'égard du cannabis ont évolué vers une plus grande tolérance : la perception de la dangerosité du cannabis s'est atténuée, même si l'ensemble des produits illicites reste perçu comme dangereux. De plus, les fumeurs occasionnels de cannabis ne sont considérés comme des toxicomanes que par une minorité des personnes interrogées.

S'il semble logique de considérer qu'une tolérance plus importante à l'égard du cannabis entraîne une meilleure déclaration de sa consommation, elle n'est que marginalement responsable de la hausse observée des indicateurs de consommation. En effet, les indicateurs de recours aux soins ainsi que ceux de l'activité policière relative au cannabis sont également en augmentation.

Biais de mémoire

Plus les délais existant entre le moment de la consommation de cannabis et le moment où l'enquête est réalisée sont longs, plus la sous-déclaration serait importante. Ainsi, dans les enquêtes en population adulte, les personnes les plus âgées souffriront davantage que les plus jeunes d'une mémoire défaillante, que ce soit un oubli d'une consommation ou une appréciation erronée des événements, tels que l'âge de la première consommation, déclarés comme étant plus récents qu'ils ne l'ont été en réalité. Le biais à la hausse de l'âge d'initiation serait d'autant plus important que la personne interrogée est âgée (Bauman et Phongsavan, 1999 ; Johnson et Gerstein, 1998).

Évolution de la consommation de cannabis en France

Les données d'évolution de la consommation de cannabis sont récentes et concernent surtout les quinze dernières années. Pour rendre compte de la consommation avant les années quatre-vingt-dix, on dispose essentiellement de sources indirectes d'information telles que des données de recours aux soins, ou les données de police ou des douanes relatives aux saisies de cannabis et aux interpellations pour usage de cannabis, recueillies et publiées depuis le début des années soixante-dix. Ces données peuvent susciter quelques réserves : ce sont essentiellement des données d'activité qui dépendent au moins partiellement des moyens engagés pour lutter contre les problèmes de trafic, de détention et d'usage de stupéfiants, cannabis inclus, ainsi que de la volonté politique à faire respecter la loi. Cependant, leur cohérence d'une année à l'autre laisse supposer que les biais demeurent constants au cours du temps. Interprétées comme des indicateurs de la disponibilité et de l'accessibilité du cannabis dans la société française, ces données permettent d'estimer de façon indirecte les tendances de consommation des substances psychoactives illicites : en effet, différentes études mettent en lumière une corrélation étroite entre disponibilité ou accessibilité de la substance psychoactive et niveaux de consommation (Baudier et coll., 1994, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Barrett, 1999 ; Anonyme, 2000a).

Données en provenance de sources indirectes

L'ensemble des données issues de sources indirectes montre un accroissement récent et important de la consommation de cannabis.

Données de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS)

Les données indirectes en provenance de l'OCRTIS concernent les quantités de cannabis saisies par la police ou les douanes. Elles montrent un doublement des quantités saisies, de 33 tonnes en 1990 à 67 tonnes en 1999. De même, les interpellations pour usage de cannabis n'ont cessé de s'accroître (figure 1.1). En 1978, 4 427 interpellations pour usage de cannabis ont été dénombrées, représentant 60 % du total des interpellations. Leur nombre était de 20 094 en 1990, correspondant à près de 70 % des interpellations pour usage. En 1999, le nombre d'interpellations pour usage de cannabis a été multiplié par quatre par rapport à 1990, avec 78 804 interpellations pour usage de cannabis regroupant presque 90 % des interpellations totales pour usage de stupéfiants durant cette année. La croissance des interpellations, régulière jusqu'au milieu des années quatre-vingt-dix, semble s'accélérer fortement depuis.

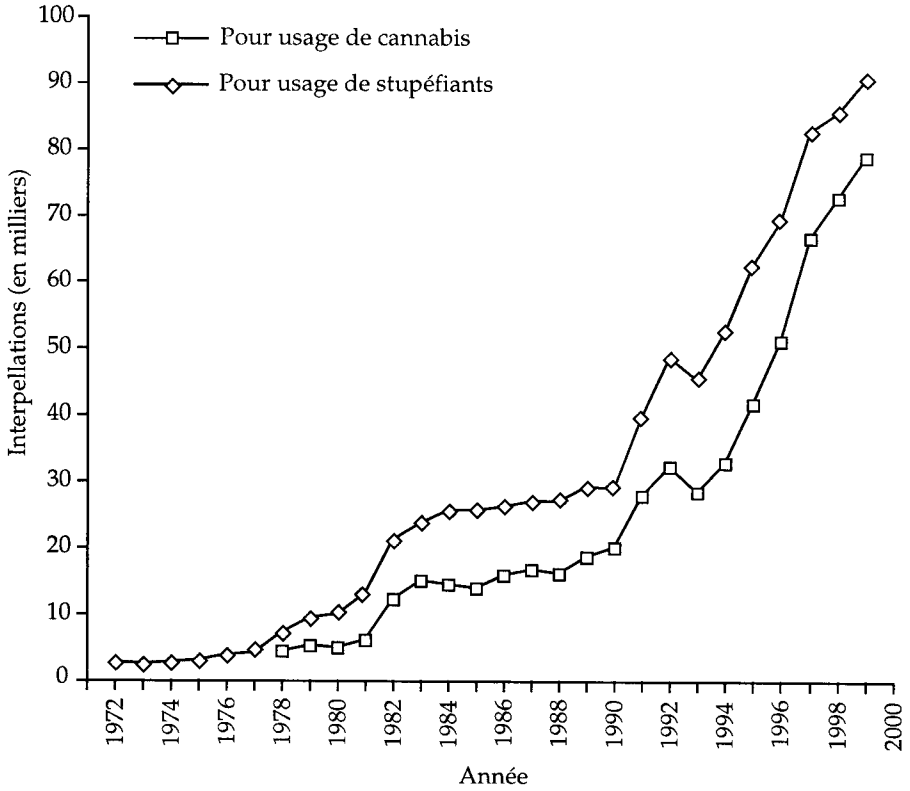

Figure 1.1 : Évolution (1972-1999) du nombre d'interpellations (milliers) pour usage de stupéfiants, et notamment pour usage de cannabis* (données OCRTIS, Anonyme 1990-2000c)

* : l'OCRTIS ne fournit les interpellations par produit que depuis 1978.

Données de recours aux soins

L'enquête sur les recours aux soins des personnes toxicomanes réalisée chaque année durant le mois de novembre par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) montre un accroissement important des recours motivés par la consommation de cannabis (tableau 1.I). On constate, comme cela était le cas pour les interpellations, une accélération du nombre de recours aux soins pour usage de cannabis au cours des douze derniers mois.

Tableau 1.I : Évolution (1989-1999) du nombre de recours aux soins pour usage de cannabis (d'après Palle et Tellier, 2000)

Année	Nombre de recours aux soins
1989	948
1991	1 377
1993	1 640
1995	2 137
1997	2 475
1999	3 301

Données obtenues auprès des populations jeunes ou adultes

Les études de mesure directe de consommation menées auprès des populations confirment la tendance à l'accroissement et à l'intensification de la consommation de cannabis, notamment chez les jeunes.

Prévalence-vie

À partir des années quatre-vingt-dix, on commence à disposer de données de consommation en population générale qui confirment le fort accroissement de la consommation de cannabis. Si les prévalences varient entre les enquêtes, du fait des méthodes différentes et des années auxquelles ont été effectués les recueils de données, la tendance est à l'accroissement de la consommation entre 1992 et 2000, comme le montre la figure 1.2 rapportant les résultats d'enquêtes de prévalence-vie réalisées en population adulte de 18-44 ans (Anonyme OFDT, 2001).

Les données des quatre Baromètre santé menés par le CFES en populations jeune ou adulte en 1992, 1995-1996, 1997-1998 et 2000 (Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a) montrent un accroissement important de la prévalence-vie de la consommation de cannabis durant cette période (figure 1.3).

Chez les adultes, la prévalence-vie décroît à partir de 25 ans. La prévalence-vie pour une même génération est une courbe cumulative, la proportion des personnes ayant déjà expérimenté du cannabis devant être d'autant plus

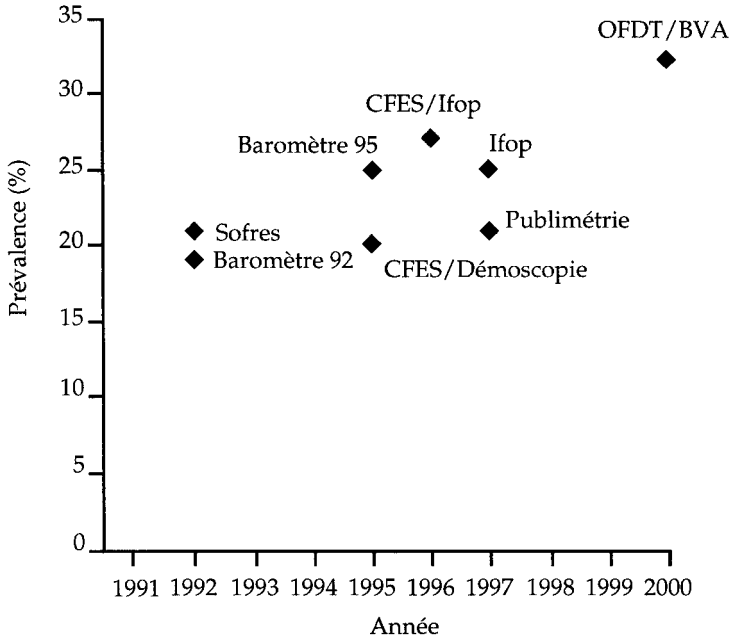

Figure 1.2 : Évolution (1992-2000) des prévalences-vie (%) de consommation de cannabis chez les 18-44 ans (d'après Anonyme, 2001)

élevée que les personnes interrogées sont âgées. La diminution de la prévalence-vie observée dans les Baromètres, si elle semble *a priori* illogique, s'explique essentiellement par une exposition moindre des générations les plus anciennes par rapport aux plus jeunes. On constate aujourd'hui que la majorité des consommateurs a moins de 25 ans. Ainsi, chez les jeunes de 18 ans, la prévalence-vie est passée de 7 % en 1992 à 23 % en 1995-1996, puis 34 % et 39 % en 1997-1998 et 2000, respectivement (Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a). La proportion des jeunes adultes de 20 à 24 ans à avoir déjà au moins une fois consommé du cannabis est de 44 % en France, 57 % chez les hommes et 31 % chez les femmes (données du Baromètre santé 2000, Anonyme, 2000a).

Les résultats de l'enquête ESCAPAD réalisée en septembre 2000 sur un échantillon de 13 957 jeunes filles et garçons de 17 à 18 ans participant à la journée de préparation à la défense montrent des prévalences-vie encore plus élevées (Beck et coll., 2000) : à l'âge de 17 ans, 41 % des filles et 50 % des garçons scolarisés disent avoir déjà fumé au moins une fois du cannabis dans leur vie. Chez les garçons de 18 et 19 ans, ces proportions sont de 55 % et de 60 % respectivement.

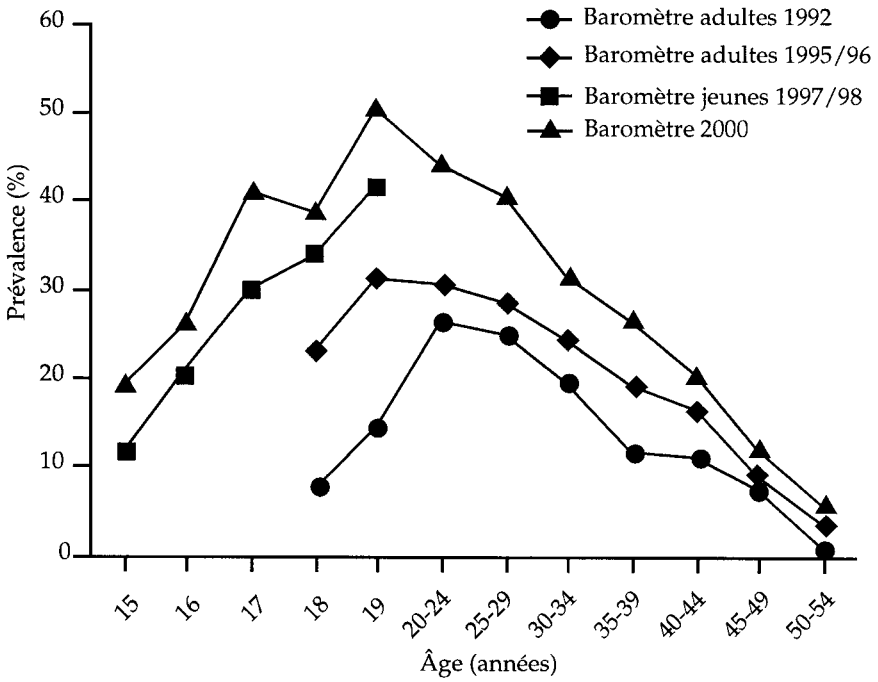

Figure 1.3 : Évolution (1992-2000) des prévalences-vie (%) de consommation de cannabis en population générale : données des Baromètres santé du CFES (d'après Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a)

Chez les plus jeunes, d'âge inférieur à 17 ans, l'évolution des prévalences-vie (tableau 1.II) est appréciée par deux enquêtes réalisées chez les jeunes scolarisés en 1993 (Choquet et Ledoux, 1994) et en 1999 (enquête ESPAD, Choquet et coll., 2000), et par les deux Baromètres santé prenant en compte les jeunes de 12 à 19 ans, et réalisés en 1997-1998 et 2000 (Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a).

Les prévalences de consommation ont plus que doublé au cours des périodes considérées. L'expérimentation entre 12 et 14 ans reste faible, mais n'est pas négligeable puisqu'elle concernait pour le Baromètre 2000 3,6 % des garçons et 3,7 % des filles (Anonyme, 2000a). Dans ces tranches d'âge, on ne dispose pas véritablement de données fiables de comparaison.

Prévalence au cours des douze derniers mois

La proportion des jeunes de 18 ans déclarant avoir consommé du cannabis au moins 1 fois au cours des douze derniers mois a également augmenté en France, passant respectivement de 5 % à 17 %, puis 26 % en 1992, 1997-1998 et 2000, selon les Baromètres santé du CFES (figure 1.4) (Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a).

Tableau 1.II : Évolution (1993-2000) des prévalences-vie (%) de consommation de cannabis chez les jeunes de 14 à 18 ans

	Prévalence de consommation (%)			
	Inserm 1993[1]	ESPAD 1999[2]	Baromètre santé CFES jeunes 1997-1998[3]	Baromètre santé CFES 2000[4]
Garçons 14 ans	7	14	nd	8
Filles 14 ans	4	8	nd	7
Garçons 16 ans	17	38	24	28
Filles 16 ans	15	32	19	24
Garçons 18 ans	34	59	-	-
Filles 18 ans	17	43	-	-

nd : non disponible ; [1] : Choquet et Ledoux, 1994 ; [2] : Choquet et coll., 2000 ; [3] : Arènes et coll., 1999 ; [4] : Anonyme, 2000a

Ces proportions sont encore plus élevées dans l'enquête ESCAPAD, où 36 % des filles et 45 % des garçons de 17 ans déclarent avoir consommé du cannabis au cours des douze derniers mois.

La plupart des études de prévalence en population générale adulte constate une diminution après 30 ans de la prévalence de consommation au cours des douze derniers mois. Comme pour l'expérimentation, cette diminution relèverait également d'une exposition moindre des générations les plus âgées. Mais elle pourrait aussi s'expliquer par un abandon de la consommation à l'âge adulte, l'usage de cannabis ne touchant, semble-t-il, que les jeunes et les adultes jeunes. L'arrivée à l'âge adulte des générations de jeunes aujourd'hui très concernées par la consommation de cannabis permettra de confirmer ou non cette hypothèse.

Consommations plus fréquentes

Les consommations plus fréquentes n'ont été recherchées que très récemment dans les enquêtes. Toutefois, les données disponibles montrent également des consommations répétées plus fréquentes. Ainsi, les résultats de l'enquête ESPAD relatifs à la France (Choquet et Ledoux, 2000) montrent que, entre 1993 et 1999, la consommation répétée (10 fois ou plus dans l'année) a augmenté chez les garçons de 18 ans de 11 % à 29 %, et de 3 % à 14 % chez les filles du même âge. Ce groupe de consommateurs de 10 fois et plus dans l'année est probablement très hétérogène, mais il diffère également des consommateurs moins fréquents en termes de risques associés.

Le tableau 1.III présente les niveaux de consommation observés dans l'enquête ESCAPAD ; aujourd'hui, les usages quasi quotidiens (20 fois ou plus dans les trente derniers jours) sont relativement fréquents puisqu'ils concernent 3 % des filles et 8 % des garçons de 17 ans, 12 % des garçons de 18 ans et 16 % des garçons de 19 ans. D'après cette enquête, l'analyse des contextes de

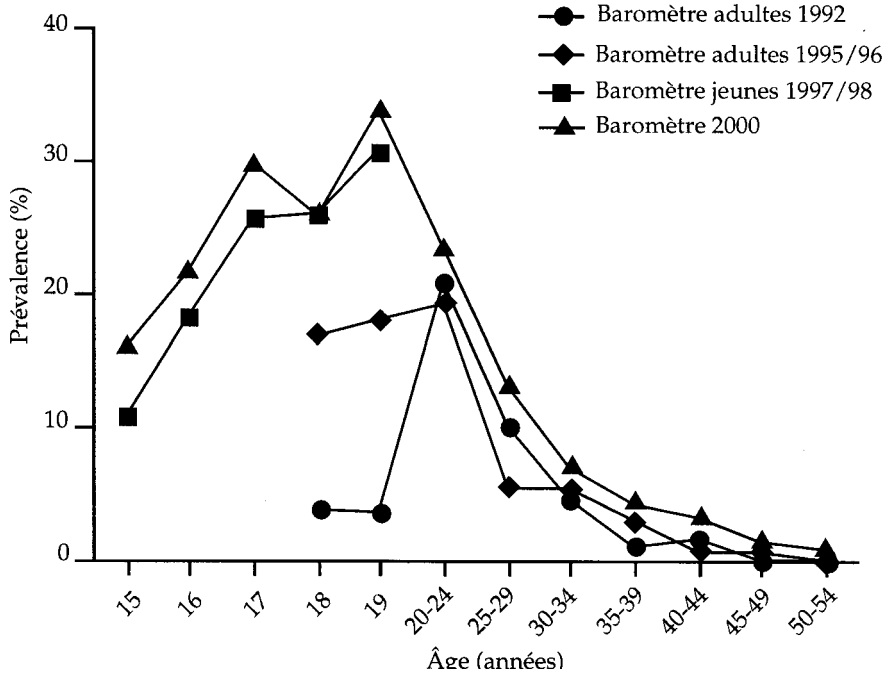

Figure 1.4 : Évolution (1992-2000) des prévalences (%) de consommation de cannabis au cours des douze derniers mois en population générale : données des Baromètres santé 1992, 1997-1998 et 2000 (d'après Baudier et coll., 1994 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a)

consommation montre que plus l'usage de cannabis est fréquent, plus les consommations se situent hors occasions de rencontre entre amis. Il s'agit davantage de consommations solitaires, parfois matinales.

Différences de consommation entre filles et garçons

Les prévalences-vie de consommation de cannabis étaient dans le Baromètre jeunes 1997/1998 de 32,7 % chez les garçons âgés de 12 à 19 ans et de 23,5 % chez les filles d'âge identique) (Arènes et coll., 1999).

Dans l'enquête ESPAD (Choquet et coll., 2000), la prévalence-vie à l'âge de 18 ans est deux fois plus élevée chez les garçons que chez les filles. Une différence dans les prévalences est constatée à tout âge mais cette différence augmente l'âge (tableau 1.II).

L'enquête ESCAPAD (Beck et coll., 2000) rapporte que 50 % des garçons de 17 ans ont expérimenté le cannabis, contre 40 % des filles du même âge. En ce qui concerne les usages répétés de cannabis (= 10 fois au cours des douze derniers mois), l'enquête ESCAPAD montre que les filles de 17 ans consomment moins que les garçons (12,6 % contre 23,8 %). Pour les usages quasi quotidiens, ce sont 2,6 % des filles et 8 % des garçons de cet âge qui ont

Tableau 1.III : Répartition (%) des jeunes de 17 à 19 ans selon l'intensité de leur consommation de cannabis, données ESCAPAD (d'après Beck et coll., 2000)

	Filles	Garçons		
Catégorie, consommation	17 ans	17 ans	18 ans	19 ans
Abstinent, pas d'expérimentation	59,2	49,9	45,1	39,8
Expérimentateur vie, pas au cours des douze mois	5,0	5,4	6,5	8,2
Occasionnel (> 1-2 fois/an, < 10 fois/an)	23,3	20,9	19,9	19,4
Répété (≥ 10 fois/an, < 10 fois/mois)	7,4	9,3	9,9	10,1
Régulier (≥ 10 fois/an, < 20 fois/mois)	2,6	6,4	6,2	6,8
Quasi quotidien (≥ 20 fois par mois)	2,6	8,0	12,4	15,8
Usage répété, régulier ou quasi quotidien (≥ 10 fois/an)*	12,6	23,8	28,5	32,7

* : trois dernières catégories du tableau

déclaré être dans ce cas (tableau 1.III). Ces différences de prévalences de consommation répétée sont également retrouvées dans l'enquête ESPAD (14 % chez les filles de 17-18 ans et 23 %-29 % chez les garçons de 17-18 ans) (tableau 1.IV, Choquet et coll., 2001).

Tableau 1.IV : Prévalences (%) de la consommation répétée de cannabis (au moins 10 fois dans l'année) chez les jeunes de 14 à 18 ans, selon le sexe, données ESPAD, 1999 (d'après Choquet et coll., 2001)

	Prévalence (%)	
Âge (années)	Filles	Garçons
14	1	2
15	5	6
16	9	15
17	14	23
18	14	29

Dans l'enquête ESCAPAD, à 17 ans, 36 % des filles et 45 % des garçons ont consommé dans l'année, dont 12,6 % des filles et 23,8 % des garçons de cet âge plus de 10 fois dans l'année. Enfin, 2,6 % des filles et 8 % des garçons déclarent avoir fumé du cannabis plus de 20 fois dans le mois, témoignant d'un usage quasi quotidien. La plupart des études étrangères notent une tendance à l'homogénéisation des consommations expérimentales ou occasionnelles entre filles et garçons, le différentiel entre sexes s'accentuant aussi lorsque les fréquences de consommation s'élèvent (Fergusson et coll., 1993 ; Perkonigg et coll., 1998). Ainsi, une étude de Lynskey et coll. (1999) portant sur 29 447 jeunes collégiens ou lycéens australiens montre que 14,8 % des garçons et 14,9 % des filles ont consommé du cannabis au plus 5 fois au cours de

l'année écoulée ; en revanche, les filles sont deux fois moins nombreuses que les garçons à en avoir consommé au moins 40 fois au cours de l'année (3,1 % contre 6,8 %).

Âge d'initiation

Il est important de connaître les âges d'initiation aux différentes substances psychoactives, notamment au cannabis, car la précocité de l'âge d'initiation peut être un facteur de risque d'usage nocif.

Si la prévalence-vie a augmenté dans toutes les jeunes classes d'âge, il est plus difficile de savoir si l'accroissement de la fréquence d'expérimentation chez les jeunes s'accompagne d'un rajeunissement de l'âge d'expérimentation. L'âge d'initiation à la consommation de cannabis est en effet une variable recueillie rétrospectivement. Cette évolution éventuelle de l'âge peut être accessible par la réalisation d'enquêtes transversales répétées ; elle peut également être approchée par une étude générationnelle des personnes interrogées dans une même enquête transversale.

Ainsi, l'enquête ESCAPAD (Beck et coll., 2000) a étudié les âges d'initiation chez les jeunes garçons de 17 à 19 ans. Bien que portant sur des générations très rapprochées (trois années consécutives), l'étude s'est effectuée à une période où l'accroissement de la consommation de cannabis est très importante. Cette étude donne des indications sur l'évolution de l'âge d'initiation. La répétition annuelle de cette nouvelle enquête devrait permettre de répondre de façon précise à ces interrogations. Les données montrent qu'il existe un écart d'âge d'initiation entre filles et garçons, et que cet écart s'accroît avec l'âge. Cet écart de 1 point à l'âge de 12 ans serait de 9 points à l'âge de 16 ans. En revanche, pour autant qu'on puisse l'apprécier sur des générations aussi rapprochées, l'âge d'initiation n'a pas été plus précoce chez les garçons de 17 ans que chez ceux de 19 ans, indiquant une consommation certes plus fréquente mais n'ayant pas débuté plus tôt.

Évolution de la consommation de cannabis dans les autres sociétés occidentales

L'évolution à la hausse des prévalences et fréquences de consommation de cannabis en France est parallèle à celle observée en Europe, et en Occident en général, ce qui suggère que les tendances évoluent dans un contexte beaucoup plus large, caractéristique des sociétés développées ; la diffusion du cannabis et de sa consommation semble massive et indépendante des législations mises en place.

Ainsi, le nombre des saisies de cannabis au cours de la dernière décennie a augmenté de manière considérable, aussi bien en France qu'en Espagne ou en Allemagne, particulièrement entre 1995 et 1999 (figure 1.5).

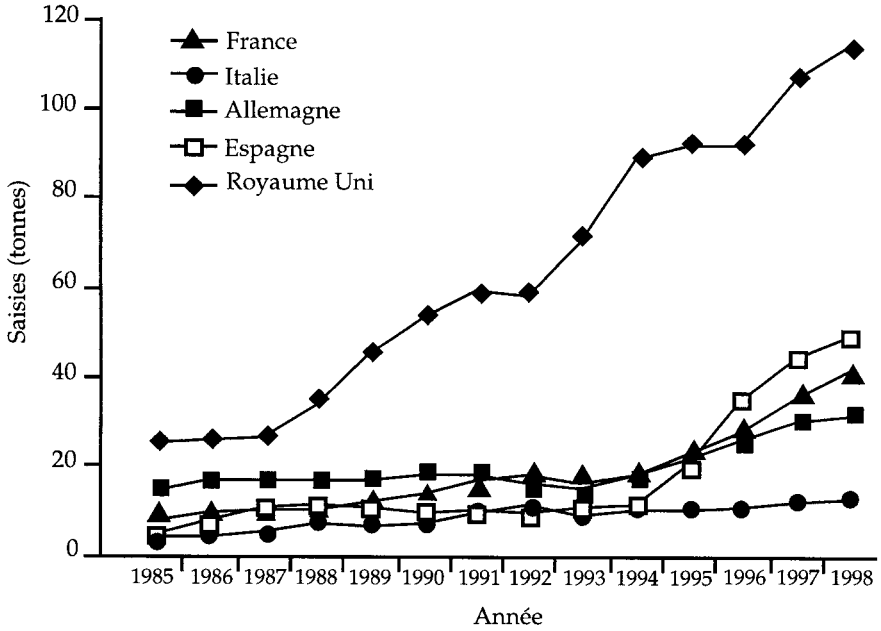

Figure 1.5 : Évolution (1985-1998) du nombre de saisies de cannabis réalisées dans l'Union européenne, données Observatoire européen des drogues et de la toxicomanie (Anonyme, 2000b)

Évolution en population adulte

Aux États-Unis, les données de prévalence de consommation de cannabis sont recueillies et connues depuis plus longtemps qu'en France. Ainsi, le NIDA (*National institute of drug abuse*) réalise chaque année une étude en population générale, portant sur plusieurs dizaines de milliers de personnes, qui permet de mesurer les consommations de cannabis par cohorte d'année de naissance depuis plus d'un demi-siècle. L'une de ces enquêtes rassemble les données des années 1991, 1992 et 1993 et porte sur 87 915 personnes. Parmi les personnes nées entre 1919 et 1945, la prévalence-vie de consommation de cannabis[4] à 21 ans restait très marginale, inférieure à 1 %. Dans les générations suivantes, nées après la Seconde Guerre mondiale, la prévalence-vie à 21 ans s'accroît à 20 % chez les personnes nées entre 1946 et 1950, à 40 % chez celles nées entre 1950 et 1955 et à 55 % chez les personnes nées dans les années soixante et soixante-dix. Cette dernière prévalence à 21 ans ressemble à celle observée en France, au milieu des années soixante-dix, chez les jeunes d'une vingtaine d'années. Il semble que, comme l'Europe, les États-Unis aient connu un accroissement important de la consommation de cannabis qui

4. Aux États Unis, le cannabis est principalement consommé sous forme d'herbe non mélangée au tabac.

s'accompagne également d'une augmentation, probablement antérieure à celle observée en Europe, du ratio de consommation femme/homme (tableau 1.V).

Tableau 1.V : Ratio femmes/hommes des prévalences-vie de consommation de cannabis à l'âge de 21 ans, selon la cohorte de naissance, données NIDA (d'après Jonhson et Gerstein, 1998)

Années de naissance	Prévalence de consommation vie entière Ratio (femmes/hommes)
1930-1940	0,25
1941-1945	0,28
1946-1950	0,50
1951-1955	0,60
1956-1960	0,78
1961-1965	0,83
1966-1970	0,81
1971-1975	0,95

En ce qui concerne l'Europe, et principalement l'Union européenne, le rapport 2000 de l'OEDT confirme que : « Le cannabis reste la drogue la plus largement accessible et communément consommée à travers l'Union européenne, avec une hausse substantielle de la consommation dans les années quatre-vingt-dix » (Anonyme, 2000b). Comme le montre le tableau 1.VI, c'est essentiellement l'accroissement de la consommation chez les adultes jeunes qui est responsable de l'augmentation globale en population adulte.

Au sein de l'Union européenne, la prévalence vie des personnes âgées de 15 à 64 ans serait d'environ 18 %. Le rapport 2000 de l'OEDT (Anonyme, 2000b) suggère l'hypothèse d'une homogénéisation de la consommation de cannabis : ainsi, l'accroissement de la consommation de cannabis en Europe serait d'autant plus important au cours des dernières années que le pays avait une consommation initiale faible. Les pays ayant vu augmenter très fortement leur consommation de cannabis au début des années quatre-vingt-dix, comme le Danemark ou le Royaume-Uni, auraient progressivement observé une stabilisation. En revanche, des pays comme la France ou la Finlande, dont les niveaux de consommation étaient faibles au début des années quatre-vingt-dix, ont vu au cours de ces dernières années leur consommation s'accroître considérablement. Ainsi, la Finlande, même si elle reste un pays de faible consommation, a doublé sa prévalence-vie de consommation de cannabis entre 1992 et 1998 (5 % contre 10 %) ; la consommation au cours des douze derniers mois est quant à elle passée de 1 % à 3 %.

La variation des consommations en population suivant les pays peut en partie s'expliquer par des étendues d'âge non strictement comparables et par des

Tableau 1.VI : Prévalence-vie (%) de la consommation de cannabis dans différents pays européens : résultats d'enquêtes transversales en population adulte et en population jeune (d'après Anonyme OEDT, 2000b)

	Tranches d'âge	
Pays	16-69 ans	15-39 ans
Royaume-Uni		
1994	21,0	34,0[1]
1996	22,0	36,0[1]
1998	25,0	42,0[1]
Suède		
1996	9,0	12,0[2]
1998	13,0	16,0[2]
Espagne		
1996	14,2	22,9[2]
1998	22,2	31,8[2]
Pays-Bas		
1997-1998	18,1	
Irlande		
1999	6,4	
Grèce		
1998	13,1	
ex-Allemagne de l'Est		
1995	3,6	6,4[3]
1997	4,2	7,8[3]
ex-Allemagne de l'Ouest		
1995	13,9	21,0[3]
1997	13,4	20,1[3]
France		
1995	16,0	
Finlande		
1996	7,3	15,0[4]
1998	9,7	15,7[4]
Danemark		
1994	31,3	
Belgique		
1994	5,8	

[1] : 16-29 ans ; [2] : 15-34 ans ; [3] : 18-39 ans ; [4] : 16-34 ans

méthodes de sondage (courrier, entretiens en face-à-face ou au téléphone) induisant une sous-déclaration plus ou moins grande. Mais les différences s'expliqueraient aussi par des facteurs propres aux pays tels que la disponibilité et l'accessibilité du cannabis, et son acceptation sociale.

Évolution chez les jeunes

Environ 16 % des jeunes de l'Union européenne nés en 1983 et interrogés en 1999 (âgés de 15-16 ans) auraient déjà consommé au moins une fois du cannabis. Ces chiffres sont très proches de ceux retrouvés en France.

Les prévalences-vie chez les 15-16 ans ont augmenté dans tous les pays européens (tableau 1.VII). Le Royaume-Uni et l'Irlande, pays de forte consommation, présentent des prévalences de consommation chez les plus jeunes qui semblent depuis quelques années se stabiliser. En revanche, les prévalences de consommation ne cessent de croître dans les autre pays : c'est le cas de la Finlande, du Danemark, de la Belgique et de la France.

Tableau 1.VII : Évolution des prévalences-vie de consommation de cannabis chez les jeunes de 15 à 16 ans dans différents pays européens (données ESPAD 1995, 1999)

Pays	Année/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 de la consommation chez les jeunes est également constaté aux États-Unis (Bauman et Phongsavan,1999 ; Barrett, 1999), en Australie (Lynskey et coll., 1999) et en Nouvelle-Zélande, pays ayant déjà au départ une forte prévalence de consommation de cannabis. Au Canada, Adlaf et coll. (2000) observent chez des collégiens ou lycéens âgés de 12 à 19 ans une augmentation régulière de la prévalence au cours des douze derniers mois, passant de 11,7 % à 29,2 % entre 1991 et 1999.

On observe au total un accroissement important de la consommation de cannabis au cours des dix dernières années chez les jeunes Européens et habitants d'autres pays anglo-saxons. Cet accroissement s'accompagne d'une tendance à une certaine homogénéisation des consommations entre filles et garçons. Il va de pair avec une forte augmentation des indicateurs du marché du cannabis.

Variations géographiques

Des variations locales de consommation ont été observées dans différents pays. Des études anglaises, américaines ou espagnoles présentent des prévalences pouvant varier du simple au triple, selon qu'il s'agit d'une zone rurale, urbaine ou périurbaine (Konings et coll., 1995 ; Kandel et coll., 1997 ; Perkonigg et coll., 1998 ; Forsyth et coll., 1999), d'une région ou d'une autre (Miller et Plant, 1996 ; Ogborne et Smart, 2000), d'étudiants vétérinaires ou en sociologie d'une même université (Webb et coll., 1997 ; Martinez et coll., 1999) ou de différents quartiers au sein d'une même ville (Bobashev et Anthony, 1998). Une analyse spécifique de l'enquête de l'Inserm sur la santé des adolescents de 1993 (Choquet et Ledoux, 1994), portant sur les conduites à risque et les consommations d'alcool, de tabac et de cannabis chez des adolescents de 11 à 19 ans, montrait que l'association alcool, tabac et cannabis paraissait légèrement plus fréquente en Île-de-France qu'ailleurs (Choquet et coll., 1998). Cette tendance semble s'être accentuée dans les résultats du Baromètre jeunes en Ile-de-France réalisé en 1997-1998, qui indiquait une consommation régionale de cannabis significativement plus importante en Ile-de-France que dans le reste du pays, tant en termes de prévalence-vie que de consommation au cours des douze derniers mois (Embersin et Grémy, 2000).

La disponibilité des produits psychoactifs détermine en partie les niveaux de consommation des différents produits. Dans les zones où l'accessibilité du cannabis est très faible, la consommation d'alcool peut être plus importante que dans celles où se procurer du cannabis est facile. Cela a été par exemple montré en Finlande, où la prévalence de consommation encore très peu élevée par rapport à celle enregistrée dans les autres pays européens est surtout due aux niveaux de consommation très faibles en dehors des grandes villes. Dans ce pays, les prévalences-vie avoisinent les 20 % environ dans la population adulte d'Helsinki, alors qu'elles n'atteignent pas 3 % dans les zone rurales (l'inverse est d'ailleurs observé en ce qui concerne l'alcool, davantage consommé en zone rurale). Une étude anglaise (Webb et coll., 1997) réalisée dans dix universités montre des variations de prévalence qui ne sont expliquées que de façon partielle par les différences des populations recrutées selon les disciplines. Ces variations, plutôt locales, montrent que les niveaux de consommation de cannabis dans une population donnée dépendent également de l'environnement immédiat et des nombreux facteurs déterminant l'accès à la consommation de cannabis.

Caractéristiques de la consommation

L'usage de cannabis peut être exploré dans le contexte plus global de la polyconsommation. Certains auteurs ont par ailleurs rapporté les effets négatifs éventuellement ressentis par les consommateurs. Enfin, la coexistence de

la consommation de cannabis et de l'expérimentation de substances psychoactives dites « dures » a fait l'objet de différentes analyses.

Polyconsommation

Toutes les études étrangères (Hammer et Vaglum, 1991, 1992 ; Jessor et coll., 1986 ; Lynskey et coll., 1998 ; Zoccollilo et coll., 1999 ; Adlaf et coll., 2000 ; Royo-Bordonada et coll., 1997 ; Perkonigg et coll., 1998 ; Patton et coll., 1995 ; Aarons et coll., 1999 ; Mc Gee et Feehan, 1993) ou françaises (Baromètres santé, études ESPAD et ESCAPAD…) montrent qu'en général les consommations soutenues de cannabis sont accompagnées et ont été précédées par les consommations de tabac et d'alcool. De plus rares études portant sur les très forts consommateurs de cannabis (Cohen et Sas, 1997 ; Bourque et coll., 1991) montrent une trajectoire de consommation moins conventionnelle, avec des passages d'emblée et précoces à la consommation de cannabis, ou un passage préalable par des substances psychoactives de synthèse, avec des différences marquées entre les hommes et les femmes. Ces auteurs notent une grande hétérogénéité de ces groupes de forts consommateurs de cannabis en termes de risques associés.

Les corrélations entre les différentes consommations d'alcool, de tabac et de cannabis sont toujours retrouvées lorsqu'elles sont recherchées. Ainsi Lynskey et coll. (1999) retrouvent des coefficients significatifs de 0,56 pour l'alcool et le cannabis, et de 0,51 pour l'alcool et le tabac d'une part, et pour le tabac et le cannabis d'autre part. Ces résultats montrent que, statistiquement, plus la consommation d'alcool ou de tabac est élevée, plus la consommation de cannabis l'est également ; ils suggèrent aussi que les consommations d'alcool et de tabac sont liées. Lynskey et coll. (1998, 1999) montrent que les utilisateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans l'année) présentent davantage de consommations d'alcool et de tabac que les non-consommateurs. Ogborne et Smart (2000), dans une enquête transversale réalisée en population générale, rapportent que la proportion de fumeurs de tabac est de 20 % chez les sujets n'ayant jamais consommé de cannabis, contre 67 % chez ceux en ayant consommé au moins 1 fois au cours des douze derniers mois. Ces proportions sont respectivement de 5,9 % et 63 % chez les sujets rapportant ou non une consommation d'au moins 10 verres d'alcool en seule occasion dans les douze derniers mois. Parmi les usagers de cannabis au cours des douze derniers mois, la proportion de fumeurs quotidiens de tabac et de consommateurs d'alcool de plus de 10 verres au moins une fois dans l'année ou des personnes ayant eu des problèmes liés à leur consommation d'alcool est toujours beaucoup plus élevée que chez les non-consommateurs de cannabis.

Dans une autre étude canadienne, Adlaf et coll. (2000) montrent que, parallèlement à l'accroissement de la consommation de cannabis, a été observé un

accroissement de la consommation d'alcool, et notamment de la consommation aiguë (ivresse), et de tabac. L'enquête ESCAPAD a également montré une similitude entre les trajectoires d'expérimentation de l'ivresse alcoolique et de cannabis : une méthode statistique de classification des consommateurs a permis de catégoriser les jeunes interrogés en fonction de leurs différentes consommations d'alcool, de tabac et de cannabis. Chez les non-consommateurs d'alcool, 42,7 % ont déjà consommé du tabac et 13 % du cannabis. Cette proportion de consommateurs de cannabis est bien inférieure à celle retrouvée dans l'ensemble de l'échantillon (49,6 %). À l'opposé, les 14,3 % de l'échantillon ayant un usage répété d'alcool (plus de 40 fois dans l'année) regroupent 46,0 % des jeunes déclarant une consommation répétée de cannabis, contre 23,1 % pour les autres. Ces 14,3 % de l'échantillon ayant un usage répété d'alcool regroupent également 94,1 % des jeunes ayant déjà expérimenté une ivresse (contre 61,7 % dans l'ensemble de l'échantillon), montrant les associations entre ivresse et consommation de cannabis. Dans le Baromètre santé 2000 (Anonyme, 2000a), aucun jeune ne dit avoir essayé le cannabis sans avoir au moins une fois dans sa vie fumé une cigarette ou bu un verre d'alcool.

Problèmes associés à la consommation de cannabis

Un pourcentage important des fumeurs expérimentés disent avoir ressenti, à un moment ou à un autre dans leur trajectoire de consommateur, des effets négatifs de la consommation de cannabis. Ainsi, Cohen et Sas (1997) montrent que, parmi les sujets ayant consommé du cannabis plus de 25 fois au cours de leur vie, 53 % déclarent avoir souffert au moins 5 fois dans leur trajectoire d'un manque de concentration et 30 % d'une perception visuelle altérée, entre autres effets négatifs. De plus, 23 % disent avoir manqué au moins une fois à des obligations dans leur travail et 5 % rapportent des problèmes avec la justice. Ces deux derniers problèmes sont également rapportés par Halikas et coll. (1983) auprès de consommateurs de 50 fois et plus au cours des douze derniers mois aux États-Unis. Perkonigg et coll. (1998) montrent dans leur étude réalisée auprès d'adolescents munichois que les problèmes avec la justice sont plus nombreux chez les consommateurs importants de cannabis.

Les problèmes de santé semblent d'autant plus fréquents que les niveaux de consommations sont élevés. Konings et coll. (1995) rapportent dans une étude effectuée auprès d'adolescents suisses que les usagers de substances psychoactives (dont le cannabis) présentent davantage de problèmes de santé et de difficultés à s'intégrer dans la société.

Dans le Baromètre santé jeunes du CFES mené auprès de jeunes âgés de 12 à 19 ans en 1997-1998 (Arènes et coll., 1999), les polyconsommateurs (tabac,

alcool et cannabis)[5] présentent indiscutablement plus de difficultés que les non-polyconsommateurs, même à des niveaux de consommation paraissant peu élevés. On observe chez eux davantage de conduites à risque telles que des actes de violence subis ou agis, des pensées suicidaires, des accidents ou des difficultés d'ordre scolaire et familial. Chez les polyconsommateurs (à sexe, composition familiale et niveau social ajustés), le risque d'un accident de deux roues est ainsi multiplié par un facteur 2 environ par rapport aux autres jeunes non polyconsommateurs. La proportion des sujets polyconsommateurs à déclarer un manque de valorisation de la part de leurs parents ou de l'institution scolaire est également plus élevée. Cet accroissement des conduites à risque est retrouvé de façon similaire dans différentes études ou rapports français (Baromètre santé 2000 (Anonyme, 2000a) ; Choquet et Ledoux, 1994 ; Choquet et coll., 1998 ; Ballion, 1999). Ces accroissements de risque commencent à apparaître à des niveaux de polyconsommation déclarés qui paraissent peu importants et relativement courants (Anonyme, 2000a). Toutefois, le rôle propre de la consommation de cannabis dans cet accroissement des conduites à risque est difficile à identifier.

Dans l'enquête du Baromètre jeunes 1997-1998 (Arènes et coll., 1999), 5,5 % des jeunes de 15 à 19 ans ayant expérimenté le cannabis ont également expérimenté une autre substance psychoactive telle que la cocaïne, l'héroïne, le crack, les amphétamines ou les hallucinogènes. Si l'on ne peut nier que la consommation d'héroïne, de cocaïne ou de crack passe presque obligatoirement par une consommation préalable de cannabis, elle est également précédée par une consommation régulière de tabac ou d'alcool. Ainsi, les expérimentateurs de ces substances psychoactives telles que la cocaïne, l'héroïne, le crack, les amphétamines ou les hallucinogènes sont plus nombreux (3,7 %) chez les fumeurs quotidiens de tabac que chez les non-fumeurs ou les fumeurs non quotidiens (0,3 %). Chez les jeunes ayant déjà éprouvé une ivresse alcoolique, cette proportion est de 3,5 %, contre 1 % chez les jeunes n'ayant jamais été ivres. Cette relation est encore plus forte chez les jeunes polyconsommateurs, puisque 11,4 % d'entre eux ont consommé une autre substance psychoactive contre 0,6 % des non-polyconsommateurs.

L'expérimentation d'une substance telle que la cocaïne, l'héroïne, le crack, les amphétamines ou les hallucinogènes ne concerne donc qu'une faible proportion des consommateurs de substances psychoactives « licites » (tabac ou alcool) ou de cannabis ; cette proportion représente toutefois un nombre élevé d'individus si l'on considère l'ampleur de la consommation de cannabis en population générale.

5. Les polyconsommateurs sont ici définis par une consommation de tabac d'au moins une cigarette par jour, une consommation d'alcool au moins bi-hebdomadaire et/ou une ivresse par an, et une consommation de cannabis ≥ 10 fois au cours de la vie.

En conclusion, l'ensemble des données recueillies suggère un accroissement rapide de la consommation de cannabis chez les jeunes, une prévalence au cours de la vie plus importante et un usage plus intensif. Toutefois, les enquêtes repèrent moins bien les consommations quotidiennes. Cet accroissement récent et important de la consommation de cannabis chez les jeunes est associé le plus souvent à une polyconsommation et à d'autres conduites à risque. Il n'est pas possible de déterminer à partir des études épidémiologiques si la nature de la corrélation entre la consommation de cannabis associée à celles d'alcool et de tabac et les comportements à risque est causale, mais cette corrélation existe incontestablement. Chez les adultes, la prévalence de consommation au cours des douze derniers mois semble n'avoir que modérément augmenté dans les dix dernières années. Compte tenu de la diffusion extrêmement importante de la consommation et de l'accroissement des fréquences de consommation de cannabis chez les jeunes, un suivi de ces nouvelles générations d'usagers est nécessaire pour confirmer l'abandon des consommations à l'âge adulte.

Trop peu d'études ont porté sur les fréquences élevées de consommation, les signes de dépendance qui pourraient être associés et les trajectoires des consommateurs. Il semble nécessaire de relever systématiquement dans les études à venir les fréquences et quantités consommées, et d'homogénéiser les différentes définitions de consommation expérimentale, occasionnelle, régulière, répétée. Cela devrait permettre d'évaluer la prévalence des consommations régulières ou quotidiennes, qui n'est que rarement renseignée, et d'établir une typologie des consommations afin de les rendre comparables d'une étude à l'autre et de mieux les caractériser.

BIBLIOGRAPHIE

AARONS GA, BROWN SA, COE MT, MYERS MG, GARLAND AF et coll. Adolescent alcohol and drug abuse and health. *J Adolesc Health* 1999, **24** : 412-421

AARONS GA, BROWN SA, HOUGH RL, GARLAND AF, WOOD PA. Prevalence of adolescent substance use disorders across five sectors of care. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, **40** : 419-426

ADLAF EM, PAGLIA A, IVIS FJ, IALOMITEANU A. Nonmedical drug use among adolescent students : highlights from the 1999 Ontario Student Drug Use Survey. *CMAJ* 2000, **162** : 1677-1680

ANONYME. ESPAD « European school survey project on alcohol and other drugs ». Enquête européenne auprès des jeunes scolarisés. OFDT, Inserm et Conseil de l'Europe, Groupe Pompidou, 1995

ANONYME. OCRTIS. Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants. Infractions à la législation sur les stupéfiants et usage de drogue en France. Les statistiques de l'année 1990, Ministère de l'intérieur, 1991

ANONYME. OCRTIS. Infractions à la législation sur les stupéfiants et usage de drogue en France. Les statistiques de l'année 1991, ministère de l'Intérieur, 1992

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de drogues : statistiques 1992, ministère de l'Intérieur, 1993

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de drogues : statistiques 1993, ministère de l'Intérieur, 1994

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1994, ministère de l'Intérieur, 1995

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1995, ministère de l'Intérieur, 1996

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1996, ministère de l'Intérieur, 1997

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1997, ministère de l'Intérieur, 1998

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1998, ministère de l'Intérieur, 1999

ANONYME. OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1999, ministère de l'Intérieur, 2000c

ANONYME. Baromètre santé, enquête auprès des 12-75 ans, premiers résultats, CFES ed, 2000a

ANONYME. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (European monitoring centre for drugs and drugs addiction). The 2000 annual report on the State of drugs problem in the european union, 2000b

ANONYME. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanes. OFDT, rapport 2001, à paraître

ARENES J, JANVRIN MP, BAUDIER F. Baromètre santé jeunes 1997-1998, éd CFES. 1999

BACHMAN JG, JOHNSON LD, O'MALLEY PM. Explaining recent increases in students' marijuana use : impacts of perceived risks and disapproval, 1976 through 1996. *Am J Public Health* 1998, **88** : 887-892

BALLION R. Les conduites déviantes des lycéens. Centre d'analyse et d'intervention sociologiques, EHESS,CNRS, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, avril 1999

BARRETT ME. Increases in marijuana use among eighth grade students in Texas. *Subst Use Misuse* 1999, **34** : 1647-1663

BAUDIER F, ARENES J. Baromètre santé adultes 1995-1996, éd CFES. 1997

BAUDIER F, DRESSEN CH, ALIAS F. Baromètre santé adultes 1992, éd CFES. 1994

BAUMAN A, PHONGSAVAN P. Epidemiology of substance use in adolescence : prevalence, trends and policy implications. *Drug Alcohol Depend* 1999, **55** : 187-207

BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P. Regards sur la fin de l'adolescence : consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000. Observatoire Français des drogues et des toxicomanies, 2000

BECK F, PERETTI-WATEL P. EROPP 99. Représentations, opinions et perceptions relatives aux psychotropes. OFDT, 2000

BECK F. Les Français et les drogues : perceptions, opinions, attitudes. 1988-1998. *Tendances* mai 1999, Observatoire français des drogues et des toxicomanies

BOBASHEV GV, ANTHONY JC. Clusters of marijuana use in the United States. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 1168-1174

BOEKHOUT VAN SOLINGE T. Cannabis in France. Cannabis policy, criminal law and human rights. Bremen University. CEDRO eds, 1995 : 1-8

BOTVIN GJ. Preventing drug abuse in schools : social and competence enhancement approaches targeting individual-level etiologic factors. *Addict Behav* 2000, **25** : 887-897

BOUARD I. Aléas. Alcool, cannabis, ecstasy chez les 18-25 ans en Centre Bretagne : enquête exploratoire. 1999, 40 p

BOURQUE LB, TASHKIN DP, CLARK VA, SCHULER R. Demographic and health characteristics of heavy marijuana smokers in Los Angeles County. *Int J Addict* 1991, **26** : 739-755

BRAUN BL, TEKAWA IS, GERBERICH SG, SIDNEY S. Marijuana use and medically attended injury events. *Ann Emerg Med* 1998, **32** : 353-360

BROOK JS, WHITEMAN M, FINCH SJ, MOROJELE NK, COHEN P. Individual latent growth curves in the development of marijuana use from childhood to young adulthood. *J Behav Med* 2000, **23** : 451-464

CHABROL H, CALLAHAN S, FREDAIGUE N. Cannabis use by French adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 400-401

CHOQUET M, LEDOUX S. Enquête santé des adolescents 1993. INSERM éds. Paris, 1994

CHOQUET M, GREMY I, LAGADIC C. Do adolescents of the Parisian suburbs take more drugs than others ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998, **46** : 183-192

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. *Tendances* 2000, **6** : 1-4

CHOQUET M, HASSLER C, LEDOUX S. Alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites parmi les élèves des collègues et lycées. ESPAD 1999, France. Rapport Inserm/OFDT 2001, à paraître

COHEN P, SAS A. Cannabis use, a stepping stone to other drugs ? The case of Amsterdam. CEDRO éds, 1996, 23 p

COHEN P, SAS A. Patterns of cannabis use in Amsterdam among experienced cannabis users. CEDRO éds, 1997 : 1-12

COHEN PDA. Monitoring cannabis use : a case study. *In :* Cannabis use in Amsterdam. CEDRO éds, 1997

DAVIDSON F, CHOQUET M. Les lycéens et les drogues licites et illicites. Inserm éd, 1980

DE PERETTI C. High school students in hard suburbs and illicit drugs. *Santé Publique* 1998, **10** : 313-327

DEGENHARDT L, LYNSKEY M, HALL W. Cohort trends in the age of initiation of drug use in Australia. *Aust NZ J Public Health* 2000, **24** : 421-426

EMBERSIN C, GRÉMY I. Les conduites à risque chez les jeunes Franciliens : exploitation régionale du Baromètre santé. Rapport de L'ORS Ile-de-France, 2000

FENDRICH M, YUN SOO KIM J. Multiwave analysis of retest artifact in the National longitudinal survey of youth drug use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 239-253

FERGUSSON DM, LYNSKEY MT, HORWORD LJ. Patterns of cannabis use among 13-14 year old New Zealanders. *NZ Med J* 1993, **106** : 247-250

FINKE L, WILLIAMS J. Alcohol and drug use of inter-city versus rural school age children. *J Drug Educ* 1999, **29** : 279-291

FORSYTH AJM, ALASDAIRE JM, BARNARD M. Contrasting levels of adolescent drug use between adjacent urban and rural communities in Scotland. *Addiction* 1999, **94** : 1707-1718

HALIKAS JA, WELLER RA, MORSE CL, HOFFMAN RG. Regular marijuana use and its effect on psychosocial variables : A longitudinal study. *Compr Psychiatry* 1983, **24** : 229-235

HALL W, SWIFT W. The THC content of cannabis in Australia : evidence and implications. *Aust NZ J Public Health* 2000, **24** : 503-508

HAMMER T, VAGLUM P. Further course of mental health and use of alcohol and tranquilizers after cessation or persistence of cannabis use in young adulthood : a longitudinal study. *Scand J Soc Med* 1992, **20** : 143-150

HAMMER T, VAGLUM P. Users and nonusers within a high risk milieu of cannabis use. A general population study. *Int J Addict* 1991, **26** : 595-604

HICKMAN M, COX S, HARVEY J, HOWES S, FARRELL M et coll. Estimating the prevalence of problem drug use in inner London : A discussion of three capture-recapture studies. *Addiction* 1999, **94** : 1653-1662

JESSOR R, DONOVAN JE, COSTA F. Psychosocial correlates of marijuana use in adolescence and young adulthood : The past as prologue. *Alcohol, Drugs & Driving* 1986, **2** : 31-49

JOHNSON RA, GERSTEIN DR. Initiation of use of alcohol, cigarettes, marijuana, cocaine, and other substances in US birth cohorts since 1919. *Am J Public Health* 1998, **88** : 27-33

KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* 1997, **44** : 11-29

KOHN L, PIETTE D. Cannabis consumption in young people living in Brussels : observational conclusions drawn from a preliminary study. *Sante Publique* 1997, **9** : 463-474

KONINGS E, DUBOIS-ARBER F, NARRING F, MICHAUD PA. Identifying adolescent drug users : results of a national survey on adolescent health in Switzerland. *J Adolesc Health* 1995, **16** : 240-247

KONTULA O. The prevalence of drug use with reference to problem use in Finland. *Int J Addict* 1995, **30** : 1053-1066

LALINEC MICHAUD M, SUBAK ME, GHADIRIAN AM, KOVESS V. Substance misuse among native and rural high school students in Quebec. *Inter J Addictions* 1991, **26** : 1003-1012

LEX BW, GRIFFIN ML, MELLO NK, MENDELSON JH. Alcohol, marijuana, and mood states in young women. *Int J Addictions* 1989, **24** : 405-424

LYNSKEY M, WHITE V, HILL D, LETCHER T, HALL W. Prevalence of illicit drug use among youth : results from the Australian School Students' Alcohol and Drugs Survey. *Aust NZ J Public Health* 1999, **23** : 519-524

LYNSKEY MT, FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. The origins of the correlations between tobacco, alcohol, and cannabis use during adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, **39** : 995-1005

MARTINEZ JM, DEL RIO MC, LOPEZ N, ALVAREZ FJ. Illegal drug-using trends among students in a spanish university in the last decade (1984-1994). *Subst Use Misuse* 1999, **34** : 1281-1297

MCBROOM JR. Correlates of alcohol and marijuana use among junior high school students : family, peers, school problems, and psychosocial concerns. *Youth Society* 1994, **26** : 54-68

MCGEE R, FEEHAN M. Cannabis use among New Zealand adolescents. *NZ Med J* 1993, **106** : 345

MERRILL JC, KLEBER HD, SHWARTZ M, LIU H, LEWIS SR. Cigarettes, alcohol, marijuana, other risk behaviors, and american youth. *Drug Alcohol Depend* 1999, **56** : 205-212

MILLER PM, PLANT M. Drinking, smoking, and illicit drug use among 15 and 16 year olds in the United Kingdom. *Br Med J* 1996, **313** : 394-397

MILLER WR, TOSCOVA RT, MILLER JH, SANCHEZ V. A theory-based motivational approach for reducing alcohol/drug problems in college. *Health Educ Behav* 2000, **27** : 744-759

NAHAS G. Frequency of cannabis use by adolescents : distribution conforming to the Ledermann model. *Bull Acad Natl Med* 1982, **166** : 509-513

NEWBURY-BIRCH D, WHITE M, KAMALI F. Factors influencing alcohol and illicit drug use among medical students. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : 125-130

NOVINS DK, MITCHELL CM. Factors associated with marijuana use among American Indian adolescents. *Addiction* 1998, **93** : 1693-1702

OGBORNE AC, SMART RG, ADLAF EM. Self-reported medical use of marijuana : a survey of the general population. *Cmaj* 2000, **162** : 1685-1686

OGBORNE AC, SMART RG. Cannabis users in the general Canadian population. *Subst Use Misuse* 2000, **35** : 301-311

PALLE C, TELLIER S. Les usagers de drogues pris en charge par le système de soins en novembre 1997. *Études et résultats* **59**, DREES, avril 2000

PAPE H, HAMMER T, VAGLUM P. Are « traditional » sex differences less conspicuous in young cannabis users than in other young people ? *J Psychoactive Drugs* 1994, **26** : 257-263

PATTON GC, HIBBERT M, ROSIER MJ, CARLIN JB, CAUST J, BOWES G. Patterns of common drug use in teenagers. *Aust J Public Health* 1995, **19** : 393-399

PEDERSEN W, MASTEKAASA A, WICHSTROM L. Conduct problems and early cannabis initiation : a longitudinal study of gender differences. *Addiction* 2001, **96** : 415-431

PERKONIGG A, LIEB R, HOFLER M, SCHUSTER P, SONNTAG H, WITTCHEN HU. Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time : incidence, progression and stability in a sample of 1 228 adolescents. *Addiction* 1999, **94** : 1663-1678

PERKONIGG A, LIEB R, WITTCHEN HU. Prevalence of use, abuse and dependence of illicit drugs among adolescents and young adults in a community sample. *Eur Addict Res* 1998, **4** : 58-66

PERRY SM. Lesbian alcohol and marijuana use : Correlates of HIV risk behaviors and abusive relationships. *J Psychoactive Druds* 1995, **27** : 413-419

POULTON R. Cannabis use in young New Zealanders. *NZ Med J* 1997, **110** : 279

REILLY D, DIDCOTT P, SWIFT W, HALL W. Long-term cannabis use : characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction* 1998, **93** : 837-846

ROBERTSON JR, MILLER P, ANDERSON R. Cannabis use in the community. *Br J Gen Pract* 1996, **46** : 671-674

ROGERS S, GRIBBLE J, TURNER CH, MILLER H. Entretiens autoadministrés sur ordinateurs et mesure des comportements sensibles. *Population* 1999, **54** :231-250

ROYO-BORDONADA MA, CID-RUZAFA J, MARTIN-MORENO JM, GUALLAR E. Drug and alcohol use in Spain : consumption habits, attitudes and opinions. *Public Health* 1997, **111** : 277-284

SHELDON T. Cannabis use falls among dutch youth. *Br Med J* 2000, **321** : 655A

SIDNEY S, BECK JE, TEKAWA IS, QUESENBERRY CP, FRIEDMAN GD. Marijuana use and mortality. *Am J Public Health* 1997, **87** : 585-590

SMART RG, OGBORNE AC, NEWTON TAYLOR B. Drug abuse and alcohol problems among cocaine abusers in an assessment/referral service. *Br J Addiction* 1990, **85** : 1595-1598

SMART RG, OGBORNE AC. Drug use and drinking among students in 36 countries. *Addict Behav* 2000, **25** : 455-460

SWIFT W, HALL W, TEESSON M. Cannabis use and dependence among Australian adults : results from the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Addiction* 2001, **96** : 737-748

WEBB E, ASHTON H, KELLY P, KAMALI F. Patterns of alcohol consumption, smoking and illicit drug use in British university students : interfaculty comparisons. *Drug Alcohol Depend* 1997, **47** : 145-153

WELLS JE. Cannabis uses in young New Zealanders. *NZ Med J* 1997, **110** : 174-175

WINNAIL SD, VALOIS RF, MCKEOWN RE, SAUNDERS RP, PATE RR. Relationship between physical activity level and cigarette, smokeless tobacco, and marijuana use among public high school adolescents. *J Sch Health* 1995, **65** : 438-442

WRIGHT JD, PEARL L. Knowledge and experience of young people regarding drug abuse, 1969-89. *BMJ* 1990, **300** : 99-103

ZOCCOLILLO M, VITARO F, TREMBLAY RE. Problem drug and alcohol use in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 900-907

2

Contextes d'usage du cannabis

Le cannabis est un produit psychoactif dont la consommation suscite bien des questions. Tantôt qualifié de « drogue douce », on lui attribue des consommations collectives, liées aux sociabilités ; tantôt qualifié simplement de « drogue », on lui donne plutôt un rôle de précurseur dans un cheminement qui mène à d'autres substances plus « dures ». Ces deux versions ne sont pas exemptes d'*a priori*. Elles sont liées à des systèmes de représentations des usages des produits psychoactifs.

En France, depuis les années quatre-vingt, les usages du cannabis ont été assez généralement décrits en termes de convivialité et de détente. D'un côté, une utilisation ponctuelle et sociable, volontiers qualifiée de « festive » ou de « récréative », de l'autre l'usage régulier et solitaire du « drogué ». D'une certaine manière, consommer avec d'autres personnes, dans une ambiance de fête, c'est rester dans le lien social et s'opposer à l'image de l'héroïnomane, séparé de la société par le rapport exclusif qu'il entretient avec son produit. Dans les pratiques ainsi décrites, on fume le cannabis entre amis, la confection du « joint » étant ritualisée et le partage constant (Xiberras, 1989 ; Dubet, 1992). Pourtant, les choses ne semblent pas toujours si évidentes et un travail ethnographique en banlieue parisienne met l'accent sur des pratiques individuelles, y compris en groupe, ou solitaires (Aquatias et coll., 1997).

Ces différentes versions ne sont pas forcément antinomiques. Les fumeurs de cannabis consomment-ils différemment en fonction des âges et des situations personnelles ou sociales ? Comment consomme-t-on le cannabis ? À quelles intentions correspondent ces consommations ? Les contextes d'usage, entre usages collectifs et usages solitaires, festivités et ennui, montrent comment les consommations s'articulent à des époques de la vie et à des situations familiales, scolaires, professionnelles… On peut ainsi mieux comprendre le sens et les finalités des consommations et mieux spécifier les risques des produits, selon les époques de la vie et les configurations sociales.

Trajectoires de consommation de cannabis

Différentes étapes peuvent constituer le parcours d'un fumeur de cannabis : le contact, l'expérimentation ou l'initiation, l'engagement. Le contact décrit le

fait de voir du cannabis ou de connaître des gens qui en consomment. Le cannabis n'est plus alors totalement étranger à l'univers du jeune. L'expérimentation, ou initiation, correspond aux premières expériences qui ne sauraient présager de la suite des consommations. L'engagement désigne un rythme de consommation, quel qu'il soit, et un type de relations avec le produit. Même s'il s'agit seulement d'occasions ponctuelles, cette irrégularité même désigne une forme de relation. En fait, selon le rythme des consommations, on pourra parler d'engagement relatif (la variation de la fréquence de consommation est importante) ou d'engagement réel (la variation de la fréquence de consommation est faible ou due à des circonstances indépendantes de la volonté du fumeur). De l'engagement dans des consommations occasionnelles à l'engagement quotidien, c'est toute une gamme de possibilités qui se décline, pouvant par ailleurs se succéder dans le temps en fonction des circonstances.

Bien sûr, ces trois étapes ne sont pas nécessairement présentes dans toutes les trajectoires : il peut y avoir expérimentation sans qu'il y ait eu contact, comme il se peut que l'expérimentation ne soit pas suivie d'engagement. Enfin, plusieurs types d'engagements peuvent se succéder dans le temps, avec des périodes d'arrêt provisoire ou un arrêt définitif.

En fait, les engagements constituent probablement l'étape la plus importante si l'on désire comprendre à quoi correspondent les usages du cannabis. C'est cependant sur ces engagements que les données semblent les plus inconsistantes, la plupart des travaux portant sur l'initiation. Dans certaines études, la déclaration d'une expérimentation suffit à sélectionner un profil de « consommateur ». Nous parlerons donc d'usage, de manière générique, pour englober aussi bien l'expérimentation que les différents types possibles d'engagements, quand les études ne permettent pas de spécifier le rythme et les quantités consommées.

Description des études

La plupart des études correspondent à une population spécifique, observée ou interrogée à une époque donnée. On dispose de peu d'études longitudinales qui sont pourtant, d'un point de vue méthodologique, plus appropriées pour déterminer le début des consommations et leur évolution (pour cette raison, il sera précisé quand des recherches longitudinales seront examinées). Presque toutes les études citées ici ont été effectuées par questionnaires. Les données correspondent aux déclarations des personnes lors de la passation des questionnaires, et ces déclarations ont été peu contrôlées. Bien que les méthodes utilisées soient habituellement assez fiables, la parfaite crédibilité des réponses ne peut être assurée, comme à chaque fois que l'on aborde un domaine impliquant des actes considérés comme déviants : une sous-déclaration relative existe donc. Quelques études sont de type ethnographique ou, plus

généralement, qualitatif. Si elles ne permettent pas de mesurer la prévalence des consommations, elles permettent de mieux comprendre les logiques qui sous-tendent les usages. Le type de méthode employé dans ces différentes études sera précisé chaque fois que nécessaire.

Les « jeunes » constituent la population la plus étudiée en ce qui concerne l'usage de cannabis. Mais ce terme de « jeunes » recouvre des réalités bien différentes : les études portent sur des jeunes scolarisés ou ayant arrêté leurs études, issus de milieux défavorisés ou appartenant à des classes moyennes et supérieures. Les classes d'âge elles-mêmes sont fort différentes et l'on voit des études qui disposent d'échantillons allant de 9 ans à 32 ans.

La plupart des travaux sur les consommations de cannabis chez les jeunes tentent de repérer les facteurs intervenant dans l'initiation, l'usage et l'abus du cannabis. Ces facteurs sont étudiés pour tenter de mettre au jour ceux d'entre eux qui pourraient être « prédictifs » des usages de cannabis. Ils visent, à terme, à fonder la mise en place de politiques de prévention plus efficaces pour limiter l'initiation et l'usage de cannabis.

Ces différentes études sur les jeunes et les facteurs « prédictifs » de l'usage ont cependant certaines limites. Elles se situent assez souvent dans un courant comportementaliste (behaviorisme) qui attache beaucoup d'importance à la transmission des normes sociales et à la conformité des comportements par rapport aux règles sociales. Cela est légitime, au vu des objectifs de ces études, mais limite cependant la compréhension des attitudes et des comportements des usagers de cannabis. De même, l'usage de cannabis étant *a priori* considéré comme néfaste dans la plupart des études américaines citées, les facteurs favorisant l'usage sont considérés comme des facteurs de risque et ceux limitant l'usage comme des facteurs de protection, quels que soient les consommations et les risques associés. Il est nécessaire de préciser que le terme de facteur « prédictif » ne détermine pas des causalités, même si certains auteurs sont ambigus sur ce point. Un facteur prédictif, en épidémiologie, désigne un facteur qui augmente la possibilité d'un événement indépendamment de son caractère causal. Les résultats n'expliquent jamais la totalité des initiations, mais déterminent des facteurs augmentant les probabilités d'expérimentation du cannabis. Pour ce faire, la plupart des recherches étudient une population donnée à un moment donné et, à partir des résultats obtenus, se projettent en arrière pour tenter de déterminer quels facteurs ont joué sur l'initiation et l'usage. Les fréquences et les quantités d'usage ont peu été prises en compte : les jeunes considérés comme des « usagers » peuvent aussi bien être des jeunes consommant quotidiennement, de manière très ponctuelle ou seulement une ou deux fois dans leur vie. De fait, les facteurs considérés permettent d'étudier l'initiation, mais bien peu le passage à des engagements plus forts qui, au demeurant, ne peuvent être qualifiés avec exactitude et ne permettent pas de comprendre quand une situation de consommation devient « à risque ».

Dans la plupart des travaux, la « famille » est assez souvent considérée comme suivant un modèle général, qui est peu ou pas précisé. Les modes éducatifs ne

sont pas spécifiés et les relations intrafamiliales sont qualifiées par la chaleur ou l'identification aux parents, mais rarement par rapport à des modèles culturels. Or on sait bien qu'il n'existe pas une seule forme familiale et, dans les sociétés occidentales, plusieurs modes éducatifs cohabitent souvent. Pour définir de quelle façon les différentes caractéristiques familiales sont susceptibles de jouer, il aurait fallu pouvoir définir un modèle de référence des structures culturelles familiales, ce qui n'a jamais été fait. Ainsi, les formes culturelles familiales des États-Unis, de la Colombie, du Canada, de la Suède et de la France, pays où ont été effectués la plupart des travaux auxquels il est fait référence ici, sont mal caractérisées.

Ces études sont cependant utiles en ce qui concerne les contextes d'usage dans la mesure où, examinant les différentes variables susceptibles d'amener à la consommation, elles peuvent mettre l'accent sur des situations, familiales ou scolaires par exemple, qui nous renseignent sur les conditions d'initiation.

Usages juvéniles du cannabis

Un certain nombre de conclusions générales sont reprises dans pratiquement tous les travaux analysés. Il n'existe pas de déterminant causal direct, ni de facteur unique des usages de produits psychoactifs. Cela s'applique, bien sûr, aussi au cannabis. L'usage ou l'abus de produits psychoactifs ne peut être complètement déclenché par un ou des facteurs étiologiques : c'est le cumul de plusieurs facteurs qui produit une situation où l'usage prend corps. Des facteurs de protection s'opposent aux facteurs de risque : plus une personne dispose de facteurs de protection, moins elle est susceptible d'utiliser du cannabis.

Un seul et même modèle est susceptible d'expliquer aussi bien l'expérimentation d'alcool et de cannabis (Donovan, 1996), que d'alcool, de cannabis et de tabac (Hansen et coll., 1987). Ce que l'on entend ainsi, c'est que plusieurs facteurs semblent déterminants aussi bien pour l'usage d'alcool et de tabac que de cannabis. Ces trois produits sont assez souvent associés et répondent aux mêmes facteurs prédictifs. Mais cela n'induit pas que le modèle susceptible d'expliquer ces consommations soit totalement défini. Simplement, à partir des résultats connus, on voit que les variations de consommation des trois produits évoluent souvent en fonction des mêmes facteurs. 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. Cependant, puisque la corrélation entre les trois produits est avérée, chaque fois que des résultats y feront référence, nous les mentionnerons.

Plusieurs types de facteurs sont examinés dans les différentes études, facteurs qui se recoupent souvent. Ces facteurs émergent des principaux milieux qui

constituent l'environnement social des jeunes : la famille, les groupes d'amis (pairs) et l'école. Ces trois domaines s'influencent souvent mutuellement et peuvent être ramenés à des problèmes plus fondamentaux comme le contrôle social et la transmission des valeurs.

Influence du milieu familial

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.

Usage de produits psychoactifs par les parents

Le fait que les parents utilisent des produits psychoactifs, soit le cannabis, soit l'alcool, influence l'usage des enfants (Hochman et Brill, 1973 ; Wills et coll., 1994 ; Blumenfield et coll., 1972). Cette conclusion se retrouve dans des études effectuées à des époques relativement distantes, ce qui pourrait montrer qu'il s'agit là sinon d'une constante, au moins d'un facteur relativement stable d'influence sur l'expérimentation du cannabis. Plusieurs explications sont proposées. La première est liée à la théorie de la gestion du stress (*stress coping theory*) : le fait que les parents usent de produits psychoactifs pour gérer le stress peut laisser à penser aux enfants que ce moyen de gestion est approprié, et ils l'utiliseraient alors à leur tour. Les parents usagers ont un moindre contrôle d'eux-mêmes et leurs enfants sont davantage stressés (Wills et coll., 1994), ce qui semble démontrer que la gestion du stress par le cannabis serait relativement inappropriée. Cependant, on ne sait pas si le moindre contrôle de soi naît de la consommation de cannabis ou si elle est indépendante de celui-ci ; d'autre part, le stress des enfants n'est pas ou peu qualifié, on ne sait pas s'il est en rapport avec la consommation ou le comportement des parents. Une seconde explication est que les enfants suivent l'exemple parental par un apprentissage social (*social learning*) des usages de produits psychoactifs. Cet apprentissage est présent non seulement au niveau de l'usage et des moyens de gestion du stress, mais aussi au niveau des valeurs transmises par les parents : une plus grande importance accordée à l'indépendance et une moindre valeur donnée à la réussite sociale, une plus grande tolérance à l'égard des comportements déviants (Jessor, 1976). Une troisième explication est celle de la diminution du contrôle des parents usagers sur leurs enfants. L'affiliation des enfants à des pairs fumant du cannabis est plus importante quand les parents consomment un produit psychoactif (aussi bien tabac et alcool que cannabis) (Wills et coll., 1994). Les parents consommateurs sont plus laxistes, ont des standards différents ou ont moins d'influence sur leurs enfants dans le choix de leurs amis (Hansen et coll., 1987). Ces différentes explications ne sont, bien sûr, ni contradictoires ni exclusives et peuvent se conjuguer.

Les travaux sur l'influence des frères et sœurs aînés sur leurs cadets recoupent ces conclusions. Ainsi, l'usage de tabac du père et l'usage d'alcool et d'autres substances psychoactives des frères et des sœurs sont corrélés avec l'initiation des jeunes au cannabis (Brook et coll., 1999a). Hochman et Brill (1973)

avaient déjà souligné ce phénomène en montrant que les consommations de tabac, barbituriques, amphétamines, cannabis et autres hallucinogènes par l'enfant le plus âgé dans la fratrie pouvaient augmenter les probabilités de consommation de ses puînés. De même, il existe une relation importante entre l'usage d'alcool par les aînés de la fratrie et la consommation des plus jeunes (Conger et coll., 1994), mais cette relation s'établit en fonction de la qualité de la relation avec les parents, laquelle décroît quand ceux-ci utilisent eux-mêmes des produits psychoactifs. De manière générale, les usages des aînés dans la fratrie peuvent influencer les cadets. Mais, quand les parents ne consomment pas de produits psychoactifs, l'influence des aînés consommateurs sur leurs benjamins est limitée par l'attachement de ces derniers aux parents, qui entraîne lui-même un moindre usage de substances psychoactives.

Les usages des parents sont donc aussi bien susceptibles de jouer au niveau du contact avec le produit que sur l'initiation et l'usage. Ces facteurs sociaux mis au jour doivent être pondérés par le fait qu'il est possible qu'il existe des facteurs génétiques de sensibilité aux addictions. D'autre part, bien sûr, il existe de nombreux cas où les parents ne consomment pas de produits et où les enfants consomment du cannabis : au-delà des usages de produits psychoactifs des parents, s'affirment d'autres facteurs familiaux qui sont susceptibles de faciliter ou d'accentuer les usages des enfants.

Socialisation, acquisition des compétences et profil de personnalité

De nombreuses études sur les adolescents mettent en avant des facteurs décrits comme « personnels » ou « individuels » : compétences à la prise de décision, tendance à la prise de risque, affirmation de soi… Bien que les études mettent peu en rapport ces facteurs avec des situations familiales ou sociales, et soient donc de peu d'utilité dans l'étude des contextes d'usage, il est nécessaire de les examiner brièvement ici.

Le déficit de compétences sociales favorise l'usage de cannabis (Epstein et coll., 1995). Une étude longitudinale portant sur le rapport entre les usages d'alcool et de cannabis et les comportements à l'adolescence (Pandina et coll., 1990) confirme ces résultats : qu'il s'agisse des compétences de base (ténacité, sociabilité, contrôle des émotions…) ou des niveaux d'évolution de ces compétences, leur plus ou moins grande intégration favorise l'usage de cannabis et d'alcool. Plus globalement, parmi les adolescents étudiés dans cette recherche, ceux qui indiquent des déficits de compétences sont plus susceptibles d'être impliqués dans l'usage d'alcool ou de cannabis et d'augmenter leur consommation pendant les quatre années de l'étude. Ceux qui consomment déjà au début de celle-ci sont plus susceptibles de persister et de montrer des compétences sociales moindres, et ce davantage pour les 12-15 ans que pour les 15-18 ans. Enfin les déficits de compétence personnelle (estime de soi, impulsivité, désinhibition, colère…) seraient davantage liés à la consommation d'alcool, alors que les déficits sociaux (faible sociabilité, délinquance, faible recherche de supports sociaux…) seraient plus souvent liés à la consommation

de cannabis. La perpétuation des déficits de compétences peut maintenir l'usage. Dans un sens, il s'agit là d'un mécanisme de compensation par rapport à une inadéquation entre les compétences acquises et celles requises par les rôles sociaux adultes (Pandina et coll., 1990). Cependant, on notera que certains indicateurs utilisés ici pour décrire les « déficits sociaux » ne sont pas liés directement au cannabis, mais plutôt au statut social de ce produit : il en est ainsi de la délinquance, qui peut être liée à la prohibition du produit, ainsi que de la « faible sociabilité », cette dernière pouvant être expliquée par l'interdiction du produit, les consommateurs se retrouvant entre eux et limitant l'accès de leurs groupes à d'autres usagers.

Les travaux des équipes réunies autour de Brook (Brook et coll., 1998, 1999a et b), traitant uniquement des usages de cannabis, donnent des résultats assez similaires, bien qu'employant des termes différents. Ainsi, une mauvaise intégration de l'ego (défini comme le contrôle de soi, la compréhension et l'adhésion aux règles sociales et la conscience des impératifs moraux sur lesquels se basent ces règles) peut provoquer une détresse qui se signale par des symptômes comme la dépression, l'anxiété, les difficultés interpersonnelles et l'obsession. Les comportements non conventionnels, qui correspondent aux normes sociales non intégrées, augmenteraient les probabilités d'initiation. Mais ils sont également liés à la sélection des amis. Moins les jeunes ont des comportements conventionnels, plus ils ont tendance à sélectionner des amis ayant des comportements semblables, parmi lesquels peuvent alors se trouver des consommateurs de cannabis. Les comportements non conventionnels et la détresse favorisent le début de l'usage.

Une des études de cette équipe, réalisée en Colombie, montre une association des facteurs familiaux, personnels et amicaux (groupes de pairs) avec l'usage de cannabis. Un cheminement est décrit qui pose le rôle primordial de certains facteurs : les facteurs familiaux négatifs (faible identification avec les parents, temps limité passé avec les parents, résistance au contrôle parental, faible affection maternelle, faibles règles parentales, usage de cannabis dans la fratrie, influences des pairs plus fortes que celle des parents) sont associés au développement d'une « personnalité prédisposée à l'usage de drogue » (*drug prone personnality*). Cette dernière serait, selon les auteurs, caractérisée par la délinquance, la faible perception de la réussite scolaire, une faible intégration de l'ego, une faible estime de soi, une activité sexuelle précoce, une tolérance à la déviance, la recherche de sensations et le développement de certains troubles mentaux (anxiété, dépression, obsession et difficultés interpersonnelles). Cette personnalité est associée à la sélection d'amis déviants, elle-même associée à l'usage de cannabis. Les auteurs notent également que les personnalités prédisposées à l'usage de substances psychoactives sont associées plus fréquemment à l'usage de cannabis, malgré la présence de facteurs familiaux négatifs bénins (Brook et coll., 1998). Cette dernière conclusion mérite d'être discutée. Comme on l'a vu plus haut, ce sont d'abord les facteurs familiaux négatifs qui sont primordiaux dans le cheminement décrit. De plus, dans cette

étude comme dans celle de 1999 (Brook et coll., 1999a), les consommations de cannabis ne sont pas différenciées et seule l'initiation est prise en compte. Bien que les auteurs parlent de « début de consommation », rien dans leur article ne permet de disposer d'informations sur la prolongation de la consommation. Dans ce cas, il est peut-être possible de dire que des facteurs prédisposent à l'expérimentation, mais pas à l'engagement dans une consommation répétée, ce qui relativise beaucoup la notion de « personnalité prédisposée à l'usage de drogue ». L'étude de 1999, qui était longitudinale, aurait pu mesurer l'évolution des consommations. Mais la différence n'étant pas faite entre expérimentation et engagement, il est difficile de justifier les résultats en ce qui concerne une hypothétique prédisposition à la consommation de cannabis.

Enfin, des facteurs comme la délinquance ou encore la tolérance à la déviance peuvent difficilement être considérés comme totalement personnels et indépendants de tout milieu social. De même, la notion de « comportements non conventionnels » ou celle de contrôle de soi ou de contrôle des émotions mettent en cause l'intériorisation de normes sociales qui nécessite d'abord l'émergence de ces normes, phénomène social s'il en est, et ne peut s'opérer que dans un cadre social historiquement et culturellement déterminé (Elias, 1975).

Au demeurant, les démonstrations de Pandina et d'Epstein sont plus mesurées et ne dénient pas l'imbrication des liens entre sujet et environnement dans l'acquisition des compétences sociales, ce qui semble difficile au vu des connaissances actuelles sur le processus de socialisation (Dubar, 1995). La proposition d'une prédisposition de la personnalité à la consommation de substances psychoactives semble donc fortement tendancieuse, au vu des résultats qui la supportent. Cependant, ces résultats, bien que portant sur des facteurs dits personnels, mettent en avant le rôle de la famille dans l'acquisition des compétences de base.

Mode d'éducation des parents

Un composant important des relations entre enfants et parents est le mode éducatif qu'adoptent les parents. Bien qu'il soit peu fait référence aux modèles culturels de l'éducation familiale, la perception qu'ont les consommateurs de leurs parents est souvent assez différente de celle qu'ont leurs camarades non fumeurs. Les consommateurs décrivent leurs mères comme plus permissives et leurs pères comme plus stricts que les non-usagers qui considèrent globalement leurs parents comme justes mais fermes (Blumenfield et coll., 1972). Blumenfield et ses collègues s'interrogent alors sur le sens de ce critère « prédictif » : les jeunes s'écartent-ils de leurs familles, ou les familles favorisent-elles leur écartement ? Le fort usage d'alcool dans l'échantillon considéré les fait pencher vers la seconde réponse : les parents alcooliques auraient une capacité moindre à établir une relation étroite et mature avec leurs enfants. Mais les modes éducatifs sont peu détaillés : on ne peut conclure dans le sens

d'une responsabilité unilatérale soit des parents, soit des enfants, qu'il s'agisse de l'état des relations intrafamiliales ou de l'usage de cannabis des enfants.

Qu'en est-il cependant de la description que font les jeunes usagers et non usagers du contrôle parental ? Le mode d'éducation que les parents appliquent se caractérise en partie par le contrôle qu'ils appliquent à leurs enfants. Le contrôle des horaires et des lieux de sortie des jeunes est un premier élément : en France, les jeunes de 12 à 19 ans plus contrôlés quant aux horaires sont moins souvent fumeurs réguliers (22,3 % contre 29,5 %) (Arènes et coll., 1999). La sélection des amis peut également faire l'objet d'un contrôle parental. Les parents peuvent effectuer un tri parmi les jeunes rencontrés par leurs enfants, en agréant ou non le choix de ces derniers. C'est ainsi qu'Hansen et coll. (1987) expliquent l'influence parentale sur les usages de cannabis de leurs enfants, la sélection empêchant l'association avec des pairs utilisateurs de cannabis. Mais cette conclusion n'est pas corroborée par d'autres études. Cependant, on peut voir que la diminution de l'implication et de l'attachement familial augmente les probabilités d'association avec des pairs usant de produits psychoactifs (Hoffman, 1995). Si la sélection n'est pas toujours opérée directement par les parents, il est possible qu'elle dérive malgré tout de leur influence.

Le rôle des sanctions parentales apparaît également relativement important. L'étude de Swaim et coll. (1998) montre que la sévérité des parents envers l'usage de produits psychoactifs est perçue par les enfants, en l'occurrence des jeunes de 13 à 18 ans ayant abandonné l'école, comme un signe d'attention et limite les usages de produits. Cependant, la sévérité des parents ne produit pas nécessairement une réponse appropriée des enfants. Son efficacité est en lien avec la cohésion familiale (*family strength*), mesurée à partir de trois critères, l'attention mutuelle des parents et de l'enfant, le contrôle parental et l'entente de l'enfant avec les parents. Le mode éducatif est donc en rapport direct avec la qualité des relations dans la famille.

Qualité des liens entre parents et enfants

La cohésion familiale se construit au confluent de contraintes externes (le contrôle social) et de contraintes internes (l'intériorisation des valeurs). Pour que les valeurs parentales soient transmises et intériorisées, il est nécessaire que les liens avec les parents soient suffisamment forts. On pourrait penser que la qualité des liens est, en partie, une fonction de leur stabilité, c'est-à-dire de la présence ou non de conflits dans la famille pouvant amener à la séparation des parents. Une des traces de ces conflits est bien évidemment le divorce. En Suède, les divorces des parents sont un facteur favorisant l'expérimentation des enfants (Pedersen, 1990 ; Hammer et Vaglum, 1990), mais également un usage plus important de ces derniers (cinquante fois au moins au cours de la vie) (Pedersen, 1990). En France, les jeunes vivant avec leurs deux parents de naissance signalent moins fréquemment des consommations de cannabis au cours de la vie (25,1 % contre 40,1 %, dans le Baromètre santé 1997-1998 du

CFES, Arènes et coll., 1999). En revanche, aux États-Unis, la stabilité de la structure familiale ne semble pas influer sur l'usage de cannabis (Hochman et Brill, 1973 ; Epstein et coll., 1995).

Les travaux d'Hoffmann (1995) permettent cependant de raccorder ces résultats. Il note que la distinction entre familles « intactes » (deux parents au foyer), monoparentales et recomposées est simpliste et précise qu'il est plus important de se concentrer sur les relations familiales qui suivent une séparation que sur la séparation elle-même. Les familles ayant vécu des séparations ne désavantagent pas forcément les enfants. Mais il note que le divorce parental ou la cohabitation avec un beau-parent diminuent l'attachement familial parmi les adolescents, ce qui n'est pas le cas si l'adulte « rapporté » est un membre de la famille d'origine (une grand-mère, par exemple). Enfin, il souligne le fait que, si les divorces et les séparations sont susceptibles de jouer sur les usages de cannabis des enfants, ils ne constituent pas un désavantage irrémédiable, la qualité des relations entre adultes et enfants dans les familles recomposées étant l'élément majeur.

Ce sont les relations intrafamiliales, bien plus que la composition de la famille, qui justifient et légitiment les modes éducatifs : si les relations sont bonnes, alors il est probable que les limites posées par les parents seront, au moins en partie, respectées. Ainsi, le travail de Blumenfield et de ses collègues montre que les jeunes consommateurs se sentent moins proches de leurs parents et des autres membres de la famille que les non-consommateurs (Blumenfield et coll., 1972). Au niveau des modes éducatifs, pas plus l'interdiction stricte que la tolérance ne semblent fonctionner de manière systématique. Ce qui joue n'est pas tant les limites qui sont posées, mais la manière dont elles sont posées et acceptées par les enfants. Il est bien question là de la perception que les enfants ont de la cohérence des modes éducatifs et de la légitimité des parents à proscrire certains comportements.

Modèle parental

Si l'usage ou le non-usage des parents peut être considéré comme un facteur de transmission de valeurs et d'attitudes aux enfants, on peut logiquement penser que le modèle social que proposent les parents pourra alors aussi affecter les enfants en ce qui concerne les usages de cannabis. La notion de modèle social des parents est déterminée par l'identification des enfants à leurs parents. Elle est mesurée par l'admiration paternelle et maternelle, l'émulation paternelle et maternelle et la ressemblance au père et à la mère.

La recherche d'Hansen et coll. (1987) ne montre pas de corrélation entre identification aux parents et usage de cannabis des enfants. Mais ces données sont contredites par celles, plus récentes, de Brook et coll. (1998, 1999a), qui montrent que plus les jeunes s'identifient à leurs parents, moins ils sont susceptibles d'expérimenter le cannabis (bien sûr, les valeurs ne sont jamais totalement « parentales », elles sont aussi l'expression de valeurs sociales et de normes de culture, de groupe, de classe…). Les mêmes chercheurs écrivent que

la chaleur parentale (définie par l'affection maternelle et paternelle) et l'identification avec les parents font baisser les risques d'initiation. Ces travaux sont confirmés par le fait que la personne adulte la plus admirée par les jeunes (qu'il s'agisse de parents, de célébrités…) influence l'usage (Epstein et coll., 1995).

La notion de modèle social semble donc importante dans la détermination des usages des jeunes. Elle est toutefois essentiellement liée à la qualité des liens qui relient parents et enfants, puisque c'est l'identification qui apparaît comme un facteur limitant l'initiation et l'usage. On peut relier cette influence à la théorie de l'apprentissage social.

L'influence du milieu familial sur l'usage de cannabis des jeunes associe le modèle proposé par les parents et la qualité des liens qui les unissent aux enfants. D'un côté, les parents proposent un modèle d'utilisation des produits psychoactifs (alcool, cannabis et tabac), de l'autre, ils proposent au contraire un modèle d'abstinence ou de régulation des consommations. Selon la qualité des liens qui unissent parents et enfants (l'identification et la chaleur familiale), les enfants vont reprendre certains usages de consommation ou de relative abstinence en s'écartant ou en restant proches de leurs parents.

Cependant, dans ce jeu d'influences, il est d'autres acteurs qui, à partir d'un certain âge, vont perturber le modèle familial : il s'agit des « pairs ».

Influence des pairs

Le terme de « pairs » désigne les proches des jeunes, ceux qui ont le même âge et avec qui ils partagent des activités sociales en dehors de la famille. La notion de pair est définie de manière très variable selon les études : il s'agit parfois d'une catégorie souple et mal définie (Brook et coll., 1999a), de personnes désignées comme pairs ou amis sans que soit précisée la nature exacte des liens entre eux (Epstein et coll., 1995) ou d'amis proches (Sheppard et coll., 1987).

Cependant, et quelles que soient les définitions utilisées, les différentes recherches soulignent le rôle des amis dans l'initiation et l'usage : effet d'entraînement ou changement de valeurs sociales au contact d'autres jeunes ? L'arbitrage entre les valeurs des parents et celles des jeunes est alors décisif. Comment se confrontent les influences respectives des groupes de jeunes et des familles ? Glynn (1981), qui a fait une revue de la littérature existant à ce sujet jusqu'aux années quatre-vingt, note qu'à aucun moment une influence prend complètement le pas sur l'autre et que les influences des uns, parents ou amis, ne provoquent pas le rejet total des valeurs des autres.

Valeur symbolique de la consommation de cannabis

Les jeunes, à l'adolescence, sortent progressivement de la sphère d'influence de leurs parents pour entrer dans celle des amis de leur âge : cette confrontation entre des idées et des valeurs propres à différentes générations produit des

modifications dans leurs comportements, qui vont avec une contestation des modèles familiaux, quelles que soient l'intensité et la forme de cette contestation. Dans cette configuration, l'usage de cannabis peut être utilisé, comme l'est le tabac, pour marquer une différence d'identité entre les jeunes et leurs parents.

Les attitudes vis-à-vis des produits se modifient donc en fonction des âges et ce de manière non linéaire. C'est ce que montre une étude canadienne en milieu scolaire (Kohn et coll., 1986) : les structures cognitives des adolescents changent entre 17 et 19 ans. Mais elles n'évoluent pas de manière simple : alors que les jeunes de 17 ans et ceux de 19 ans ont des positions inverses par rapport au rôle symbolique de protestation de la consommation de cannabis, ceux de 17 ans y étant peu sensibles et ceux de 19 ans très sensibles, cette fonction est peu présente pour les jeunes de 18 ans.

On pourrait relier cela à certaines valeurs de l'usage de cannabis aux États-Unis et en Suède : certains auteurs relèvent une relation entre la consommation et la participation active à la contestation politique (Jessor, 1976), l'opposition politique (Pedersen, 1990) ou le sentiment que les lois sont injustes (Blumenfield et coll., 1972). L'enquête de Hochman en 1973 note aussi que les utilisateurs de cannabis sont plus susceptibles d'avoir des parents « libéraux ». Cependant, les études américaines (Jessor, 1976 ; Blumenfield et coll., 1972) sont relativement anciennes et l'on ne retrouve pas cette notion de contestation politique dans les études plus récentes. Il semble qu'il y ait là une évolution, peut-être due en partie à la généralisation de la consommation, qui sort alors des milieux spécifiques de la contestation sociale où elle s'est initialement développée dans les années soixante. On trouve un même modèle en France où les consommations de cannabis dans les années soixante-dix étaient fortement liées à une critique sociale forte, avant de se diffuser et de perdre en grande partie la valeur de contestation qui leur était associée. Cette association serait encore présente en Suède, si l'on suit les travaux de Pedersen.

Reste que, au-delà des valeurs associées au produit dans un contexte historique, l'usage de cannabis peut avoir valeur de détachement par rapport aux adultes et de prise d'autonomie, au même titre que les consommations de tabac et d'alcool. En ce sens, il peut garder une certaine valeur symbolique de remise en cause de l'ordre établi, ne serait-ce que par son statut vis-à-vis de la loi. On restera néanmoins prudent à ce sujet, l'extension de la consommation aux États-Unis comme en France pouvant réduire le caractère transgressif de la consommation de cannabis.

Normes sociales des pairs

L'étude canadienne de Kohn et coll. (1986) note que les usages des 18 et 19 ans répondent à une fonction de reconnaissance des normes sociales des amis, alors que, pour les 17 ans, la distinction personnelle semble plus importante. De nombreuses études notent que plus l'on a d'amis consommant du

cannabis, plus il est probable que l'on en consommera. Il est difficile là encore de donner un sens à la dynamique de consommation : est-ce parce que les conceptions des jeunes vis-à-vis des substances psychoactives ont changé qu'ils consomment avec leurs pairs ou est-ce parce qu'ils ont vu leurs pairs consommer qu'ils ont changé leur perception du produit ?

L'initiation au cannabis se fait le plus souvent de manière collective : il est rare que les jeunes consomment seuls pour la première fois. Pour que des jeunes aient envie d'essayer de fumer un joint, il faut généralement qu'ils remettent en cause la présentation négative qui a pu leur être faite du cannabis ; ce n'est pourtant pas toujours le cas, puisque quelques exemples de consommation intergénérationnelle, où parents et enfants consomment ensemble, ont été rapportés (Aquatias et Jacob, 1998). Toutefois, l'absence de travaux sur ces situations ne permet pas de les considérer plus avant. Ce sont leurs pairs déjà consommateurs qui sont les plus susceptibles de les influencer, particulièrement ceux qui sont très proches. Si un adolescent voit certaines personnes proches de lui, qu'il aime, admire ou respecte, fumer un joint de haschich, il pourra avoir envie d'en consommer à son tour. En fait, plus le cannabis est présent dans l'entourage, plus son utilisation risque d'être facilitée.

Un rapport français (Ballion, 1999) signale que près de 80 % des lycéens étudiés (9 919 personnes réparties dans six académies) connaissent une ou des personnes fumant du cannabis. Parmi ceux qui disent n'utiliser aucun produit psychoactif, 23,5 % seulement déclarent connaître dix personnes et plus fumant du haschich, alors que les proportions sont de 76,9 % pour ceux qui ne consomment que du haschich. Plus le cannabis est présent dans les groupes que fréquentent les jeunes, plus les chances qu'ils en usent sont grandes. Rien là que de très logique : les groupes de jeunes se forment souvent sur des affinités électives. Plus leur proximité est grande, plus leurs opinions générales sont proches, plus leurs comportements sont susceptibles de se ressembler.

Influence du milieu scolaire

L'école est un autre facteur influençant la transmission des valeurs aux enfants. Ainsi, une bonne adaptation au milieu scolaire, correspondant en partie à l'adoption des normes sociales reconnues, peut jouer sur l'usage de cannabis.

Consommation de cannabis et résultats scolaires

Les travaux de Oetting et Beauvais (1987) et de Swaim et coll. (1993) montrent que plus les jeunes ont un haut niveau d'ajustement scolaire, moins ils sont susceptibles d'avoir des relations avec des pairs utilisateurs de substances psychoactives. La notion d' « ajustement scolaire positif » correspond à trois critères, l'attitude envers l'école, l'attitude envers les professeurs et les performances scolaires (Swaim et coll., 1998). On notera que l'ajustement scolaire positif est corrélé en partie à la « cohésion familiale » mesurée par l'attention des parents, le contrôle parental et l'entente avec les parents. Cela

semble assez logique : quand les normes et les valeurs transmises par les familles sont similaires à celles transmises par l'institution scolaire, la cohésion familiale et l'ajustement scolaire vont de pair. Cependant, des différences apparaissent en fonction du sexe et de l'origine ethnique.

Au-delà de l'adaptation aux normes de l'institution scolaire, il est intéressant de mesurer le poids de la consommation sur les résultats des jeunes scolarisés. Les sources disponibles à ce sujet sont peu nombreuses et relativement anciennes. Le travail de Blumenfield et coll. (1972) ne signale pas de différences dans les résultats scolaires entre des consommateurs et des non-consommateurs, qu'il s'agisse de consommateurs occasionnels (de une à trois consommations en trois mois) ou de consommateurs réguliers (une consommation par semaine ou plus).

L'étude de Hochman et Brill (1973) réalisée sur 1 400 étudiants corrobore ces résultats. Là également, les étudiants sont classés en fonction de leur consommation : non-usagers (pas d'usage ou moins de dix fois dans l'année passée), usagers occasionnels (plus de dix fois dans l'année passée ou deux fois par semaine dans les trois dernières années), usagers chroniques (trois fois ou plus par semaine depuis trois ans ou plus). Quels que soient les types d'usage, aucun rapport n'apparaît entre usage de cannabis et performances scolaires, pas plus qu'avec les comportements en termes de discipline. En revanche, ils notent que les utilisateurs chroniques ont des interruptions de scolarité plus fréquentes que les non-usagers, sans cependant d'écart de performance lorsqu'ils reprennent leurs études. Ce dernier résultat évoque d'autres travaux, plus récents, sur le rapport entre consommation de cannabis et arrêt des études. La recherche de Bray et coll. (2000) souligne une corrélation positive entre l'initiation au cannabis et l'abandon du collège entre 15 et 18 ans. Les utilisateurs de cannabis sont 2,3 fois plus susceptibles d'abandonner leurs études que les non-usagers. L'initiation correspondant ici à un seul usage au cours de la vie, les auteurs soulignent que le rôle du cannabis dans l'abandon des études est probablement surestimé. On imagine mal qu'une seule expérimentation, quand c'est le cas, puisse conduire à arrêter ses études sans que d'autres facteurs interviennent. Par ailleurs, l'ajustement au milieu scolaire n'est pas mesuré, alors qu'il peut induire aussi un arrêt des études, indépendamment ou conjointement à l'expérimentation de cannabis. On ne peut donc induire ici une relation directe entre consommation et abandon des études. Cependant, cette corrélation est évoquée dans d'autres travaux (Pedersen, 1990 ; Swaim et coll., 1998). Cette dernière étude met l'accent sur le fait qu'un faible attachement à l'école, suivi de l'abandon des études, est un facteur facilitant l'usage. Une autre hypothèse envisage une entrée précoce des consommateurs dans la vie adulte, et donc un abandon précoce de l'école (Hammer et Vaglum, 1990).

Il semble donc que l'usage de cannabis pourrait favoriser l'abandon des études, et que l'abandon des études, de mauvais résultats scolaires et un attachement faible à l'école pourraient induire au moins l'initiation au cannabis.

Motivations et conformité sociale

Si les résultats de Swaim et coll. (1998) révèlent un certain poids de la conformité sociale, ils permettent aussi de relier le rôle des pairs et celui de l'ajustement scolaire. Les groupes de pairs ont autant d'influence sur l'usage de cannabis des étudiants que sur celui des jeunes qui ont arrêté l'école. Mais ces derniers ont plus de chances d'avoir des pairs consommateurs de cannabis et donc de consommer eux-mêmes. Cependant, la définition des groupes de pairs est ici assez différente des autres études, puisque l'on considère des groupes d'amis très proches, où l'influence des différents jeunes dans la relation est rendue possible par l'intimité et la proximité. Les effets d'entraînement dans des groupes plus distants (la classe d'école, le groupe de voisinage) ne ressortent pas ou peu des études, qui ne mesurent qu'assez peu la qualité des relations entre jeunes. 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 des valeurs des amis de même âge. Il s'agit là d'une forme d'acculturation (processus de perte des valeurs liées à sa propre culture, au moment où sont assimilées d'autres valeurs étrangères à sa culture), les jeunes opérant progressivement une sélection parmi les valeurs familiales comme parmi les valeurs de leurs pairs pour constituer leurs propres systèmes de référence. Ce processus est net chez les adolescents et recoupe la théorie des comportements à problèmes (Jessor, 1976) qui place le phénomène de transition entre le cocon familial et l'autonomisation au centre des explications des usages de cannabis des jeunes. Dans ce cadre, à défaut de caractériser l'usage de cannabis comme un facteur de déviance, on pourrait le qualifier comme un marqueur de prise d'autonomie. Il ne s'agit pas de dire ici, bien sûr, que l'usage de cannabis correspond à un stade « normal » du développement des jeunes, mais simplement de remarquer qu'il est un des marqueurs, parmi d'autres, de la prise de distance des jeunes par rapport à leurs familles. Cet usage peut ensuite devenir problématique ou non.

Influences du milieu social

Les différents éléments étudiés ci-dessus montrent que les influences de la famille, des pairs et de l'école se croisent, s'additionnent ou se confrontent dans la transmission de valeurs et d'attitudes. Il est alors nécessaire de tenter d'articuler toutes ces données.

Contrôle social, structures familiales et structures sociétales

La description de l'arbitrage des influences entre parents et groupes de pairs montre que plusieurs mécanismes sociaux peuvent jouer sur les usages. Le contrôle social semble bien tenir un rôle dans l'initiation. Il s'effectue d'abord par les parents, à travers le contrôle des sorties et des fréquentations des enfants, ensuite par les autres adultes, avec la surveillance des actes déviants et le relais des informations par le jeu des rumeurs.

On peut ainsi expliquer la différence entre le nombre d'initiations en milieu rural et celui en milieu urbain (Hochman et Brill, 1973 ; Hammer et Vaglum, 1990), le contrôle social étant plus fort dans les unités géographiques à faible densité démographique. Une autre explication est la moindre présence du produit : le Baromètre santé jeunes 1997-1998 relève que les jeunes résidant dans des communes rurales se voient moins proposer du cannabis que les autres (42,4 % contre 50 %) (Arènes et coll., 1999).

De même, le contrôle social est en général plus fort sur les jeunes filles que sur les jeunes garçons. C'est ce que montre, par exemple, l'étude de Brook et coll. (1998) réalisée en Colombie où les femmes, dans une société machiste, sont davantage contrôlées que les hommes. Les études américaines, suédoises et françaises corroborent ce fait en montrant que, parmi les consommateurs de cannabis, les hommes sont plus nombreux que les femmes. Le fait que les usages féminins sont en augmentation pourrait être interprété comme un changement de la conception du contrôle parental des filles.

Certaines recherches montrent un lien entre la pratique religieuse et le non-usage de cannabis. Plus les utilisateurs sont élevés dans l'athéisme, plus ils ont tendance à consommer, ce pourcentage est encore plus élevé pour ceux qui s'identifient comme athées, qu'ils aient été élevés ou non comme tels (Blumenfield et coll., 1972, Swaim et coll., 1998). Le rôle de la religion est indiqué dans plusieurs autres études : plus la pratique religieuse est importante, moins les initiations au cannabis auraient lieu. La recherche de Hochman et Brill (1973) est plus précise sur ce point et, bien qu'elle soit relativement ancienne, le lien qu'elle établit entre religion et usage mérite d'être souligné : les fumeurs de cannabis suivent moins souvent la religion de leurs parents que les non-consommateurs et leur pratique religieuse est inférieure à celle des non-consommateurs. Il est difficile de déterminer si l'usage de cannabis a un effet sur la pratique religieuse ou si c'est la baisse de la pratique religieuse qui est à l'origine de la consommation. En revanche, l'intégration sociale et les valeurs obtenues par la religion peuvent jouer sur la conformité sociale des jeunes et, en conséquence, limiter les usages de cannabis. La confession religieuse des jeunes est souvent celle de leurs parents et s'affirme alors comme une extension de la transmission des valeurs parentales. Mais les communautés religieuses ont également tendance à mettre en œuvre un plus grand contrôle social de leurs membres qui assure un relais du contrôle parental des enfants.

Les indices relevés dans les différentes études montrent bien que les usages de cannabis, considérés comme des comportements déviants dans la plupart des sociétés occidentales (Swaim et coll., 1998), sont fortement reliés à la plus ou moins grande intégration sociale des jeunes. En conséquence, les milieux où l'intégration sociale est élevée, qu'elle transite par le contrôle social et parental et/ou par l'intériorisation des valeurs sociales (par la famille, la religion, les cadres sociaux et culturels), devraient limiter les initiations et les usages de cannabis. Pourtant, l'extension du phénomène, que ce soit dans des milieux

favorisés dont on pourrait penser qu'ils soutiennent l'intégration ou dans des milieux traditionalistes où l'acquisition des normes collectives est forte, met aussi l'accent sur le fait que les facteurs d'intégration sociale ne sont pas suffisants pour éviter initiations et usages.

Plusieurs explications peuvent être proposées :
- des modifications des conceptions de l'usage de cannabis ont eu lieu dans certains milieux : les générations des années soixante et soixante-dix (en France et aux États-Unis), susceptibles d'avoir elles-mêmes utilisé du cannabis, porteraient un regard moins strict sur les usages de leurs enfants. L'intégration sociale jouerait bien, mais l'usage de cannabis serait considéré comme une déviance minimale, sans réelle importance ;
- des modifications sont intervenues dans les modes éducatifs : le déplacement des modes d'éducation familiale de l'autoritarisme parental vers une « démocratie familiale », notamment dans les classes moyennes et supérieures, permettrait une plus grande souplesse dans le suivi des codes et des valeurs des familles. Mais cela n'explique pas pourquoi le cannabis se diffuse dans les classes populaires, traditionnellement plus proches d'un mode éducatif autoritaire ;
- les valeurs des générations précédentes ont été plus fortement remises en cause par les générations montantes, au moins en ce qui concerne l'usage de cannabis.

Ces différentes explications, en séparant classes populaires, moyennes et supérieures, montrent qu'il est nécessaire de porter une attention plus grande aux statuts sociaux et aux classes socioéconomiques pour différencier les effets de l'intégration sociale (au niveau de la famille, des groupes de pairs, de l'école) sur la consommation de cannabis.

Milieux sociaux et consommations de cannabis

Peu de travaux portent sur les usages en fonction des milieux sociaux. Si les catégories socioéconomiques sont bien prises en compte dans les différentes études, les échantillons ne sont pas représentatifs des populations et ne permettent pas de comparaisons ou, quand les conditions requises sont rassemblées, elles n'apparaissent pas avoir de rôle dans l'initiation ou l'usage. Cependant, l'analyse de Oetting et Beauvais (1990), effectuée à partir d'enquêtes nationales et locales, montre que les jeunes vivant dans des quartiers économiquement défavorisés pourraient être plus susceptibles de consommer des produits psychoactifs.

De même, un certain nombre d'études laissent penser, lorsque l'on corrèle leurs résultats, que l'origine sociale pourrait bien avoir une importance, non pas dans l'initiation, mais bien dans les usages et leurs conséquences. Ainsi, bien qu'il manque d'études récentes et complètes pour examiner les rapports entre résultats scolaires et usage de cannabis, les résultats de Hochman et Brill (1973) remettent en cause la notion de syndrome amotivationnel. Puisque

aucune différence n'apparaît au niveau des résultats scolaires entre les non-consommateurs et les consommateurs, y compris ceux qui fument du cannabis quotidiennement, il semble difficile de croire que le cannabis soit la source unique de cette manifestation qui se caractérise par un désinvestissement existentiel avec déficit mnésique, émoussement affectif et intellectuel. Hochman et Brill émettent deux hypothèses qui peuvent expliquer cette relative faiblesse du syndrome amotivationnel : soit l'usage de cannabis ne réduirait que marginalement la volonté de réussite sociale, soit il ne jouerait un rôle que chez les personnes ayant déjà une motivation relativement basse. Le fait qu'ils aient travaillé sur des étudiants de niveau licence, venant des classes moyennes et supérieures, rend leur explication plausible par rapport aux résultats d'une autre recherche, menée auprès de jeunes habitant dans des quartiers défavorisés. Cette dernière montre en effet que des résultats scolaires peu probants augmentent les risques de consommer du cannabis dans les classes sociales défavorisées (Epstein et coll., 1995). De même, le travail de Swaim et coll. (1998) montre qu'une bonne intégration au milieu scolaire est un facteur limitant les contacts avec les pairs utilisateurs de substances psychoactives pour les minorités ethniques (Américains mexicains), alors qu'elle n'est pas significative pour les Blancs non hispaniques.

L'émergence du syndrome amotivationnel lié à l'usage de cannabis pourrait donc être facilitée par des conditions sociales défavorables, l'échec scolaire y prenant plus d'importance qu'en milieu favorisé. Ces résultats sont en cohérence avec ceux d'Aquatias et Jacob (1998) qui, dans une étude qualitative en banlieue parisienne, notent un désinvestissement scolaire important en cas de résultats faibles et de relations difficiles avec les enseignants. Ce désinvestissement peut mener à la recherche de ressources alternatives dans l'économie souterraine et à la consommation de cannabis. Aquatias et coll. (1997) signalent des symptômes assez proches de ce syndrome chez des fumeurs intensifs dans des milieux défavorisés. Cependant, si le rôle de la classe sociale apparaît nettement ici, ces résultats ne permettent pas de dire que le syndrome amotivationnel soit lié directement à l'usage de cannabis : il apparaît dans une configuration précise où le cannabis peut venir aggraver la perte de motivation, mais n'en est pas directement la cause. Quoi qu'il en soit, il semble bien que, lorsque les jeunes sont issus de milieux défavorisés, leur intégration en milieu scolaire ainsi que leurs résultats, lorsqu'ils sont peu satisfaisants, augmentent les probabilités d'usage de cannabis. On peut alors interpréter les usages comme un mode de gestion du stress ou comme la recherche de ressources alternatives dans une situation d'échec par rapport aux normes sociales institutionnalisées par l'école. Là encore, c'est bien d'intégration qu'il est question.

L'importance de la classe socioéconomique ne joue pas seulement au niveau de l'importance du succès scolaire. On peut aussi la retrouver dans les modes éducatifs adoptés par les parents. D'une part, les modes éducatifs varient, en termes de tendance, en fonction des milieux sociaux, les classes populaires

étant plus strictes et plus formalistes que les familles des classes moyennes et supérieures. D'autre part, Hochman et Brill (1973) montrent que les jeunes des milieux suburbains consomment deux fois plus que les jeunes de milieu rural et urbain. Bien que les indications disponibles ne permettent pas de faire une analyse précise des modes éducatifs en fonction des différents milieux géographiques, on peut tenter de raccorder ces différents éléments. En milieu rural et suburbain, les familles fonctionnent principalement sur un mode éducatif autoritaire. De même, les familles d'origine étrangère et les communautés ethniques ont souvent des modes éducatifs traditionnels. Comment expliquer alors la différence de consommation constatée lors de l'enquête de Hochman et Brill entre jeunes des banlieues et jeunes de milieu rural, alors que les modes éducatifs sont assez similaires ? Plusieurs explications, complémentaires, peuvent être avancées :

- l'accessibilité du produit peut être plus importante en milieu urbain et suburbain, ne serait-ce que du fait de la densité de population qui permet aux réseaux de distribution d'écouler plus facilement le produit. En France, le Baromètre santé jeunes 1997-1998 (Arènes et coll., 1999) note que plus la taille de l'agglomération est importante, plus l'offre de cannabis aux jeunes est importante ;
- les conditions sociales de vie dans les quartiers défavorisés ont une influence : en France, les jeunes des banlieues souffrent d'une perte de perspectives quant à leur avenir scolaire et professionnel, carence liée à la fois à la pauvreté des moyens éducatifs dans ces zones et à la récession du marché du travail. La discrimination raciale joue également, associant ici un critère ethnique à un critère social, beaucoup de ces jeunes étant issus de familles immigrées. Une description similaire pourrait être faite à propos des quartiers défavorisés américains où le niveau de réussite scolaire apparaît de manière significative en corrélation avec l'expérimentation de cannabis (Epstein et coll., 1995). Cet élément explique peut-être l'absence de corrélations entre origine ethnique et usage de cannabis dans l'étude de Hochman et Brill (1973), l'origine ethnique n'ayant de réelle influence que lorsqu'elle est associée aux classes sociales défavorisées ;
- il existe un décalage entre les représentations parentales et les représentations des enfants. Si les enfants des classes populaires reconnaissent assez souvent l'autorité de leurs parents, les valeurs transmises leur paraissent souvent inefficaces alors que les conditions de vie et d'accès à l'emploi ont évolué de manière notable. Cette configuration a pour effet que les jeunes cachent leurs déviances à leurs parents tout en leur montrant tous les signes extérieurs du respect, en conformité avec les usages familiaux. L'influence parentale est alors assez faible ou assez peu durable : dans l'enquête d'Epstein et coll. (1995), la seule variable d'environnement social à ne pas avoir de corrélation positive ou négative avec l'expérimentation ou l'usage est l'attitude des parents envers le cannabis.

Les résultats d'Epstein et coll. (1995), mais également les données de prévalence en population générale montrent cependant que, si être d'un milieu

social défavorisé peut accroître les probabilités d'usage, il n'y a rien là de systématique. Les données du Baromètre santé jeunes 1997-1998 (Arènes et coll., 1999) et l'étude de Ballion (1999) en milieu scolaire semblent montrer que l'expérimentation de cannabis est corrélée à la situation socioprofessionnelle des parents : 40,7 % des enfants issus de foyers dont le chef de famille est cadre ou exerce une profession supérieure et 33,2 % des enfants de parents ayant une profession intermédiaire ont expérimenté du cannabis, alors que les enfants d'ouvriers ne sont que 19,6 % et les enfants d'agriculteurs 17,8 %. L'observation des usages en banlieue parisienne montre pourtant que de nombreux jeunes consomment du cannabis (Aquatias et coll., 1997). Il se peut qu'il y ait une sous-estimation des consommations, soit parce que les jeunes sont moins présents au domicile (l'enquête du Baromètre santé se fait par téléphone), soit parce que certains jeunes des milieux populaires ressentent davantage la stigmatisation et nient leurs consommations. Mais on peut également penser que le peu d'argent dont peuvent disposer les enfants dans les milieux populaires retarde les expérimentations et les consommations.

Par rapport aux variables discutées au sujet des jeunes habitant les quartiers défavorisés ou les zones rurales, les classes moyennes et supérieures, plus présentes en milieu urbain, appliquent plus souvent un mode éducatif plus proche de la « démocratie familiale ». C'est également dans les classes moyennes et supérieures qu'on trouvera davantage les adultes susceptibles d'avoir utilisé du cannabis dans leur jeunesse et d'être plus tolérants vis-à-vis de leurs enfants. Il est donc possible que la transmission de valeurs liées à la non-consommation des produits psychoactifs ne se fasse pas, soit que ces valeurs ne sont pas retenues par les parents, soit qu'elles ne sont pas acquises par les enfants. Enfin, on notera que les réseaux de distribution de cannabis sont plus présents dans les grandes villes et les ressources monétaires des jeunes des classes favorisées plus importantes.

On voit donc apparaître, en termes de tendance, une relation entre le mode éducatif et les valeurs transmises par les parents, qui est fonction de la remise en cause ou non de ces valeurs par les enfants, de l'accessibilité du produit et des ressources financières. En fonction des trois milieux géographiques (rural, urbain, suburbain), l'expérimentation pourrait alors varier de manière conforme aux chiffres du Baromètre santé. Le modèle éducatif autoritaire qui prévaut encore en milieu rural est au moins en partie remis en cause en milieu suburbain, où il existe de plus un accès facile au produit. Le milieu urbain cumule un modèle éducatif basé sur la négociation et la tolérance, une forte accessibilité au produit et des ressources financières plus importantes : il est donc logique d'y retrouver davantage d'usagers.

La relation entre intégration sociale et familiale et classes sociales ne semble pas pouvoir être explorée davantage, à défaut de disposer d'indices plus précis sur les fréquences et les quantités de consommation. Les seules études où sont pris en compte les différents degrés de consommations (Blumenfield et coll.,

1972 ; Hochman et Brill, 1973) ont été réalisées sur des échantillons rassemblant des classes moyennes et supérieures. Aucune distinction ne peut donc être faite à ce niveau. La recherche d'Aquatias et coll. (1997) décrit des usages importants dans les classes populaires des banlieues parisiennes. On peut certainement penser sur la base des différents facteurs abordés plus haut que les usages de cannabis dans les milieux défavorisés comportent, en termes de probabilité, davantage de risques que pour des populations mieux intégrées. Mais le même travail montre que, dans ces mêmes situations de faible accès au marché du travail et aux ressources sociales, certains fument sans excès, d'autres pas du tout et d'autres encore consomment de manière excessive. La seule situation sociale, pour autant qu'elle bâtisse parfois un contexte favorable à la consommation, n'est pas suffisante pour déterminer des consommations d'excès. Au demeurant, il semble qu'aucune étude n'ait comparé les degrés de consommation en fonction des différents milieux sociaux. Il est donc impossible d'évaluer le rapport entre type de consommation et milieu social. En revanche, plusieurs hypothèses peuvent être émises sur les relations entre situations sociales et finalités de consommation. Pour cela, il faut revenir sur les spécificités de l'adolescence.

Jeunesse, expérimentations et conditions sociales

L'adolescence est un âge de la vie propice aux expérimentations les plus diverses. Elle correspond à une transition entre l'enfance et l'âge adulte et, en ce sens, rend nécessaire un certain nombre d'expériences qui vont permettre à l'adolescent de former sa personnalité. On considère que les conduites à risque, catégorie dans laquelle s'intègre pleinement la consommation de cannabis, sont une caractéristique de cet âge de la vie et participent de la prise d'autonomie et de l'apprentissage des limites personnelles et sociales. Elles sont donc, dans une certaine mesure, nécessaires pour que se construisent les personnalités des adolescents. Comment alors distinguer entre conduites à risque bénéfiques et conduites à risque néfastes ?

On peut tenter de distinguer les conduites qui suivent le développement de la personnalité et celles qui correspondent à des réactions à un mal-être : il ne s'agit pas là des mêmes contextes d'usage. La distinction entre expérimentation et engagement joue pleinement ici. Dans l'initiation au cannabis, pour les adolescents, l'expérimentation peut primer sur les effets du produit (ce qui compte, c'est d'avoir essayé), alors que les engagements s'inscrivent dans des contextes personnels ou sociaux plus directement liés aux effets propres du produit. Dans les études citées plus haut, on voit apparaître de manière récessive un certain nombre de facteurs susceptibles de provoquer la consommation (sans que l'on distingue toujours, malheureusement, entre expérimentation et engagement) : problèmes familiaux (divorces et séparations, basse qualité des relations entre parents et enfants) et problèmes scolaires se dégagent de manière forte. Et certains auteurs expliquent l'usage de cannabis comme une compensation à l'absence de compétences de gestion du stress (*stress coping skills*). La recherche de Chen et Kandel (1998) sur l'arrêt de la

consommation montre que l'usage dure moins longtemps chez ceux dont l'initiation était motivée par leur statut par rapport aux pairs et un conformisme juvénile que chez ceux qui recherchent une modulation des humeurs, que ce soit pour augmenter les sensations positives ou diminuer les sensations négatives.

Si l'on considère que la consommation de cannabis est bien un mode de gestion du stress, qu'il soit approprié ou non, alors les fluctuations de consommation doivent suivre aussi les fluctuations des situations personnelles et sociales. Malheureusement, peu d'auteurs ont étudié des parcours de jeunes fumeurs en comparant intensité de consommation et événements de la vie personnelle. L'étude d'Aquatias et Jacob (1998) sur les conduites à risque, qui décrit les trajectoires d'une trentaine de personnes de 15 à 30 ans (parmi lesquelles 23 consommateurs de cannabis), montre comment les consommations évoluent en fonction d'événements familiaux ou sociaux. On y retrouve les événements familiaux, les déscolarisations et les entrées dans des modes de vie déviants. Les événements familiaux apparaissent de manière plus marquante, sont plus fréquents et ont tendance, dans les parcours observés, à s'inscrire au début des engagements. Mais les liens sont multiples et l'émergence de mal-être provoque aussi bien un désintérêt du monde scolaire qu'un début de consommation de cannabis, sans qu'un ordre précis puisse être attribué aux différentes étapes. La consommation de cannabis, là encore, s'affirme comme un mode de réponse possible à certaines situations difficiles.

Enfin, s'il faut considérer l'adolescence comme un stade de développement biologique et psychologique, il est nécessaire aussi de considérer sa valeur sociale. Catégorie incertaine dont la frontière supérieure est délimitée communément par l'accès au monde du travail, l'autonomisation résidentielle et la mise en ménage, la jeunesse « ne prend en effet une certaine consistance sociale qu'à partir du moment où se prolongent ces temps de passage qui définissent une position sociale incertaine » (Galland, 1984). À l'heure actuelle, la phase de transition professionnelle s'étend et devient une période spécifique qui prolonge l'indétermination sociale que crée la scolarité bien au-delà de celle-ci. La durée de cette période transitoire n'est, bien sûr, pas la même pour tous et varie selon l'origine sociale et la réussite scolaire. L'ensemble des « jeunes » partage cependant des conditions qui sont l'expression d'un mouvement général de transformation de la société. L'organisation du passage à la vie adulte est de moins en moins nette, les seuils significatifs (entrée dans la vie professionnelle, mise en ménage…) sont différés et moins marqués, l'entrée même dans la « vie adulte » est plus tardive. Au demeurant, la montée de l'idéologie de la réussite personnelle et de l'individualisme (Ehrenberg, 1995) se répercute, par le relais des parents, du milieu scolaire et des valeurs sociales générales, sur les adolescents qui voient les enjeux de leur réussite scolaire augmenter sans cesse

C'est peut-être ici que l'on peut différencier certains usages. Si, au-delà de l'expérimentation, des engagements particuliers se mettent en place, ils correspondent à des contextes et des sens différents. Les consommations liées à l'ennui, consommations qui prennent corps pendant les temps morts de la vie adolescente, sont assez fréquentes et déjà, en 1977, une équipe notait que la motivation essentielle des jeunes qui prenaient des substances psychoactives était « le besoin d'oublier la réalité quotidienne, d'échapper à l'ennui, bref de voir la vie en rose » (Fréjaville et coll., 1977). Les mêmes auteurs notaient que ce problème concernait un grand nombre de lycéens et que 20 % d'entre eux disaient s'ennuyer très souvent. De manière générale, l'ennui est un phénomène assez répandu chez les jeunes (Nahoum-Grappe, 1995) et l'on ne s'étonnera donc pas que l'usage de certains produits psychoactifs corresponde à cet âge de la vie. L'ennui lui-même est parfois lié à des conditions sociales particulières et il s'étend souvent davantage dans les quartiers défavorisés où équipements et moyens sont faibles (Aquatias et coll., 1997).

De même, les difficultés scolaires semblent susceptibles de fournir un contexte favorable aux expérimentations et, peut-être, de provoquer des engagements dans des consommations plus importantes. D'une part, les pressions à la réussite scolaire qui s'exercent sur les jeunes seraient parfois à même de fournir une motivation à l'usage de cannabis, alors utilisé comme un produit favorisant la relaxation. D'autre part, les caractéristiques euphorisantes du produit pourraient être employées pour mettre entre parenthèses les déceptions liées à l'échec. Mais il n'existe pas d'études établissant une conjonction quantitative entre situations scolaires et usages : ces motivations restent donc, en l'état, hypothétiques. En revanche, l'arrêt des études est susceptible de favoriser l'usage (Epstein et coll., 1995) ou de l'intensifier (Aquatias et coll., 1997). On peut lire là aussi bien l'augmentation des temps possibles d'ennui par la rupture avec les rythmes temporels impliqués par la fréquentation scolaire que la baisse de l'estime de soi liée à l'échec scolaire. L'importance de l'influence des pairs rencontrés hors école semble également assez importante. Ces usages sont globalement assez réguliers, parfois quotidiens, et peuvent correspondre à des consommations importantes.

On trouve également, dans l'insertion scolaire ou non, des usages « festifs » correspondant à la nécessité de créer une rupture par rapport à la vie quotidienne. Le cannabis peut y être employé seul ou accompagné d'autres produits, et les consommations y suivent souvent une logique d'excès.

Ces différents usages s'apparentent probablement en partie à une gestion du stress, différente selon les situations. Cela n'induit cependant pas obligatoirement de pathologie : bien que la dépression soit un facteur favorisant l'initiation, il semble qu'ici nous ayons davantage affaire à une instrumentalisation du cannabis (comme d'autres produits, le tabac et l'alcool au moins, semblant avoir des utilités sociales similaires). Certains usages de cannabis sont par ailleurs décrits comme une automédication de tranquillisants (Blumenfield et coll., 1972 ; Gruber et coll., 1996).

Ces différents usages s'intègrent à des situations sociales, qui, elles-mêmes, se situent dans un contexte plus large, celui de la « jeunesse ». Que les statuts sociaux propres à cette période puissent rendre plus probable l'usage de cannabis, à la fois par l'expérimentation liée au développement de la personnalité et à la fois par des réponses à des situations de tension, familiales, scolaires ou sociales, ne veut cependant pas dire que le passage au statut adulte interrompe toute consommation.

De l'adolescence aux rôles sociaux des adultes

En dehors des travaux sur les usages juvéniles, peu de recherches portent sur les usagers au long cours, ce qui rend difficile l'appréhension des trajectoires des fumeurs de cannabis. Au demeurant, dans le domaine statistique, les trajectoires de consommation nécessitent des études longitudinales. Celles-ci sont absentes en France. Les études étrangères consultées portent sur des durées de suivi relativement courtes, inférieures à deux ans pour la plupart, et sur des populations d'adolescents, c'est-à-dire des populations dont on sait qu'elles sont en phase d'expérimentation et souvent d'accroissement de leur consommation. Cependant, même pour de jeunes consommateurs, on observe des arrêts spontanés de la consommation, notamment chez les femmes qui semblent bien plus enclines que les hommes à s'arrêter ou à revenir à des niveaux de consommation plus légers (Perkonigg et coll., 1999 ; Poulton, 1997 ; Hammer et Vaglum, 1992), bien que l'on ait constaté précédemment que la fréquence d'expérimentation et de consommation dans certains pays semble s'homogénéiser entre sexe. Cette tendance a un arrêt spontané plus précoce chez les filles que chez les garçons est constatée à tout âge, à 17 ans chez Poulton (1997) et à 21 ans chez Perkonigg et coll. (1999).

La transition entre l'adolescence et les rôles sociaux adultes est alors particulièrement importante si l'on veut essayer de comprendre comment les usages de cannabis perdurent au-delà des expérimentations et des premiers engagements ou, au contraire, s'arrêtent.

Passage aux rôles sociaux adultes

Les différentes recherches consultées se positionnent fort différemment par rapport à ce problème. Soit l'usage de cannabis est présenté comme repoussant le passage à des statuts sociaux adultes, soit il est présenté comme accentuant la précocité de ces rôles. Les rôles sociaux sont liés aux seuils de passage de l'adolescence à la vie adulte : ils concernent la sortie de l'école, l'autonomisation résidentielle, l'entrée dans le monde professionnel, le mariage et la naissance d'enfants.

Un indice pouvant être interprété comme un désir d'autonomie de la part des consommateurs de cannabis peut être repéré dans l'étude de Hochman et Brill

(1973), où 28 % des fumeurs de cannabis disent avoir quitté le foyer pour s'éloigner de leurs parents et vivre de leurs propres moyens. Deux hypothèses peuvent être avancées, qui ne s'excluent pas. La première concerne le fait que le produit est illégal et que les jeunes peuvent avoir envie de consommer librement sans se méfier du contrôle parental. La seconde est liée au contexte idéologique et politique de l'époque (années soixante-dix) qui, en associant à la consommation de cannabis des valeurs de contestation et d'individualisme, pouvait promouvoir des comportements d'autonomie par rapport à la famille. Mais, dans ces deux hypothèses, le désir d'autonomie n'est somme toute qu'un précurseur des rôles sociaux adultes. On ne peut l'interpréter davantage puisque les données sur le rapport entre autonomie résidentielle et autonomie financière ne sont pas disponibles.

On a vu que la consommation de cannabis pouvait jouer sur l'abandon des études, ce qui peut être interprété comme un élément précurseur de la prise de rôles adultes, mais aussi comme un premier échec ne favorisant pas l'évolution des rôles et pouvant jouer sur l'estime de soi.

Epstein et coll. (1995), faisant référence aux travaux de Newcomb et Bentler (1988), notent que les adolescents utilisateurs de substances psychoactives ont tendance à se marier plus tôt et à avoir des enfants plus jeunes. Cette tendance peut toutefois également s'expliquer par le fait que les consommateurs de cannabis sont susceptibles d'avoir des rapports sexuels plus tôt et de manière plus fréquente que leurs camarades non consommateurs (Jessor, 1976 ; Hochman et Brill, 1973). Là encore, ces données doivent être situées dans leur contexte historique : la libération sexuelle a souvent été associée à la consommation de certaines substances psychoactives aussi bien qu'à l'idéologie hippie des années soixante et soixante-dix. Quoi qu'il en soit, Newcomb et Bentler montrent que les adolescents consommateurs font montre d'un modèle de comportement de « pseudo-maturité » et assument souvent prématurément des rôles adultes. En même temps, ils sont plus susceptibles de divorcer ou d'éprouver de l'insatisfaction dans leur rôle familial.

Ces données sont confirmées par une étude longitudinale suédoise portant sur des jeunes de 17 à 20 ans, interrogés deux fois à deux ans de distance (Hammer et Vaglum, 1990). Ces données montrent à la fois que les jeunes fumeurs arrêtent plus tôt leurs études et entrent plus vite dans la vie professionnelle, mais aussi qu'ils ont tendance à être plus vite insatisfaits de leurs emplois et à être plus instables professionnellement. En conséquence, les usagers ont tendance à travailler moins souvent. On notera que les classes sociales sont, dans ce travail, mesurées uniquement à partir de la profession du père (ou de la mère, le cas échéant) et tiennent peu compte des disparités géographiques du marché de l'emploi, ce qui empêche d'accéder aux données conjoncturelles qui pourraient accentuer l'usage, indépendamment des capacités propres aux individus de trouver ou non du travail. Cependant, des variations géographiques sont présentes. On y retrouve l'influence des milieux urbains sur la prévalence. Cette étude montre que les usagers ont plus de difficultés à trouver

un emploi, en comparaison aux usagers ayant arrêté leur consommation. Dans le même temps, ceux qui n'ont pas d'emploi pendant longtemps et ne peuvent donc s'établir professionnellement sont plus susceptibles de poursuivre leur consommation. On note enfin que le sentiment d'estime de soi est plus bas pour les utilisateurs présents et passés que chez les non-usagers.

Cette même étude montre que la persistance ou l'arrêt de l'usage sont reliés de manière significative à l'établissement d'un rôle social. Le plus important est le mariage ou la naissance d'enfants, l'acquisition d'un emploi ne semblant pas jouer de manière significative. Cependant, pour les hommes, l'ambition semble jouer de manière nette sur l'arrêt de la consommation : plus on désire accéder à des responsabilités professionnelles et sociales, plus on tendrait vers un conformisme rendant plus accessibles ces responsabilités.

Une étude de Cohen et Sas (1997) trouve des résultats similaires et montre que l'arrêt ou la diminution de la consommation sont associés au fait de prendre de l'âge et d'adopter des styles de vie différents de ceux tenus jusque-là. Ces nouveaux styles de vie sont liés au fait d'avoir une compagne ou un compagnon régulier(e), d'avoir un enfant, de trouver un emploi ou d'avoir une promotion, et surtout de sortir moins souvent.

À l'inverse, une autre étude trouve que l'usage fréquent de cannabis peut défavoriser le passage à des rôles sociaux conventionnels. Il repousse dans le temps l'adoption de ces rôles, soit que les usagers essaient mais n'y arrivent pas, soit qu'ils n'essaient même pas. L'histoire de l'usage est alors associée à un risque croissant de rôles sociaux moins conventionnels : mariage tardif, enfant hors mariage, inactivité professionnelle et ce indépendamment du sexe, de l'âge et de la catégorie socioprofessionnelle. Une cause possible serait le syndrome amotivationnel : l'usage de cannabis interférerait avec le développement des aptitudes à faire face aux différents problèmes de la vie quotidienne. Les compétences nécessaires ne s'étant pas développées, la transition avec les rôles sociaux adultes se ferait plus difficilement. Mais le lien entre usage de cannabis et mariage tardif pourrait également être la conséquence d'un autre facteur jouant aussi bien sur la consommation que sur l'âge au mariage (Brook et coll., 1999b).

On peut confronter ces résultats avec ceux d'une étude sur l'arrêt de la consommation : après l'âge et le sexe, les déterminants les plus importants de la cessation sont les effets ressentis. Les usages qui ont pour finalité un désir de modifier l'humeur sont susceptibles de se prolonger, plus spécialement quand il s'agit de réduire le ressenti de sentiments négatifs : à l'inverse, ceux qui ont pour finalité des raisons sociales sont susceptibles de s'arrêter plus tôt. La participation aux rôles sociaux (devenir parent et se marier, et ce plus particulièrement pour les femmes) vient donc après les effets ressentis comme facteur d'arrêt de la consommation (Chen et Kandel, 1998). Les effets négatifs ressentis semblent en revanche moins conséquents dans les motivations d'arrêt des consommateurs étudiés par Cohen. Le motif d'arrêt le plus conséquent

est de ne plus avoir besoin de consommer (66 % des personnes ayant arrêté), avant les effets négatifs ressentis (39 %).

Soit l'usage fréquent défavorise le passage à des rôles sociaux conventionnels, soit au contraire l'adoption de ces rôles favorise l'abandon ou la diminution des consommations. Tout cela est très cohérent et montre que, logiquement, interviennent d'autres variables que les seuls effets propres au cannabis. Ces deux versions pourraient sembler difficiles à concilier si, à l'évidence, elles ne nous ramenaient pas aux contextes familiaux et sociaux évoqués plus haut.

L'usage de cannabis correspond à des valeurs fort différentes selon les milieux sociaux, et le fait que les auteurs cités ci-dessus n'aient pas considéré l'influence de ces différents milieux ne permet pas de dire quel rôle la consommation de cannabis joue sur l'adoption précoce ou tardive des rôles sociaux adultes. En fait, ce qui semble surtout se détacher ici, c'est le poids de la conformité sociale dans la cessation ou la continuation des usages. On peut dire, de manière schématique, que plus l'on est intégré dans un groupe où l'usage est considéré comme néfaste et plus ce groupe est susceptible d'exercer un contrôle sur ses membres, plus les chances de cesser la consommation sont grandes, pour autant que l'on ait jamais consommé. Le passage à des rôles sociaux adultes conventionnels indique à l'évidence le respect d'une certaine conformité sociale et va alors de pair avec l'arrêt ou la régulation des usages (c'est-à-dire, dans ce cas précis, leur limitation à des moments ou des endroits où le contrôle social ne peut s'exercer). D'autre part, l'accès au produit est plus difficile à partir du moment où est assumé un statut social plus « classique ». L'intégration sociale est susceptible d'éloigner les personnes des réseaux d'approvisionnement ou de rendre une acquisition discrète difficile et donc plus risquée en termes de disqualification sociale. À l'inverse, les usagers peuvent chercher à gagner une autonomie qui leur permet de s'écarter d'un contrôle social stigmatisant leur consommation, mais aussi être stigmatisés par leur usage qui correspond aussi à une non-adoption des rôles sociaux classiques et, en conséquence, rechercher des espaces (familiaux ou professionnels) où les normes s'appliquent avec moins de force.

Dans les cités de banlieue populaire, les jeunes commencent à fumer de manière conséquente, c'est-à-dire quotidienne et parfois intensive, au moment où, ayant quitté l'école et n'accédant pas au monde de l'emploi, ils entrent dans l'économie souterraine. Certains fumaient occasionnellement avant, d'autres pas du tout. L'augmentation de la consommation semble nettement liée au stress découlant de pratiques illicites et d'une dévalorisation sociale, ainsi qu'à la disponibilité du produit (Aquatias et Jacob, 1998).

Enfin, restent les variables psychologiques qui sont peu étudiées dans ce cadre et qui pourraient expliquer, dans certains cas, l'adoption précoce de rôles sociaux et leur rejet subséquent.

L'analyse des liens entre adoption de rôles sociaux et consommation de cannabis montre que, par manque d'informations concluantes, seules des

hypothèses peuvent être émises quant aux risques réels que la consommation de cannabis pose par rapport à l'intégration sociale. S'il semble que des consommations intensives puissent retarder cette intégration (Aquatias et coll., 1997), lesdites consommations atteignent des quantités importantes, supérieures à 1,2 gramme par jour. L'absence de données sur les quantités consommées et le rythme de consommation dans la plupart des études citées ici empêche de vérifier cette variable.

Arrêt de la consommation à l'âge adulte

Au fur et à mesure que les consommateurs prennent de l'âge, les consommations s'estompent. À l'âge adulte, sans que l'on puisse clairement différencier les effets générationnels des effets de trajectoire de consommation, les prévalences de consommation au cours des douze derniers mois semblent faibles chez les adultes de plus de 35 ans (Robertson et coll., 1996 ; Cohen et Sas, 1997) : elle est en France inférieure à 10 % dans le baromètre santé 2000 du CFES (Anonyme, 2000). Au cours des cinq dernières années, période de fort accroissement de la consommation chez les jeunes, un accroissement apparaît chez les adultes, mais qui reste inférieur à celui observé chez les jeunes. C'est ce que montrent, par exemple, les prévalences de consommation au cours de la vie chez les adultes entre le baromètre 1992 et le baromètre 2000 (Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000). Une enquête transversale en population générale conclut que « l'usage du cannabis est une activité de jeunesse qui a toujours diminué au fur et à mesure que les jeunes prenaient de l'âge, et qu'à partir de 35 ans il n'y a pratiquement plus que des anciens fumeurs de cannabis » (Ogborne et Smart, 2000).

L'étude de Cohen et Sas (1997) montre des données plus complexes, mais sur un seul échantillon de fumeurs expérimentés (n = 217), recrutés à Amsterdam sur la base d'une consommation minimale de vingt-cinq fois dans la vie. Parmi ces consommateurs, 40 % ont arrêté de consommer après une durée moyenne de consommation de dix ans (93 personnes). Une grande majorité de ces 40 % (90 %, soit 84 personnes) ont arrêté avant l'âge de 38 ans. Malheureusement, nous ne connaissons pas les âges de la population restante (60 %), ce qui nous aurait permis de vérifier si 38 ans s'affirme bien comme un âge charnière pour l'arrêt de la consommation de cannabis.

Pourtant, si la consommation de cannabis diminue au fur et à mesure que l'âge augmente, il n'en reste pas moins qu'existent des fumeurs au long cours. Ceux-ci sont moins bien connus pour deux raisons : d'une part la plupart des études portent sur les « jeunes », d'autre part les consommateurs, s'ils ont réussi leur insertion sociale, sont moins visibles. Comme chaque fois que sont étudiées des pratiques déviantes, c'est la partie problématique qui est évaluée : les consommateurs sont dénombrés à travers les structures de soins ou les dispositifs policiers, et ne seront donc jamais pris en compte s'ils échappent à cette double instance (Padieu, 1994).

Trajectoires de consommation des adultes

Il semble important de tenter de cerner les trajectoires de ces consommateurs, ne serait-ce que pour voir en quoi la consommation de cannabis et les rôles sociaux interagissent. Une étude australienne (Swift et coll., 1998) a été ainsi réalisée sur un échantillon de 200 personnes, recrutées par annonces et réseaux relationnels, d'un âge moyen de 28 ans et utilisant du cannabis depuis onze ans en moyenne ; 60 % de ces consommateurs utilisent quotidiennement du cannabis. La majorité d'entre eux ont un niveau d'éducation correct (19 % sont encore étudiants) et un peu plus de la moitié (56 %) ont un emploi à temps plein, temps partiel ou temporaire. Pour autant que l'échantillon puisse être considéré comme représentatif, les résultats montrent qu'une proportion plus importante des consommateurs de cannabis, par rapport à la population générale australienne, dispose d'un meilleur niveau d'éducation, ne travaille pas, est parent unique et vit seul(e). On retrouve donc ici une moindre conformité sociale, qui associe un niveau d'éducation supérieur à la moyenne et une moindre fréquence de travail.

Gruber et coll. (1997) ont étudié un échantillon de 37 fumeurs au long cours du Massachusetts, âgés de 37 à 74 ans. Ils notent que la plupart ont d'abord eu un usage sociable du cannabis, essentiellement pendant leurs études. Au fur et à mesure que le travail est devenu plus important dans leur vie, la plupart ont développé un usage solitaire après le travail, pour se relaxer. La plupart de ces personnes font le métier pour lequel elles ont étudié, et 38 % d'entre elles travaillent dans des professions liées à la création. L'intensité des consommations a baissé dans la plupart des cas. En fait, 46 % des personnes de l'échantillon fumeraient quotidiennement.

En France, l'enquête récente de l'IREP (Ingold et Toussirt, 1998), plus étendue (1 087 individus), montre une proportion importante de fumeurs de cannabis vivant de manière autonome (73 %) et disposant d'une insertion professionnelle (66 %). Les usages des différentes populations, selon l'endroit habité (province, grandes villes, banlieues), la catégorie sociale, le sexe ou la classe d'âge, y sont cependant peu étudiés ; néanmoins, parmi les fumeurs réguliers (56 % de la population enquêtée), les « gros » fumeurs, c'est-à-dire ceux consommant plus de dix joints par jour (4 % des consommateurs réguliers), sont plus volontiers des hommes, célibataires, plus âgés que la moyenne de l'échantillon et ayant fait moins souvent d'études supérieures. Les auteurs concluent à des usages relativement régulés du cannabis, même s'il semble qu'il existe une frange de personnes moins bien insérées et ayant des usages plus forts que la moyenne de leur échantillon.

Deux versants se détachent donc : d'un côté, des usagers ayant une intégration sociale « normale », leur consommation s'intégrant à leur vie sociale sans poser de problèmes, de l'autre, des usagers qui ont une intégration moindre et un usage plus important. Il est bien sûr impossible de conclure que la consommation de cannabis soit à 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 aussi que des conditions sociales défavorables accentuent la consommation, celle-ci étant alors un moyen de faire face aux dites conditions.

Ces études montrent par ailleurs que différentes phases de consommation peuvent se succéder dans le temps. Des phases de consommation intensive, des phases de consommation régulée, des phases d'arrêt, des phases d'excès vont s'articuler, constituant des parcours fort différents. Cohen et Sas (1997), dans leur enquête à Amsterdam, ont confronté l'ensemble des personnes interrogées à six modèles d'évolution de la consommation :

- un développement allant lentement du plus vers le moins (*slowly less*) ;
- un développement allant lentement du moins vers le plus (*slowly more*) ;
- une consommation stable ;
- une consommation augmentant puis redescendant après avoir atteint son apogée (*up-top-down*) ;
- une consommation intermittente ;
- une consommation très variable, en « dents de scie ».

Les occurrences les plus importantes sont les consommations *up-top-down* (47,9 %), variable (23,5 %) et stable (11,5 %).

Mais on peut également observer 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 également fumer la semaine… Ces variations sont liées aux différents rôles sociaux occupés, qu'il s'agisse de rôles liés au travail ou de rôles liés à la vie familiale.

L'importance de l'emploi apparaît ici de manière plus prégnante que dans les études sur le passage des jeunes aux rôles sociaux adultes (Chen et Kandel, 1998 ; Hammer et Vaglum, 1990). L'étude de Gruber et coll. (1997) montre que l'usage se bâtit par rapport aux temporalités du travail, les usagers consommant en fin de journée. Mais on note également qu'une proportion non négligeable de consommateurs travaille dans les métiers de la création, ce qui suggère soit une plus grande tolérance culturelle dans ces sphères professionnelles, soit une association de la consommation de cannabis à une recherche de créativité. De même, l'étude de Swift et coll. (1998) montre que les niveaux de consommation les plus élevés se trouvent chez les sujets les plus jeunes de l'échantillon, ce qui tendrait à montrer que la régulation des consommations s'effectue avec l'âge. Mais ceux qui ont commencé à fumer tôt sont aussi ceux qui consomment le plus. La majorité des personnes interrogées dans cette étude a déjà modéré sa consommation, dont 77 % sans aide médicale. Cette donnée est relativement importante puisqu'elle montre qu'une autorégulation du cannabis est possible dans la plupart des cas, ce que l'on retrouve aussi dans le travail d'Aquatias et coll. (1997).

Les fumeurs « expérimentés » de cannabis rencontrés par l'équipe de Cohen et Sas (1997) ont une consommation structurée : la plupart des fumeurs actifs de

cannabis s'imposent des règles et un budget. Ces règles confirment les contraintes qui s'exercent sur les personnes à travers l'exercice des rôles sociaux dans le domaine du travail et de la famille : l'occurrence la plus forte fait référence au fait de ne pas consommer pendant le travail ou les études (26,7 %), les deux suivantes font référence au temps industriel (ne pas fumer dans la journée, ne pas fumer le matin, respectivement 19,8 % et 14,7 %), la quatrième à la prudence sur la route (ne pas fumer en conduisant, 10 %). Les interdictions concernant la famille ne viennent qu'à partir de la septième position et marquent bien la différence entre l'espace public ou l'espace de l'entreprise et l'espace privé.

L'étude australienne montre des usages sociables, 83 % de l'échantillon fumant avec des amis ; toutefois 39 % fument également seuls ou avec leurs conjoints (63 % de ceux vivant en couple). Le cannabis est utilisé pour soulager le stress, aider à la relaxation ou favoriser le sommeil (60 %). Les bénéfices perçus par les consommateurs sont les effets relaxants, le rehaussement de l'humeur et le changement d'état de conscience. Les effets négatifs sont le coût, les effets psychologiques négatifs et le statut légal. Cette population est majoritairement polyconsommatrice : alcool et tabac sont fréquemment associés au cannabis. Les auteurs notent que la moitié des usagers de cannabis et d'alcool ont des consommations d'alcool dangereuses (Swift et coll. 1998). Les personnes interrogées dans l'enquête de l'IREP sont 56,1 % de l'échantillon à fumer quotidiennement. Ces fumeurs réguliers consomment en moyenne 4,35 joints par jour mais peuvent aller jusqu'à plus de 20 joints. Aucune indication n'est disponible sur la qualité de ce qu'ils fument, ni sur les causes des variations de leur consommation (Ingold et Toussirt, 1998). Le travail d'Aquatias et coll. (1997) dans les banlieues populaires de la région parisienne montre que des phases de stabilisation de la consommation prennent forme à partir du moment où les jeunes se réforment et commencent à travailler. Il y a alors une succession de tentatives pour accommoder consommation et travail, qui produit une relative instabilité professionnelle pendant quelque temps. On trouve ensuite, une fois l'accommodation réussie, une consommation « stabilisée », c'est-à-dire adaptée à un rythme de vie précis. On voit alors des jeunes qui ne fument que le soir ou que le matin et le midi… Les temporalités de leur consommation correspondent aux temporalités du travail ou des activités qu'ils mènent.

Les frontières sont donc fragiles entre les différents types de consommations. D'ailleurs, les fumeurs peuvent passer d'un type de consommation à un autre dans leurs parcours et même se déplacer à l'intérieur d'un type de consommation. Les fumeurs au long cours de Gruber et coll. (1997) consomment de la même manière que ceux qui, dans le travail d'Aquatias et coll. (1997), ne fument que le soir, de manière plus ou moins importante. On voit là aussi des adultes, ayant une famille et travaillant, qui continuent à consommer, soit pour se relaxer après leur journée, soit de manière plus conséquente lorsqu'ils ont des problèmes de quelque ordre que ce soit.

Il y a bien un stade (qui pourrait être qualifié de « stabilisation ») dans les trajectoires où les usagers régulent leur consommation. Mais beaucoup continuent à fumer, bien après s'être « rangés ». Les pratiques changent alors, deviennent solitaires et privées, les fumeurs ne se laissant plus aller à l'excès qu'occasionnellement. Davantage que l'âge et même que le travail, c'est le statut social qui joue ici un rôle de régulateur. L'usage de cannabis apparaît alors assez similaire à celui que l'on peut faire de l'alcool, comme un produit de confort, permettant de se relaxer plus facilement après une journée de travail.

En conclusion, il existe une absence marquée de données sur les quantités et les qualités de cannabis consommées selon les situations sociales ou psychologiques des individus. Cependant, il semble bien que, selon les usages, les conséquences ne soient pas les mêmes et que les personnes soient capables, dans un grand nombre de cas, de réguler elles-mêmes leur consommation en fonction des situations. Il n'en existe pas moins des consommations intensives liées à des situations sociales ou psychologiques particulières qui sont susceptibles, au moins, de retarder l'insertion sociale. Ces consommations prenant corps dans un contexte spécifique, il semble toutefois difficile de considérer que le cannabis en est le facteur causal unique. En réalité, son association fréquente avec l'alcool et le tabac à l'adolescence, voire plus tard, montre assez que le cannabis répond au même modèle que ces deux produits et qu'une prévention des usages intensifs du cannabis, de l'alcool et du tabac pourrait s'opérer de manière conjointe.

Bibliographie

ANONYME. Baromètre santé, enquête auprès des 12-75 ans, premiers résultats, CFES éd., 2000

AQUATIAS S, JACOB E. Usage de psychotropes et prévention des conduites à risques. Conseil Général de Seine-Saint-Denis, mission départementale de prévention des toxicomanies, 1998

AQUATIAS S, KHEDIM H, MURARD N, GUENFOUD K. L'usage dur des drogues douces, Recherche sur la consommation de cannabis dans la banlieue parisienne. Délégation générale de lutte contre les drogues et la toxicomanie, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, GRASS, 1997

AR[00D4]NES J, JANVRIN MP, BAUDIER F. Baromètre santé jeunes 1997-1998. CFES éd., Paris, 1999 : 328

BALLION R. Les conduites déviantes des lycéens. Centre d'analyse et d'intervention sociologiques, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, avril 1999

BAUDIER F, ARENES J. Baromètre santé adultes 1995-1996, CFES éd., Paris, 1997

BAUDIER F, DRESSEN CH, ALIAS F. Baromètre santé adultes 1992, CFES éd., Paris, 1994

BLUMENFIELD M, RIESTER AE, SERRANO AC, ADAMS RL. Marijuana use in high school students. *Dis Nerv Syst* 1972, **33** : 603-610

BRAY JW, ZARKIN GA, RINGWALT C, QI J. The relationship between marijuana initiation and dropping out of high school. *Health Econ* 2000, **9** : 9-18

BROOK JS, BROOK DW, DE LA ROSA M, DUQUE LF, RODRIGUEZ E et coll. Pathways to marijuana use among adolescents : Cultural/ecological, family, peer, and personality influences. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 759-766

BROOK JS, KESSLER RC, COHEN P. The onset of marijuana use from preadolescence and early adolescence to young adulthood. *Dev Psychopathol* 1999a, **11** : 901-914

BROOK JS, RICHTER L, WHITEMAN M, COHEN P. Consequences of adolescent marijuana use : incompatibility with the assumption of adult roles. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1999b, **125** : 193-207

CHEN K, KANDEL DB. Predictors of cessation of marijuana use : an event history analysis. *Drug Alcohol Depend* 1998, **50** : 109-121

COHEN P, SAS A. Patterns of cannabis use in Amsterdam among experienced cannabis users. *CEDRO* 1997 : 1-12

CONGER RD, RUTTER MR, CONGER JK. The family context of adolescent vulnerability and resilience to alcohol use and abuse. *Sociol stud children* 1994, **6** : 55-86

CONNER M, MCMILLAN B. Interaction effects in the theory of planned behaviour : studying cannabis use. *Br J Soc Psychol* 1999, **38** : 195-222

DE PERETTI C, LESELBAUM N, BENSLIMANE S, POIRIER C. Tabac, alcool, drogues illicites, opinions et consommations des lycéens. INRP, Paris, 1995

DONOVAN JE. Problem-behavior theory and the explanation of adolescent marijuana use. *J Drug Issues* 1996, **26** : 379-404

DUBAR C. La socialisation, construction des identités sociales et professionnelles. Armand Colin, Paris, 1995

DUBET F. « Les deux drogues ». Drogues, politique et société. Ehrenberg A, Mignon P. dir. Le Monde/Descartes, Paris, 1992, p.101

EHRENBERG A. L'individu incertain. Calmann-Lévy, Paris, 1995

ELIAS N. La dynamique de l'occident. Calmann-Lévy, Paris, 1975

EPSTEIN JA, BOTVIN GJ, DIAZ T, TOTH V, SCHINKE S. Social and personal factors in marijuana use and intentions to use drugs among inner city minority youth. *J Dev Behav Pediatr* 1995, **16** : 14-20

FRÉJAVILLE JP, DAVIDSON F, CHOQUET M. Les jeunes et la drogue. PUF, Paris, 1977

GALLAND O. Les jeunes. La Découverte, Paris, 1984

GLYNN TY. From family to peer, a review of transitions of influence among drug-using youth. *J Youth Adolesc* 1981, **13** : 329-345

GRUBER A, POPE H, OLIVA P. Very long-term users of marijuana in the United States : a pilot study. *Subst Use Misuse* 1997, **32**

GRUBER A, POPE H, BROWN M. Do patients use marijuana as an antidepressant ? *Depression* 1996, **4** : 77-80

HAGUENOER JM, HANNOTHIAUX MH, LAHAYE-ROUSSEL MC, FONTAINE B, LEGRAND PM et coll. Prévalence des comportements toxicophiles en milieu professionnel : une étude dans la région Nord-Pas-de-Calais. *Bull Ordre Med* 1997, **80** : 11-15

HAMMER T, VAGLUM P. Initiation, continuation or discontinuation of cannabis use in the general population. *Br J Addict* 1990, **85** : 899-909

HAMMER T, VAGLUM P. Further course of mental health and use of alcohol and tranquilizers after cessation or persistance of cannabis use in young adulthood : a longitudinal study scan. *J Soc Med* 1992, **20** :143-150

HANSEN WB, GRAHAM JW, SOBEL JL, SHELTON DR, FLAY BR, JOHNSON CA. The consistency of peer and parent influences on tobacco, alcohol, and marijuana use among young adolescents. *J Behav Med* 1987, **10** : 559-579

HOCHMAN JS, BRILL NQ. Chronic marijuana use and psychosocial adaptation. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 132-140

HOFFMANN JP. The effects of family structure and family relations on adolescent marijuana use. *Int J Addict* 1995, **30** : 1207-1241

INGOLD R, TOUSSIRT M. Le cannabis en France. Anthropos, Paris, 1998

JESSOR R. Predicting time of onset of marijuana use : a developmental study of high school youth. *J Consult Clin Psychol* 1976, **44** : 125-134

KOHN PM, ANNIS HM, CHAN DW. Maturational changes in Canadian adolescents' cognitive attitudinal structure concerning marijuana. *J Genet Psychol* 1986, **147** : 321-331

KOKOREFF M, MIGNON P. La production d'un problème social : drogues et conduites d'excès. DGLDT/MESR, février 1994, p.119

MOOSBRUGGER L. Male adolescent marijuana use as related to differences in emotional intimacy, sexual intimacy, self-esteem and grade level of peers. *Dissert Abstr Int* 1986, **46** : 4425-4426

NAHOUM-GRAPPE V. L'ennui ordinaire, essai de phénoménologie sociale. Austral, Paris, 1995

NEWCOMB MD, BENTLER PM. Consequences of adolescent drug use : impact on the lives of young adults. Sage, New York, 1988

NEWCOMB MD, FELIX ORTIZ M. Multiple protective and risk factors for drug use and abuse : cross- sectional and prospective findings. *J Personal Soc Psychol* 1992, **63** : 280-296

OETTING ER, BEAUVAIS F. Peer cluster theory, socialization characteristics and adolescent drug use. A path analysis. *J Couns Psychol* 1987, **34** : 205-213

OETTING ER, BEAUVAIS F. Adolescent drug use : findings of national and local surveys. *J Consult Clin Psychol* 1990, **58** : 395-394

OGBORNE AC, SMART RG. Cannabis users in the general Canadian population. *Subst Use Misuse* 2000, **35** : 301-311

PADIEU R. L'information statistique sur les drogues et les toxicomanies. Paris, La Documentation française, 1994

PANDINA RJ, LABOUVIE EW, JOHNSON V, WHITE HR. The relationship between alcohol and marijuana use and competence in adolescence. *J Health Soc Policy* 1990, **1** : 89-108

PEDERSEN W. Adolescents initiating cannabis use : cultural opposition or poor mental health ? *J Adolesc* 1990, **13** : 327-339

PERKONIGG A, LIEB R, HOFLER M, SCHUSTER P, SONNTAG H, WITTCHEN HU. Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time : incidence, progression and stability in a sample of 1 228 adolescents. *Addiction* 1999, **94** : 1663-1678

POULTON R. Cannabis use in young New Zealanders. *NZ Med J* 1997, **110** : 279

QUEUDRUS S. La free-party, une gestion du déclassement. Mémoire de DEA en sociologie, université de Paris-VIII, 1998

ROBERTSON JR, MILLER P, ANDERSON R. Cannabis use in the community. *Br J Gen Pract* 1996, **46** : 671-674

SHEPPARD MA, GOODSTADT MS, WILLETT MM. Peers or parents : who has the most influence on cannabis use ? *J Drug Educ* 1987, **17** : 123-128

SUSSMAN S, DENT CW. One-year prospective prediction of marijuana use cessation among youth at continuation high schools. *Addict Behav* 1999, **24** : 411-417

SWAIM RC, OETTING ER, THURMAN PJ, BEAUVAIS F, EDWARDS R. American Indian adolescent drug use and socialization characteristics : a cross cultural comparison. *J Cross Cult Psych* 1993, **24** : 53-70

SWAIM RC, BATES SC, CHAVEZ EL. Structural equation socialization model of substance use among Mexican-American and white non-Hispanic school dropouts. *J Adolesc Health* 1998, **23** : 128-138

SWIFT W, HALL W, COPELAND J. Characteristics of long-term cannabis users in Sydney, Australia. *Eur Addict Res* 1998, **4** : 190-197

WILLS TA, SCHREIBMAN D, BENSON G, VACCARO D. Impact of parental substance use on adolescents : a test of a mediational model. *J Pediatr Psychol* 1994, **19** : 537-555

XIBERRAS M. La société intoxiquée. Paris, Méridiens-Kliencksieck, 1989

YAMAGUCHI K, KANDEL D. Dynamic relationships between premarital cohabitation and illicit drug use : an event history analysis of role selection and role socialization. *Am Sociol Rev* 1985, **50** : 530-546

3

Données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance au cannabis

Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence l'abus et la dépendance au cannabis au travers d'enquêtes épidémiologiques à l'aide de questionnaires établis d'après les critères du DSM-III-R ou du DSM-IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3e et 4e éditions), outils cliniques de diagnostic reconnus et standardisés, applicables à l'abus de substances psychoactives et à la dépendance (tableaux 3.I et 3.II).

Ces outils sont donc largement utilisés lorsque des variables de dépendance sont recherchées dans les enquêtes de consommation. Néanmoins, l'utilisation d'un questionnaire dans le cadre d'enquêtes en population ne permet pas de faire un diagnostic, mais seulement d'établir une probabilité d'être abuseur ou dépendant lorsque le sujet interviewé présente plusieurs des indicateurs rendant compte des critères du DSM-IV.

L'épidémiologie de l'abus et de la dépendance, les relations entre modalités d'usage et dépendance ainsi que les facteurs de risque de dépendance restent encore peu connus. Les principales données sur la prévalence de l'abus et la dépendance ont été obtenues aux États-Unis, en Australie et Nouvelle-Zélande et très peu dans les pays européens.

Problèmes de définition

Dès 1963, l'Organisation mondiale de la Santé recommandait de ne plus utiliser le terme trop ambigu de « toxicomanie », sa signification variant en effet fortement selon les contextes socioculturels et les théories auxquelles on se réfère. Les termes de dépendance psychologique et de dépendance physique sont alors proposés, leur définition recouvrant à peu près les notions anciennes d'accoutumance et d'assuétude. Les classifications les plus récentes introduisent de nouvelles catégories diagnostiques, l'abus et la dépendance, décrites et détaillées pour chaque substance. La délimitation précise de ces champs conceptuels pose cependant encore problème, en particulier chez l'enfant et l'adolescent.

Tableau 3.I : Critères diagnostiques de dépendance à une substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes au cours d'une période continue de 12 mois :

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
   a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
   b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
   a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
   b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
4. Il existe un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Approche catégorielle

Pendant longtemps, la clinique de la « toxicomanie » est restée marquée par la diversité des points de vue fondés très souvent sur des *a priori* théoriques rendant difficile la communication scientifique. Progressivement, s'est fait sentir la nécessité d'élaborer des grilles standardisées de critères diagnostiques objectifs, dits opérationnels, reposant sur une description clinique des troubles. Les nouvelles classifications internationales se sont efforcées de répondre à cette exigence indispensable sur le plan de la recherche. Depuis, ces critères diagnostiques n'ont cependant cessé d'être modifiés parallèlement au développement de la notion d'addiction liée à l'évolution même du concept de dépendance. Dans le DSM-III, la dépendance ne peut être que physique en référence au modèle de la maladie alcoolique proposé par Jellinek (1960), seuls la tolérance et le syndrome de sevrage sont retenus comme critères diagnostiques de la dépendance. À la suite des travaux d'Edwards et coll. (1981) et de leur description du « syndrome de dépendance aux substances », le concept de dépendance dans le DSM-III-R et la CIM-10 est élargi : à côté de la tolérance et du syndrome de sevrage, sont introduits, dans les critères

Tableau 3.II : Critères diagnostiques d'abus de substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'une au moins des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de dépendance à une substance.

diagnostiques de la dépendance, un certain nombre de signes et de symptômes cognitifs et comportementaux relatifs à l'utilisation des produits. La dépendance peut alors être comportementale ou physique. Avec Goodman (1990), la notion de dépendance, naguère centrée autour de la stricte pharmacodépendance, est étendue à des comportements dont la nature addictive semble manifeste malgré l'absence de mésusage d'un produit toxique. Ainsi, la dépendance est-elle aujourd'hui plus largement envisagée comme un style de comportement dont l'addiction à une substance ou une activité représente le pivot. Cette dernière évolution conceptuelle est reprise dans le DSM-IV : la dépendance y apparaît d'abord et avant tout comme d'ordre comportemental ; elle peut s'accompagner ou non d'une dépendance physique (Bailly, 1997, 1998 ; Kaminer, 1994).

Dans ces classifications, l'abus et la dépendance sont considérés comme ayant des expressions cliniques identiques chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Les critères retenus n'ont cependant jamais fait l'objet d'études d'évaluation de leur fiabilité et de leur validité chez l'enfant et l'adolescent, et l'adéquation de ces critères à l'enfant et à l'adolescent reste discutée. Si, pour certains auteurs, les manifestations de tolérance ne sont pas exceptionnelles chez l'adolescent, pour beaucoup, la dépendance physique est un phénomène très rarement observé chez l'enfant et l'adolescent. Par ailleurs, les critères diagnostiques en rapport avec les manifestations comportementales de la dépendance et l'existence d'un handicap du fonctionnement social impliquent que soit établi un lien de causalité direct entre la consommation excessive de substance et les troubles observés. Or un tel lien apparaît extrêmement difficile à affirmer chez l'enfant et l'adolescent : d'une part, parce que les attitudes et les comportements des enfants et des adolescents sont tributaires de tous les acteurs qui

influencent la maturation et le développement à cet âge de la vie ; d'autre part, parce que les conduites d'usage de substances psychoactives chez l'enfant et l'adolescent s'inscrivent le plus souvent dans un *pattern* comportemental général en relation avec le processus de socialisation et incluant divers comportements à problème. Enfin, l'introduction d'une notion de durée pose aussi problème.

À partir de quel moment, par exemple, doit-on considérer les conduites d'intoxication massive et intermittente, entrecoupées d'intervalles libres, fréquemments rencontrées chez l'adolescent, comme témoignant d'un abus ou d'une dépendance ? Chez l'enfant et l'adolescent, les conduites d'usage de substances psychoactives, comme en général les attitudes et les comportements observés à cet âge de la vie apparaissent extrêmement fluctuants et mobiles. Toutes ces données montrent bien les difficultés et les risques d'un repérage diagnostique fondé sur une nosographie fixée et délimitée en fonction de la pathologie de l'adulte. Pour beaucoup d'auteurs, ces classifications auraient l'inconvénient non négligeable de ne permettre qu'un diagnostic tardif, au moment où les troubles constatés sont comparables à ceux observés chez l'adulte (Bailey, 1989 ; Bailly et Parquet, 1992 ; Bailly, 1997a, 1997b ; Kaminer, 1994).

Approche par niveaux de consommation

Beaucoup d'auteurs, en particulier chez l'enfant et l'adolescent, se basent encore sur une évaluation purement quantitative de la consommation de substances psychoactives (quantité, fréquence, type de substance utilisée, mode de consommation). La classification qui en résulte s'établit selon une progression croissante allant de l'abstinence à l'abus en passant par l'usage occasionnel. Dans cette perspective, est considéré comme présentant un trouble lié à l'utilisation de substances psychoactives, le sujet qui en consomme « trop » (Bailly et Parquet, 1992 ; Bailly, 1995, 1997b ; Bailly et Bailly-Lambin, 1999 ; Kaminer, 1994).

Cette façon de faire implique la détermination d'un seuil au-delà duquel la consommation pourrait être considérée comme abusive, notion qui peut être fixée en valeur absolue ou par rapport aux modalités de consommation correspondant aux habitudes sociales d'une collectivité donnée. Cette notion de seuil est, en fait, difficile, sinon impossible à cerner : toutes les études épidémiologiques montrent que la consommation de substances psychoactives varie selon l'âge, le sexe, le contexte socioculturel, le type d'activité exercé... Par ailleurs, le passage de l'usage occasionnel à l'usage abusif se fait souvent de manière incidieuse et progressive, pouvant s'étaler sur plusieurs années. C'est dire que cette méthode ne laisse pas d'autre choix au clinicien que d'exprimer sa propre subjectivité. Chaque auteur définit lui-même le contenu des différentes catégories diagnostiques proposées, ce qui rend les comparaisons difficiles, sinon impossibles. Plusieurs études, en particulier chez l'enfant et

l'adolescent, montrent qu'une telle approche identifie des groupes de consommateurs abusifs très largement différents de ceux repérés à l'aide des nouvelles classifications internationales : si la majorité des sujets présentant un abus ou une dépendance selon la définition des nouvelles classifications internationales est aussi généralement classée dans la catégorie des consommateurs abusifs, à l'inverse beaucoup de sujets repérés comme des consommateurs abusifs ne répondent pas aux critères diagnostiques de l'abus et de la dépendance tels que définis dans les nouvelles classifications internationales. Ces données expliquent certainement en grande partie les résultats contradictoires des études visant à établir un lien entre le repérage d'une consommation dite abusive à l'adolescence et la survenue d'une « toxicomanie » à l'âge adulte. En fait, les études fondées sur une telle approche (niveaux de consommation) ne permettent pas le repérage des conduites pathologiques d'usage de substances psychoactives (Bailly et Parquet, 1992 ; Bailly, 1997a, 1997b ; Bailly et Bailly-Lambin, 1999 ; Kaminer, 1994).

Études aux États-Unis et en Europe

La proportion de personnes dépendantes parmi les consommateurs actuels diminue avec l'âge (Kandel et coll., 1997) et est plus importante chez les hommes que chez les femmes (Kandel et coll., 1997 ; Perkonigg et coll., 1998, 1999 ; Poulton et coll., 1997), que l'on considère une dépendance passée ou actuelle.

Plusieurs enquêtes ont rapporté des estimations nationales de prévalence d'abus de cannabis et de dépendance : l'*Epidemiologic catchment area* (ECA), dans laquelle 18 571 personnes âgées de 18 ans et plus ont été interviewées au cours de cinq enquêtes menées dans les années quatre-vingt (Régier et coll., 1990) ; la *National comorbidity survey* (NCS) effectuée en 1991 sur un échantillon national de 8 098 sujets âgés de 15 à 54 ans (Anthony et coll., 1994) ; la *National longitudinal alcohol epidemiologic survey* (NLAES) menée sur un échantillon représentatif de la population des États-Unis de 42 862 enquêtés (Grant et Pickering, 1998) ; la *National household survey on drug abuse* (NHSDA) (Kandel et coll., 1997).

L'étude ECA (Anthony et Helzer, 1991) indique que la prévalence de dépendance liée à la consommation de cannabis est de 4,4 %.

L'étude NCS (Anthony et coll., 1994) est effectuée sur la base du questionnaire *Composite international diagnostic interview* (CIDI) d'après les critères de dépendance du DSM-II-R transformés en questions standardisées pour les besoins de l'enquête. Pour qualifier une dépendance, il faut rencontrer au moins trois critères sur neuf et présenter une perturbation pendant au moins un mois ou présenter de manière répétée ces perturbations pendant une période plus longue. D'après cette étude, 4,2 % de la population de 15-54 ans

aux États-Unis sont affectés par une dépendance au cannabis. En comparaison, 14 % présentent une dépendance à l'alcool et 24 % une dépendance au tabac. Parmi les usagers de cannabis (46,3 % qui ont consommé au moins une fois du cannabis), 9,1 % sont dépendants au cannabis. En comparaison, parmi les consommateurs de tabac (75,6 %), 32 % sont dépendants au tabac et parmi les consommateurs d'alcool (91,5 %), 15,4 % sont dépendants à l'alcool (tableau 3.III).

Tableau 3.III : Prévalences-vie de consommation de tabac, d'alcool ou de cannabis et de dépendance à ces substances dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)

	Prévalence (% ± déviation standard)		
Substance	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Tabac	75,6 ± 0,6	24,1 ± 1,0	31,9
Alcool	91,5 ± 0,5	14,1 ± 0,7	15,4 ± 0,7
Cannabis	46,3 ± 1,1	4,2 ± 0,3	9,1 ± 0,7

Les usagers de cannabis de 15-24 ans ont une prévalence-vie de dépendance comparativement plus élevée que les autres tranches d'âge (tableau 3.IV).

Tableau 3.IV : Prévalences-vie de consommation et de dépendance au cannabis selon l'âge, dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)

	Prévalence (% ± déviation standard)		
Tranche d'âge (ans)	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
15-24	36,5 ± 2,1	5,6 ± 0,9	15,3 ± 2,3
25-34	61,6 ± 1,8	5,0 ± 0,5	8,1 ± 0,7
35-44	52,1 ± 1,6	4,4 ± 0,7	8,5 ± 1,3
> 45	25,5 ± 1,9	0,8 ± 0,4	3,1 ± 1,5
Total	46,3 ± 1,1	4,2 ± 0,3	9,1 ± 0,7

Il existe une différence entre les hommes et les femmes pour la prévalence-vie de dépendance au cannabis (tableau 3.V). Parmi les usagers de cannabis, 12 % d'hommes et 5,5 % de femmes développent une dépendance.

Kandel et coll. (1997), rassemblant trois grandes enquêtes transversales menées auprès des ménages sur la consommation de substances psychoactives

Tableau 3.V : Prévalences-vie de consommation et de dépendance au cannabis selon le sexe, dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)

	Prévalence (% ± déviation standard)		
	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Hommes	51,7 ± 1,3	6,2 ± 0,6	12,0 ± 1,1
Femmes	41,0 ± 1,5	2,3 ± 0,3	5,5 ± 0,7

(*National household survey on drug abuse*) de 1991, 1992 et 1993 en population générale de plus de 12 ans (n = 87 915), montrent que 8,2 % des consommateurs de cannabis au cours des douze derniers mois sont repérés comme dépendants selon des critères proches du DSM-IV, soit 0,7 % de l'ensemble de l'échantillon.

Chen et coll., (1997), sur un échantillon (n = 9 284) de la *National household survey on drug abuse* (NHSDA), ont recherché l'association entre l'intensité de l'usage de cannabis et la dépendance (évaluée à partir des critères du DSM-IV) parmi les adolescents (12-17 ans) et les adultes (18-34 ans) consommateurs de cannabis au cours des douze derniers mois. Le questionnaire inclut le nombre total d'usages, le plus récent usage, la fréquence d'usage au cours des douze derniers mois, le nombre de jours avec usage au cours des trente derniers jours, le nombre moyen de joints fumés par jour dans les trente derniers jours et la quantité totale de cannabis consommée dans les trente derniers jours. Les auteurs ont rassemblé les données de 1991, 1992 et 1993. Moins de 10 % des consommateurs au cours des douze derniers mois ont une consommation journalière, 7 % à 13 % consomment presque chaque jour. La moitié de ceux qui ont consommé au cours des trente derniers jours ont fumé un joint ou moins en moyenne par jour. Les garçons adolescents fument légèrement moins souvent que les adultes, mais en plus grande quantité. On n'observe pas de différence de quantité de consommation entre filles et garçons à l'adolescence ; en revanche, les hommes adultes consomment de plus grandes quantités que les femmes. Parmi les consommateurs de cannabis au cours des douze derniers mois, 7,3 % ont les critères de « dépendance ». La fréquence de consommation et la quantité de cannabis consommée sont associées de manière linéaire à la probabilité d'être dépendant au cannabis. Les taux de plus forte dépendance (un consommateur sur cinq au cours des douze derniers mois) se situent chez ceux qui consomment chaque jour ou presque chaque jour. Plus l'usage est fréquent, plus la dépendance est élevée. Cependant, au-delà de l'usage quotidien, les auteurs notent peu d'augmentation du risque de dépendance. Les adolescents présentent un risque de dépendance plus élevé que les adultes pour chaque niveau de fréquence et de quantité ; ainsi, les taux de dépendance diminuent avec l'âge : 21,2 % entre 18 et 25 ans, contre 14,3 % après 35 ans. Le taux de dépendance chez les

adolescents consommateurs quotidiens ou presque quotidiens est deux fois plus élevé que parmi les adultes, et plus élevé chez les filles ; en effet, parmi les filles âgées de 12 à 17 ans consommant quotidiennement ou presque quotidiennement du cannabis, 46,4 % sont dépendantes, contre 28,5 % des garçons du même âge. Parmi les adultes, les hommes sont plus dépendants que les femmes, et consomment de plus grandes quantités. D'après les auteurs, le taux de dépendance plus élevé à l'adolescence qu'à l'âge adulte pourrait être lié non pas à une plus forte consommation des adolescents, mais à leur plus grande « sensibilité » ; ceci semblant encore plus vrai pour les filles. Les auteurs soulignent que cette étude, qui représente une approche épidémiologique de la dépendance sur un large échantillon national, ne propose qu'une mesure approchée de la dépendance et ne prétend pas établir un diagnostic de dépendance. Elle permet cependant d'identifier les individus qui ont une probabilité d'être dépendants.

D'après l'étude NLAES (Grant et Pickering, 1998), les prévalences de l'abus et de la dépendance au cours des douze derniers mois sont de 23,1 % et 6,3 %, respectivement. Le risque d'abus de cannabis et de dépendance augmente avec la fréquence des occasions de fumer : sont dépendants ceux qui consomment le plus et le plus fréquemment. Ils sont plus âgés et sont plus souvent dépendants à l'alcool. L'abus est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, et plus élevé en zone urbaine qu'en zone rurale. La force de l'association entre la consommation et l'abus est augmentée en fonction du nombre de joints fumés par occasion chez les femmes et non les hommes, et diminue légèrement avec l'âge.

En Allemagne, sur une population représentative d'adolescents et de jeunes adultes de Munich âgés de 14 à 24 ans, 4,1 % des hommes et 1,8 % des femmes présentaient des critères de consommation abusive, 2,5 % des hommes et 1,6 % des femmes des critères de dépendance selon le DSM-IV (Perkonigg et coll., 1998). Un suivi des jeunes de 14 à 17 ans sur environ 19 mois montre que, parmi les personnes répondant initialement aux critères de dépendance du DSM-IV, les proportions de celles qui déclaraient avoir diminué leur consommation à l'issue du suivi étaient faibles, une sur cinq chez celles qui avaient déclaré un usage bi-hebdomadaire de cannabis et une sur six chez celles qui avaient déclaré un usage supérieur à deux fois par semaine (Perkonigg et coll., 1999).

Une seule étude française (Chabrol et coll., 2000) a rapporté des données concernant l'abus et la dépendance chez 256 adolescents issus d'un lycée général et d'un lycée technique. L'enquête a utilisé un questionnaire dérivé de la version française du *Mini International Neuropsychiatric interview* visant à repérer l'abus et la dépendance selon les critères du DSM-IV. La prévalence-vie d'usage de cannabis s'élève à 41,4 % dans cette population. Les garçons consomment plus que les filles (45,2 % contre 36,4 %). Les lycéens en filière technique consomment plus qu'en filière générale, de même ceux en retard

scolaire (51,1 % contre 37,7 % des élèves sans retard). Parmi, les consommateurs, les prévalences de l'abus et de la dépendance atteignent respectivement 56,6 % et 47,2 %. La dépendance apparaît liée à la durée et la fréquence de l'usage, à une consommation solitaire et au retard scolaire.

Études en Australie et en Nouvelle-Zélande

Une étude, réalisée sur un échantillon (10 641 individus âgés de plus de 18 ans) représentatif de la population australienne adulte, a permis d'estimer à 1,5 % la proportion de sujets interviewés présentant une dépendance, sur les douze derniers mois, au cannabis ; dans le sous-groupe de consommateurs (> 5 fois dans l'année), cette prévalence s'élève à 21 %. L'étude de certains facteurs sociodémographiques montre en particulier que les sujets dépendants se recrutent plus volontiers parmi les 18-24 ans, et qu'ils présentent une fréquence de comorbidité plus importante que les usagers non dépendants (Swift et coll., 2001).

Une étude transversale menée sur un échantillon « boule de neige » de 243 fumeurs de cannabis de longue durée, fumant 3 à 4 fois par semaine, a été menée dans une zone rurale d'Australie (Swift et coll., 1998). Une entrevue structurée incorporait trois méthodes de diagnostic d'une dépendance, évaluées par la même équipe (Swift et coll., 1998) : un diagnostic approché vie entière DSM-III-R, une approximation selon l'ICD-10 (*International classification of disease*, 10e édition) pour les douze derniers mois et l'échelle *Severity dependance scale* (SDS). La prévalence de dépendance-vie et pour les douze derniers mois est de 57 %. L'échelle de sévérité de la dépendance (SDS) permet quant à elle d'évaluer à 15 % la prévalence de la dépendance. Malgré une prévalence relativement élevée de sujets dépendants, seulement un quart d'entre eux estimait avoir parfois rencontré des problèmes avec leur consommation.

Une étude prospective d'une année a été menée en Australie chez 162 sujets hommes ou femmes âgés de 18 à 58 ans (moyenne d'âge de 30 ans), consommateurs de cannabis de longue durée (utilisation au moins hebdomadaire de cannabis depuis un minimum de cinq ans chez les hommes et de trois ans chez les femmes), parmi lesquels 51 % étaient des fumeurs quotidiens (Swift et coll., 2000). La quantité de cannabis consommée, indiquée lors de la première entrevue, est le meilleur prédicteur de la quantité consommée ensuite. Cependant, 21 % ont diminué ou cessé de fumer sans l'intervention de professionnels. La moitié de la population a été diagnostiquée comme présentant une dépendance sur les douze derniers mois à chacune des trois évaluations effectuées (ICD-10, *short* UM-CIDI – *Composite international diagnostic interview*, SDS) et 44 % pour les trois mesures. Les rémissions sont plus courantes que les incidences. Une année est probablement insuffisante pour voir une réelle évolution. Des études plus longues sont nécessaires pour étudier la durée des

consommations et la nature des changements. Le recrutement dans cette étude ne garantit pas la représentativité de la population des grands consommateurs.

Une étude longitudinale sur six ans menée auprès de 97 consommateurs chroniques, d'âge moyen 22 ans (tous ont plus de 18 ans) au cours de la dernière entrevue mettait également en évidence une persistance et une flexibilité de la consommation de cannabis (Halikas et coll., 1984). La plupart des personnes poursuivent leur consommation, mais les modalités d'usage changent : parmi ceux qui fumaient plus de 5 fois par semaine, 50 % ont diminué leur consommation ; parmi ceux qui fumaient moins de 1 fois par semaine, 30 % ont augmenté leur consommation.

La consommation de cannabis a été étudiée dans deux cohortes de naissance en Nouvelle-Zélande. Les informations ont été recueillies sur la consommation de cannabis et la dépendance entre 15 et 21 ans. La *Christchurch health and development study* suit 1 265 enfants nés en 1977 en région urbaine (Ferguson et coll., 2000). À l'âge de 21 ans, 69 % des jeunes ont consommé du cannabis et plus de 9 % présentent une dépendance à cette substance, selon les critères du DSM-IV. Pourtant, la majorité des consommateurs considère qu'il n'existe pas de risque de dépendance avec le cannabis. Les principaux facteurs prédicteurs du développement d'une dépendance sont le sexe (plus de garçons) et certaines caractéristiques de prise de risque retrouvées chez l'adolescent telles que le tabagisme, le trouble des conduites, la fréquentation de pairs délinquants et la recherche de la nouveauté.

La *Dunedin multidisciplinary health and development study* suit environ 1 000 enfants (Poulton et coll., 1997). La consommation de cannabis concerne 15 % de l'échantillon à l'âge de 15 ans et un peu plus de la moitié des sujets à l'âge de 21 ans. La prévalence de la dépendance au cannabis, évaluée à partir des critères du DSM-III-R, passe de 3,6 % à 18 ans à 9,6 % à 21 ans ; elle concerne en majorité les garçons (4,7 % des filles et 14,3 % des garçons à 21 ans).

Sévérité du syndrome de dépendance

Le concept de syndrome de dépendance affecté d'un degré de sévérité est issu du travail effectué avec les consommateurs excessifs d'alcool, et plus tard avec les fumeurs de tabac. L'applicabilité et l'utilité clinique du syndrome de dépendance pour un grand nombre de substances ont été examinées comme faisant partie du champ d'expérimentation du DSM-IV (Woody et coll., 1993).

Environ 1 100 sujets ayant consommé plus de 6 fois du cannabis ont été interrogés dans le cadre de cette étude. Les critères 1 à 9 et 11 du DSM-IV ont été utilisés pour évaluer la dépendance, qui a été quantifiée selon le nombre de

critères remplis (dépendance nulle, faible, modérée ou sévère, voir tableau 3.VI). Un autre score, basé sur l'intensité et la fréquence de l'utilisation, a permis de classer les sujets en trois groupes de consommation : nulle, faible, intermédiaire ou forte.

L'utilisation de critères quantitatifs pour rendre compte de la sévérité permet d'isoler des sous-groupes de personnes ayant un degré différent de sévérité, selon le type de substance auquel elles sont dépendantes. Pour l'ensemble des classes de substances, la sévérité est globalement corrélée aux mesures de quantité, de fréquence et de problèmes associés :

- les personnes ayant une consommation de substance psychoactive élevée ont un plus grand risque de remplir les critères de dépendance ; le lien le plus faible est observé avec le cannabis ;
- les proportions de personnes ayant une dépendance faible, modérée ou sévère varient selon les substances psychoactives. La majorité (deux tiers) des personnes dépendantes au cannabis le sont de manière faible ou modérée ;
- la proportion de ceux qui, ayant consommé plus de 6 fois un produit, n'ont pas rencontré les critères de dépendance varie considérablement selon les classes de produits. Ainsi, seulement 13 % de ceux qui ont utilisé le tabac ne rempliront pas les critères de dépendance, contre 60 % de ceux qui ont consommé du cannabis. Parmi ceux qui deviendront dépendants à l'alcool ou au cannabis, la moitié ou les deux tiers auront une dépendance modérée ou faible. Pour ceux qui deviennent dépendants au tabac (très facilement), 80 % auront une dépendance faible ou modérée et ne progresseront pas vers une dépendance sévère comme pour la cocaïne ou l'héroïne. Mais il est probable que la dépendance au tabac soit moins bien repérée par le DSM-IV que la dépendance aux autres substances, en raison de moindres manifestations psychologiques. En général, les personnes qui ont un haut degré de dépendance ont des problèmes associés.

Tableau 3.VI : Sévérité de la dépendance au cannabis en fonction de la consommation (d'après Woody et coll., 1993)

	Répartition (%) des sujets en fonction du type de consommation											
	Basse			Intermédiaire			Élevée			Total		
Dépendance (nombre de critères DSM-IV)	T	A	C	T	A	C	T	A	C	T	A	C
Nulle (0-2)	18	88	85	14	45	53	5	8	35	13	47	59
Faible (3-4)	28	8	11	30	22	21	22	12	24	27	14	18
Modérée (5-6)	34	3	2	39	15	14	51	19	23	40	12	13
Sévère (7-9)	19	1	3	17	17	12	23	61	17	20	27	10

T : tabac ; A : alcool ; C : cannabis

Tolérance et syndrome de sevrage

Dans les études expérimentales chez l'homme (Jones et coll., 1981 ; Compton et coll., 1990 ; Haney et coll., 1997, 1999) comme chez l'animal, un phénomène de tolérance au cannabis a été observé. Cependant, la dépendance physique caractérisée par un syndrome de sevrage après l'arrêt de l'exposition au cannabis n'a pas été bien établie ou clairement définie dans toutes les espèces. Le syndrome de sevrage chez l'homme a été approché par différents moyens : des récits de consommateurs, des cas cliniques décrits et des études chez des volontaires consommateurs dans des conditions contrôlées (quantités administrées, contrôle de l'accès aux autres substances…).

Les études chez des volontaires rapportent un syndrome débutant après 24 heures d'abstinence, le pic d'intensité étant après 2-4 jours, et diminuant après 7 jours. Les symptômes sont de type agitation, perte d'appétit, nausée, perturbation du sommeil, irritabilité ou hyperactivité, parfois augmentation de la température du corps (Jones et coll., 1981, Haney et coll., 1999). Ces symptômes sont-ils observés en population générale ?

Une étude (Wiesbeck et coll., 1996) menée à partir de la *Collaborative study of the genetics of alcoholism* (COGA) sur 5 611 sujets rapporte que 16 % des consommateurs fréquents de cannabis ont eu une histoire de syndrome de sevrage. Ce sont en particulier ceux qui ont consommé le produit presque chaque jour pendant au moins 70 mois. Ces résultats sont statistiquement significatifs après avoir tenu compte d'une dépendance à l'alcool et à d'autres substances psychoactives. Ceci correspond à environ 5 % de l'échantillon étudié.

Une autre étude (Kouri et coll., 1999) a recherché les effets du syndrome de sevrage pendant 28 jours d'abstinence chez des consommateurs chroniques de cannabis (ayant consommé au moins à 5 000 occasions, c'est-à-dire l'équivalent d'une consommation journalière pendant 14 ans). Le comportement agressif, mesuré par le *Point substraction agression paradigm*, a été évalué : les niveaux les plus élevés d'agressivité sont retrouvés les troisième et septième jours, avec un retour à la normale, comme dans la période de présevrage, sans changement de l'indice de dépression ou d'anxiété.

Une étude prospective (Kouri et coll., 2000) a été menée chez des consommateurs de cannabis de sexe masculin et d'âge moyen 40 ans, ne présentant pas de trouble psychiatrique selon l'axe I du DSM-IV, et dont l'abstinence est contrôlée par dosage urinaire. Parallèlement, l'étude comportait des témoins anciens usagers et des témoins non usagers. Les résultats montrent que les consommateurs font l'expérience d'un certain nombre de symptômes de sevrage durant la phase d'abstinence : augmentation de l'anxiété, irritabilité, trouble de l'humeur, tension physique et une diminution de l'appétit. Ces effets sont plus prononcés durant les 10 premiers jours, mais certains se prolongent durant les 28 jours d'abstinence. Cette étude présente l'intérêt d'être menée chez des personnes qui ont poursuivi leurs activités quotidiennes. Pour

les consommateurs réguliers, l'irritabilité et la tension physique restent significativement élevées durant toute la phase d'abstinence et ne reviennent pas, à l'inverse des autres mesures, à un niveau de base avant sevrage. Il est possible que ces deux symptômes soient préexistants, révélés par l'abstinence, et ne soient donc pas dus au syndrome de sevrage. Parmi les participants, 60 % présentent un syndrome de sevrage attesté par une augmentation jugée significative (d'au moins 3 points par rapport à la normale) de différents symptômes. En revanche, il n'est pas observé d'augmentation du *craving* (appétance) au cannabis durant la période d'abstinence, suggérant que la dépendance physique au cannabis n'est pas aussi forte que celle observée pour les autres substances psychoactives. Le syndrome observé n'est pas assez sévère pour perturber la vie quotidienne et modifier la capacité à rester abstinent durant l'expérience. Cependant, un certain nombre de participants signalent que ces symptômes ont joué un rôle important dans leur rechute. Ainsi, ce soulagement peut contribuer au maintien de la prise quotidienne chez les consommateurs chroniques.

En conclusion, les prévalences d'abus et de dépendance au cannabis ont été recherchées à travers la réalisation d'études épidémiologiques représentatives de populations nationales. Les résultats des études analysées montrent des prévalences de dépendance inférieures à 10 %. Les études sont cependant difficiles à comparer entre elles étant donné les différences de populations et d'âges étudiés. Les relations entre l'abus et la dépendance et les niveaux de consommation n'ont pas toujours été explorées. Comparativement aux prévalences de consommation, les prévalences d'abus et de dépendance au cannabis apparaissent relativement faibles. Cependant, étant donné les taux élevés de prévalence de consommation, cette petite proportion peut représenter un nombre important de personnes. Le taux de dépendance semble plus élevé chez les adolescents que chez les adultes. Même si elles ne permettent pas d'établir une évidence définitive d'abus ou de dépendance, ces études transversales servent à pointer les segments de population où les problèmes de dépendance peuvent être trouvés.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). Washington DC : Authors, 1994

ANTHONY JC, HELZER JE. Syndrom of drug abuse and dependence. *In* : Psychiatric disorders in America. ROBIN NL REGIER DA eds, Macmillan Free Press, 1991 : 116-154

ANTHONY JC, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants : basic finding from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 244-268

BAILEY GW. Current perspectives on substance abuse in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 151-162

BAILLY D, PARQUET PJ. Les conduites d'alcoolisation chez l'adolescent. Masson, Paris 1992

BAILLY D. Épidémiologie de l'alcoolisme et de la toxicomanie. *In :* Épidémiologie psychiatrique. ROUILLONF, LEPINE JP, TERRA JL. GOURREAU-IEEP eds, Paris 1995 : 197-210

BAILLY D. Particularités cliniques de l'alcoolisme de l'enfant et de l'adolescent. *In :* Alcoolisme et psychiatrie. Données actelles et perspectives. Masson, Paris 1997a : 179-200

BAILLY D. From drug use to drug abuse : a developmental perspective. Scientific meeting of the european chapter of international association for adolescent health. Lausanne 1997b

BAILLY D. Inscription du sevrage dans le long terme. *In :* Troisième conference de consensus sur « les modalités de sevrage chez les toxicomanes dependant des opiacés ». Paris 1998, 199p

BAILLY D, BAILLY-LAMBIN I. Consommation de substance et toxicomanie chez l'enfant et l'adolescent : données épidémiologiques et stratégie de prévention. *Encycl Med Chir*. Elsevier, Paris. *Pediatrie* 1999, 4 : 103-B-10

BAILLY D. Étude de l'alcoolisme et de la toxicomanie de l'enfance à l'âge adulte. Problèmes méthodologiques. *Ann Psychiatr* 2000, **15** : 214-223

CHABROL H, FREDAIGUE N, CALLAGHAN S. Etude épidémiologique de l'abus et de la dépendance au cannabis parmi 256 adolescents. *L'Encéphale*, 2000, **26** : 47-49

CHEN K, KANDEL DB, DAVIES M. Relationships between frequency and quantity of marijuana use and last year proxy dependence among adolescents and adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1997, **46** : 53-67

COMPTON DR, DEWEY WL, MARTIN BR. Cannabis dependence and tolerance production. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1990, **9** : 129-147

EDWARDS G, ARIF A, HODGSON R. Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems. *Bull World Health Organisation* 1981, **59** : 225-242

FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *N Z Med J* 2000, **113** : 156-158

GOODMAN A. Addiction : definition and implication. *Br J Addict* 1990, **85** : 1403-1408

GRANT BF, PICKERING R. The relationship between cannabis use and DSM-IV cannabis abuse and dependence : results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 1998, **10** : 255-264

HALIKAS JA, WELLER RA, MORSE CL, HOFFMANN RG. Use of marijuana and other drugs among adult marijuana users : a longitudinal study. *Compr Psychiatry* 1984, **25** : 63-70

HANEY M, WARD AS, COMER SD, FOLTIN RW, FISCHMAN MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology* 1999, **141** : 395-404

HANEY M, COMER SD, WARD AS, FOLTIN RW, FISCHMAN MW. Factors influencing marijuana self-administration by humans. *Behav Pharmacol* 1997, **8** : 101-112

JELLINEK EM. The disease concept of alcoholism. Hillhouse Press, New Brunswick, 1960

JONES RT, BENOWITZ NL, HERNING RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 143S-152S

KAMINER Y. Adolescent substance abuse. A comprehensive guide to theory and practice. Plenum Medical Book Company, New York, 1994

KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the US population. *Drug Alcohol Depend* 1997, **44** : 11-29

KOURI EM, POPE HG JR. Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000, **8** : 483-492

KOURI EM, POPE HG JR, LUKAS SE. Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology* 1999, **143** : 302-308

PERKONIGG A, LIEB R, WITTCHEN HU. Prevalence of use, abuse and dependence of illicit drugs among adolescents and young adults in a community sample. *Eur Addict Res* 1998, **4** : 58-66

PERKONIGG A, LIEB R, HOFLER M, SCHUSTER P, SONNTAG H, WITTCHEN HU. Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time : incidence, progression and stability in a sample of 1228 adolescents. *Addiction* 1999, **94** : 1663-1678

POULTON RG, BROOKE M, MOFFITT TE, STANTON WR, SILVA PA. Prevalence and correlates of cannabis use and dependence in young New Zealanders. *N Z Med J* 1997, **110** : 68-70

RÉGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ et coll. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518

SWIFT W, COPELAND J, HALL W. Choosing a diagnostic cut-off for cannabis dependence. *Addiction* 1998, **93** : 1681-1692

SWIFT W, HALL W, COPELAND J. Characteristics of long-term cannabis users in Sydney, Australia. *Eur Addict Res* 1998, **4** : 190-197

SWIFT W, HALL W, DIDCOTT P, REILLY D. Patterns and correlates of cannabis dependence among long-term users in an Australian rural area. *Addiction* 1998, **93** : 1149-1160

SWIFT W, HALL W, COPELAND J. One year follow-up of cannabis dependence among long-term users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : 309-318

SWIFT W, HALL W, TEESSON M. Cannabis use and dependence among Australian adults : results from the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Addiction* 2001, **96** : 737-748

WIESBECK GA, SCHUCKIT MA, KALMIJN JA, TIPP JE, BUCHOLZ KK, SMITH TL. An evaluation of the history of a marijuana withdrawal syndrome in a large population. *Addiction* 1996, **91** : 1469-1478

WOODY GE, COTTLER LB, CACCIOLA J. Severity of dependence : data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993, **88** : 1573-1579

4

Facteurs de vulnérabilité à la consommation abusive de cannabis

Les études les plus récentes indiquent que moins de 20 % des sujets consommateurs de substances psychoactives développent un abus ou une dépendance (Kandel et coll., 1992 ; Warner et coll., 1995 ; Bailly et Bailly-Lambin, 1999). Pourquoi et comment seul un petit nombre de sujets développent un abus ou une dépendance ? Se pose ici la question des facteurs de risque et de la vulnérabilité aux troubles liés à l'usage de substances psychoactives. Les différences de fréquence constatées entre la consommation de substance et les troubles liés à cette consommation indiquent que les facteurs qui influencent l'initiation à la consommation diffèrent sans aucun doute de ceux qui favorisent l'installation d'un abus ou d'une dépendance. À ce titre, des travaux suggèrent que si, les facteurs socioculturels, situationnels et environnementaux sont determinants dans l'experimentation et l'initiation à l'usage des substances psychoactives, les facteurs psychologiques, biologiques et psychiatriques jouent un rôle prépondérant dans l'abus et la dépendance (Glantz, 1992). Cette hypothèse se trouve cependant en partie contredite par les recherches visant à établir une typologie des sujets dépendants des substances psychoactives, qui montrent que dans certains cas les facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle déterminant dans le développement de la dépendance (Kaminer, 1994 ; Adès et Lejoyeux, 1997 ; Bailly, 1997). Il existe en fait de très nombreuses voies pouvant conduire à l'abus et à la dépendance. Il est clair qu'il est impossible d'isoler chez un sujet donné un seul facteur de risque qui aurait à lui seul valeur prédictive de la survenue d'un abus ou d'une dépendance.

Facteurs sociodémographiques

Toutes les études montrent que l'abus et la dépendance aux substansces psychoactives concernent essentiellement les garçons. Cette prédominance masculine ne s'établit cependant que progressivement avec l'âge : chez l'enfant et le jeune adolescent, le *sex-ratio* est de l'ordre d'un garçon pour une fille ; il atteint environ deux garçons pour une fille à la fin de l'adolescence (Weinberg et coll., 1998 ; Mouren-Siméoni et Vantalon, 1999).

Le milieu socioculturel d'origine se révèle sans relation nette avec l'apparition d'un abus ou d'une dépendance. Certes, il existe certains quartiers défavorisés où les substances psychoactives circulent largement allant même jusqu'à faire partie de la vie quotidienne des gens (ce que d'aucuns ont conceptualisé sous le terme « culture de la pauvreté »). Cet environnement immédiat favorise indéniablement l'initiation et la consommation de substances psychoactives chez l'enfant et l'adolescent. Au niveau individuel, ce facteur ne peut cependant résumer à lui seul toute l'étiologie de l'abus ou de la dépendance, même s'il joue un rôle renforçateur incontestable (Clayton, 1992 ; Bailly, 1995 ; Crum et coll., 1996).

Il en est de même pour la structure familiale. Certes, un grand nombre d'enfants et d'adolescents consommateurs abusifs de substances psychoactives sont issus de « familles à problèmes multiples » (deuils, divorces, séparations, abandons, placements…). Cette notion n'apparaît cependant pas spécifique (de tels antécédents sont aussi retrouvés dans d'autres groupes déviants), et ne semblent pas majorer en soi le risque de survenue d'un abus ou d'une dépendance (Clayton, 1992 ; Bailly, 1995). Le seul élément retrouvé dans certaines études comme pouvant jouer un rôle significatif est la survenue d'événements de vie familiaux indésirables (séparation des parents) au moment de l'adolescence (Needle et coll., 1990).

Précocité de la consommation, polyconsommations, recherche d'ivresse

La précocité de l'initiation et de la consommation apparaît comme le facteur le plus prédictif de la survenue d'un abus ou d'une dépendance à la fin de l'adolescence et de problèmes de santé associés (Robertson et coll., 1996 ; Poulton et coll., 1997 ; Aarons et coll., 1999). Dans cette progression, allant d'une consommation précoce à l'abus et à la dépendance, la nature des produits utilisés évolue avec l'âge : la consommation précoce, chez l'enfant et le jeune adolescent, intéresse d'abord les substances dites « licites » (alcool principalement chez les garçons, alcool et tabac chez les filles), auxquelles s'ajoutent au moment de l'adolescence, les substances dites « illicites » (cannabis, stimulants, cocaïne…) (Kandel et coll., 1992 ; Anthony et Petronis, 1995 ; Mouren-Siméoni et Vantalon, 1999).

Une majoration du risque d'abus et de dépendance en fonction de l'âge de début de consommation du cannabis est énoncée par Grant et Pickering (1998). Pedersen et coll. (2001) montrent dans une étude effectuée auprès de 2 436 adolescents norvégiens âgés de 12 à 16 ans que des problèmes de comportement très précoces dans la pré-adolescence précèdent les consommations de substances psychoactives licites et illicites, notamment du cannabis, et sont souvent associés à des initiations précoces. Ces observations sont plus marquées chez les filles que chez les garçons.

La recherche d'ivresse cannabique s'inscrit fréquemment dans les comportements de polyconsommation, à visée d'anéantissement, de « défonce ». Elle

est, le plus souvent, associée à des traits de caractère tels que l'impulsivité, la recherche de sensations. Une étude canadienne (Adlaf et coll., 2000) montre que, parallèlement à l'accroissement de la consommation de cannabis, a été observé un accroissement de la consommation d'alcool, et notamment de la consommation aiguë (ivresse), et de tabac. L'enquête ESCAPAD en France a également montré une similitude entre les trajectoires d'expérimentation de l'ivresse alcoolique et de cannabis. De très nombreuses études ont mis en évidence que les consommations élevées de cannabis sont accompagnées et ont été précédées par les consommations de tabac et d'alcool.

Les études épidémiologiques abordant le sujet de l'escalade (Cohen et Sas, 1997 ; Kandel et coll., 1997 ; Royo-Bordonada et coll., 1997 ; Lynskey et coll., 1998 ; Merrill et coll., 1999) montrent que seule une proportion faible d'expérimentateurs de cannabis (certes d'autant plus importante que la consommation de cannabis est fréquente) (Cohen et Sas, 1997) ont essayé une substance psychoactive « dure ».

Rôle du groupe des pairs

Le groupe des pairs joue un rôle important dans l'initiation et la consommation de substances psychoactives (à l'adolescence les comportements sont largement dominés par le groupe). Par la suite, il peut jouer un rôle renforçateur, dans la mesure où l'adolescent consommateur abusif de substances psychoactives a tendance à choisir des groupes au sein desquels circulent ces substances (Kandel, 1982 ; Bauman et Ennett, 1994 ; Ianotti et coll., 1996).

Facteurs familiaux

L'attitude des parents à l'égard de l'alcool et des substances psychoactives en général peut jouer un rôle incitateur et favoriser la survenue d'un abus ou d'une dépendance. Le risque est alors corrélé au degré de disponibilité des substances psychoactives au sein du milieu familial, à l'importance des conduites d'usage chez les parents et dans la fratrie, et à la précocité de l'exposition de l'enfant à ces conduites d'usage de substances (Kaminer, 1994).

L'ambiance familiale et les relations parents-enfants jouent également un rôle important. Un faible niveau d'encadrement, d'autorité et d'implication parentale, une attitude coercitive, injuste et incohérente de la part des parents, la perception par l'enfant d'un manque de proximité avec ses parents sont autant de facteurs de risque pour la survenue d'un abus que d'une dépendance (Kandel, 1982 ; Holmes et Robins, 1987 ; Kaminer, 1994). Si les violences intrafamiliales (entre parents et/ou envers les enfants) sont fréquentes, elles ne semblent pas majorer en soi le risque de survenue d'un abus ou d'une dépendance : comme pour les données relatives à la structure familiale, le rôle

n'apparaît qu'indirect en favorisant la survenue chez l'enfant de troubles psychopathologiques (troubles affectifs, du comportement et de la personnalité) (Dembo et coll., 1987 ; Kaminer, 1994).

Enfin, toutes les études soulignent la fréquence des troubles mentaux retrouvés chez les parents des enfants et des adolescents présentant un abus ou une dépendance aux substances psychoactives : troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives (abus-dépendance) et personnalité antisociale, en particulier chez les pères, troubles anxieux et dépressifs, en particulier chez les mères (Merikangas et coll., 1992 ; Bailly et Parquet, 1992 ; Bailly, 1995).

Certaines études montrent que la fréquence des antécédents familiaux de « toxicomanie » est d'autant plus élevée que l'abus et la dépendance débutent tôt, durant l'enfance ou à l'adolescence (Bailly et Parquet, 1992). En ce qui concerne plus spécifiquement les travaux sur le cannabis, il a ainsi pu être mis en évidence que les garçons dont les pères avaient un trouble lié à l'usage de substances psychoactives (*Substance use disorder*) avaient un risque de consommer précocement du cannabis nettement plus important que ceux dont le père n'avait pas de problème de consommation de substance (Clark et coll., 1999). Ce modèle, dans lequel les pères consommateurs de substances prédisposent à des comportements antisociaux, à des affects négatifs et à des consommations de substances est bien connu dans le cas de l'alcool (Schuckit et coll., 1999).

Ces données suggèrent également l'intervention de facteurs génétiques, soit directs (vulnérabilité spécifique vis-à-vis des substances psychoactives), soit indirects (vulnérabilité à certains troubles mentaux) (Cadoret, 1992 ; Cadoret et coll., 1995). Il est évident aussi que la présence de tels troubles mentaux chez les parents concoure à créer un environnement propice à l'emergence de troubles psychopathologiques chez l'enfant (Bailly et Parquet, 1992 ; Merikangas et coll., 1992). Quoi qu'il en soit, il est maintenant clairement démontré que les enfants issus de parents « toxicomanes » présentent davantage de problèmes (troubles cognitifs, difficultés de socialisation, troubles affectifs et du comportement) et qu'ils ont jusqu'à dix fois plus de risque que les autres de développer un abus ou une dépendance à l'adolescence (Pandina et Johnson, 1990 ; Reich et coll., 1993 ; Tarter, 1995).

Facteurs de personnalité et de tempérament

L'existence de tempéraments particuliers, préexistants à la survenue du trouble, constitue aujourd'hui un domaine d'intérêt et une hypothèse de travail pour les chercheurs, permettant la prise en compte simultanée de facteurs constitutionnels et environnementaux dans la genèse des troubles psychiatriques. Cette hypothèse s'est développée à partir des études longitudinales de cohortes d'enfants et de la mise en évidence de liens entre certains traits tempéramentaux et la survenue de troubles psychiatriques (Prior, 1992).

Tempérament et recherche de sensations

Le tempérament peut se définir comme un ensemble d'attitudes, de conduites et de comportements, stables dans le temps, sous-tendus par des facteurs biologiques, et en grande partie génétiquement déterminé. Plusieurs modèles sont actuellement développés. Parmi ceux-ci, certains se sont révélés plus particulièrement prédictifs de la survenue à l'adolescence d'un trouble lié à l'utilisation des substances psychoactives : niveau élevé de recherche de sensation, en particulier dans ses dimensions recherche d'expérience, désinhibition et susceptibilité à l'ennui (modèle de Zuckerman) (Pandina et coll., 1992 ; Adès, 1994), niveau élevé de recherche de nouveauté et faible évitement du danger (modèle Cloninger) (Masse et Tremblay, 1997), niveau élevé d'activité comportementale, faible capacité intentionnelle, niveau élevé de réactivité émotionnelle, retour lent à l'équilibre après un stress, faible niveau de sociabilité (modèle de Tarter et Mezzich, 1992). Dans le même ordre d'idée, des études ont montré que des enfants à haut risque de survenue d'un abus ou d'une dépendance présentaient des perturbations cognitives et de la régulation comportementale affectant esssentiellement les domaines suivants : capacité d'organisation, attention, raisonnement abstrait, capacité d'anticipation, jugement, contrôle de soi et contrôle de l'activité motrice. Ces pertubations sont fréquemment retrouvées chez les enfants présentant des tendances agressives marquées, lesquelles ont toutes été identifiées comme un facteur de risque pour l'abus et la dépendance (Giancola et coll., 1996).

L'un des plus solides prédicteurs de l'abus de substances paraît être le trait « désinhibition » qui se manifeste par différentes voies telles que l'agressivité ou le trouble des conduites (Windle et Windle, 1993 ; Sher et coll., 2000).

La recherche de sensations contribue d'après Donohew et coll. (1999a et b), à l'augmentation du facteur de risque de l'utilisation de substances illicites chez l'adolescent. Dans leur étude sur la consommation de toxiques d'une population témoin, Nezelof et coll. (2001) montrent que c'est surtout la recherche de sensations qui distingue les consommateurs des non-consommateurs. Lorsqu'il existe un abus ou une dépendance, on retrouve par rapport aux usagers non toxicomanes une différence significative en termes de dépression, d'alexithymie et de dépendance interpersonnelle. Le trait « recherche de nouveauté » (*Novelty seeking)* a également été corrélé à l'abus de substances chez l'adolescent (Masse et Tremblay, 1997 ; Fitzgerald et coll., 1993 ; Wills et coll., 1994, 1998, 2000a) et chez l'adulte (Cloninger, 1987) comme chez l'animal (Bardo et coll., 1996). Pour Sarramon et coll. (1999), il existerait une relation significative entre les dimensions « susceptibilité à l'ennui », « désinhibition », « danger/aventure » et le comportement d'« addictions actuelles ». Lorsque le sous-corps de ces trois dimensions augmente de 1, le risque d'avoir « une conduite addictive actuelle » est multiplié par 1,4 pour les deux premières et par 1,3 pour la troisième. Seul le sous-facteur « recherche d'expériences et de nouveautés » ne présenterait pas de lien avec la conduite addictive. Kopstein et

coll. (2001) trouvent dans une étude auprès d'adolescents que le trait « désinhibition » (de l'échelle de sensation) est corrélé avec les comportements liés à l'utilisation et l'abus du tabac et du cannabis avec des *odds ratio* respectivement de 2 et 3 alors que le trait « danger/aventure » n'est pas corrélé avec l'utilisation de substances.

Les enfants caractérisés, dans différentes études, par une combinaison de traits de sauvagerie et de caractère agressif dans leur jeune âge ont également été trouvés à haut risque de développer un abus de substances (Kellam et coll., 1983 ; Mc Cord, 1988). Le tempérament difficile (Thomas et Chess, 1997 ; Wills et coll., 2000b) qui inclut un haut niveau d'activités associé à des difficultés de sociabilité, une tendance à l'irritabilité, une faible persistance dans les activités, et une faible adaptabilité aux changements est associé à l'abus de substances illicites chez les préadolescents (Blackson, 1994), et à l'utilisation de substances illicites et à la délinquance à l'adolescence (Windle, 1991 ; Legrand et coll., 1999 ; Wills et coll., 1999).

Zuckerman et Kuhlman (2000) trouvent également que les traits d'impulsivité, agression et difficulté de sociabilité sont plus associés à l'utilisation de substances que le trait « haut niveau d'activité ». Les études concernant le comportement d'inhibition (défini par une réaction d'inhibition comportementale et une réactivité émotionnelle élevée quand l'enfant est en présence d'une personne non familière et une lenteur à se familiariser avec ce qui est nouveau) (Kagan et Reznick, 1984 ; Kagan, 1986 ;) et le tempérament intermédiaire présentent des résultats plus contrastés. Certaines études ont retrouvé que le tempérament inhibé et les personnalités sauvages n'augmentent pas le risque d'utilisation ou d'abus de substances illicites et pourraient même être protecteurs au moment de l'adolescence (Kellam et coll., 1983 ; Mc Cord, 1988 ; Windle et Windle, 1993 ; Masse et Tremblay, 1997). À l'inverse, une étude longitudinale réalisée par Caspi et coll. (1996) révèle que les garçons caractérisés par un comportement inhibé à l'âge de 3 ans ont plus souvent des problèmes liés à l'alcool à l'âge de 21 ans en comparaison avec le groupe contrôle.

Pour Sarramon et coll. (1999), les sujets ayant des difficultés à éprouver du plaisir pour des stimulations banales présentent une probabilité plus grande d'avoir une conduite addictive de même que les sujets les plus impulsifs.

Pour Oetting et coll. (1998), les traits de colère, agression, recherche de sensations sont corrélés avec l'utilisation de substances et la déviance car ils interfèrent directement avec les processus primaires de socialisation.

Conrod et coll. (2000) identifient dans une étude réalisée chez 293 femmes, âgées de 30 à 50 ans, abusant de substances, différents sous-types de traits comportementaux corrélés à un abus précis de substances :

- le trait susceptibilité à l'anxiété serait un facteur de risque pour la dépendance aux anxiolitiques, aux troubles liés à la somatisation et aux phobies simples ;
- le trait introverti-désespéré serait un facteur de risque pour la dépendance aux opiacés, la phobie sociale, le trouble panique et le trouble dépressif ;

• la recherche de sensations serait un facteur de risque uniquement pour la dépendance à l'alcool ;
• et le trait impulsivité serait un facteur de risque pour les troubles de la personnalité de type antisocial et la dépendance à la cocaïne et à l'alcool.

Wagner (2001), dans une étude réalisée chez 155 étudiants, retrouve également que la recherche de sensations et l'absence du trait « susceptibilité à l'anxiété » seraient des facteurs prédictifs d'abus de substances à l'adolescence.

Ces facteurs de vulnérabilité et de gravité, mis en évidence pour l'ensemble des conduites addictives, ont pu être plus précisément étudiés dans le domaine de la consommation de cannabis. Les traits « désinhibition » et recherche de sensations sont considérés comme des facteurs de risque de consommation de cannabis (Pedersen, 1991 ; Kopstein et coll., 2001). Certains auteurs recherchent actuellement les composantes génétiques et environnementales partagées par ces traits de personnalité et la consommation de cannabis.

L'étude de Weller et coll. (1989) indique que des consommateurs excessifs de cannabis ont une moyenne de huit problèmes associés (sanitaires, professionnels, arrestations, bagarres, autres dépendances). Une dépression majeure est également présente chez la majorité d'entre eux. Crowley et coll. (1998) ont montré que des adolescents ayant des troubles des conduites (entraînant en général des problèmes avec la police ou la justice ou les services sociaux) présentent, pour 80 % d'entre eux, une dépendance au cannabis. D'après les résultats sur la cohorte de naissance de Nouvelle-Zélande, Fergusson et coll. (1993) estimaient que les enfant qui présentent un comportement avec trouble des conduites au cours de l'enfance ont entre 2,1 et 2,7 fois plus de risque de s'engager précocement dans une consommation de cannabis que les enfants ne présentant pas ce trouble.

Facteurs de personnalité

Schématiquement, la personnalité peut être définie comme la manière d'être au monde, originale et personnelle, d'un sujet, résultant des interactions entre le sujet et ses environnements. Se situant dans cette perspective, des auteurs ont montré que certains traits de personnalité chez l'enfant et l'adolescent peuvent augmenter le risque de survenue d'un abus ou d'une dépendance : faible estime de soi, autodépréciation, timidité, réaction émotionnelle excessive, difficulté à faire face aux événements, difficulté à établir des relations stables et satisfaisantes, difficulté à résoudre les problèmes interpersonnels (Kaplan, 1978 ; Glantz, 1992 ; Pandina et coll., 1992).

Troubles psychiatriques

Toutes les études soulignent la fréquence des troubles mentaux retrouvés chez les enfants et les adolescents présentant un abus ou une dépendance aux

substances psychoactives : hyperactivité avec déficit de l'attention et troubles des conduites (ces troubles étant fréquemment associés), troubles de l'humeur (dépression majeure, troubles bipolaires, dysthymie), troubles anxieux (angoisse de la séparation, troubles paniques, agoraphobie, phobie sociale, anxiété généralisée, état de stress post-traumatique) (Bukstein et coll., 1989 ; Bailly, 1997 ; Weinberg et coll., 1998 ; Mouren-Siméoni et Vantalon, 1999). La nature des relations unissant ces troubles aux troubles liés à l'utilisation des substances psychoactives est complexe (causes, conséquences, coexistences) et varie probablement d'un sujet à l'autre. Sur le plan chronologique, cependant, ces troubles mentaux précèdent l'apparition des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives dans deux tiers des cas environ (Deykin et coll., 1986 ; Wilens et coll., 1997 ; Bailly-Lambin et Bailly, 1999). Les études ont montré que la survenue précoce d'un trouble mental pouvait multiplier par deux le risque de développer un abus ou une dépendance (Christie et coll., 1988 ; Klein et Mannuzza, 1999). La recherche de consommation de substances et notamment de cannabis devrait être systématique chez tous les patients ayant des troubles mentaux (Wolford 1999).

Facteurs de protection

Il est clair qu'il est impossible d'isoler, chez un enfant ou un adolescent donné, un seul facteur de risque qui aurait à lui seul valeur prédictive de la survenue d'un abus ou d'une dépendance. La vulnérabilité aux troubles liée à l'utilisation des substances psychoactives résulte toujours de l'interaction de plusieurs facteurs de risque, les uns individuels, les autres environnementaux. Ces facteurs de risque interagissent aussi avec des facteurs de protection. Il s'agit là d'un domaine encore peu exploré, qui revêt pourtant une importance majeure dans une perspective de prévention. Quelques études ont cependant isolé certaines caractéristiques pouvant jouer un rôle protecteur, notamment chez les enfants et les adolescents à risque : intelligence, capacité à résoudre les problèmes, caractère sociable, estime de soi positive, soutien de la part du milieu familial, présence de modèles identificatoires positifs, régulation souple des affects (Clayton, 1992 ; Newcomb, 1995 ; Glantz et Sloboda, 1999).

En conclusion, la vulnérabilité aux troubles liés à l'utilisation de substance psychoactive résulte toujours de l'interaction de plusieurs facteurs, les uns individuels, les autres environnementaux, le poids respectif de ces différents facteurs dans le déterminisme des troubles pouvant varier d'un sujet à l'autre (Clayton, 1992 ; Kaminer, 1994 ; Bailly, 1997, Bailly et Bailly-Lambin, 1999). L'analyse de la littérature permet de recenser plus de quarante modèles théoriques visant à rendre compte du développement des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives (Lettieri et coll., 1980). De fait, si chacun de ces modèles possède son poids de vérité dans un tel ou tel cas particulier, toute généralisation conduit aussi infailliblement à une impasse méthodologique.

BIBLIOGRAPHIE

AARONS GA, BROWN SA, COE MT, MYERS MG, GARLAND AF et coll. Adolescent alcohol and drug abuse and health. *J Adolesc Health* 1999, **24** : 412-421

ADES J. Conduites de dépendances et recherche de sensations. *In :* Dépendance et conduites de dépendance. BAILLY D, VENISSE JL, Eds. Masson, Paris 1994 : 147-166

ADES J, LEJOYEUX M. Les classifications de l'alcoolisme : principes et éléments des nosographies actuelles. *In :* Alcoolisme et psychiatrie. Données actuelles et perspectives. ADES J, LEJOYEUX M, éds. Masson, Paris 1997 : 43-55

ADLAF EM, PAGLIA A, IVIS FJ, IALOMITEANU A. Nonmedical drug use among adolescent students : highlights from the 1999 Ontario Student Drug Use Survey. *CMAJ* 2000, **162** : 1677-1680

ANTHONY JC, PETRONIS KR. Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug Alcohol Depend* 1995, **40** : 9-15

BAILLY D, PARQUET PJ. Les conduites d'alcoolisation chez l'adolescent. Masson, Paris 1992

BAILLY D. Epidémiologie de l'alcoolisme et de la toxicomanie. *In :* Epidémiolgie psychiatrique. ROUILLON F, LEPINE JP, TERRA JL, GOURREAU-IEEP JP éd, Paris, 1995 : 197-210

BAILLY D. Particularités clinique de l'alcoolisme de l'enfant et de l'adolescent. *In :* Alcoolisme et psychiatrie. Données actuelles et perspectives. ADES J, LEJOYEUX M, éds. Masson, Paris 1997 : 179-200

BAILLY D, BAILLY-LAMBIN I. Consommation de substances et toxicomanie chez l'enfant et l'adolescent : données épidémiologiques et stratégies de prévention. Encycl Med Chir, Pédiatrie, Elsevier, Paris. 1999, 8p

BAILLY-LAMBIN I, BAILLY D. Angoisse de séparation et troubles addictifs. *In :* Addictions et psychiatrie. BAILLY D, VENISSE JL, Eds. Masson, Paris 1999 : 123-148

BARDO M, DONOHEW L, HARRINGTON N. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behav Brain Res* 1996, **77** : 23-43

BAUMAN KE, ENNETT ST. Peer influence on adolescent drug use. *Am Psychol* 1994, **49** : 820-822

BLACKSON T. Temperament : a salient correlate of risk factors alcohol and drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 1994, **36** : 205-214

BUKSTEIN OG, BRENT DA, KAMINER Y. Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in adolescents. *Am J Psy* 1989, **146** : 1131-1141

CADORET RJ. Genetic and environmental factors in initiation of drug use and the transition to abuse. *In :* Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, eds. American Psychological Association, Washington DC 1992 : 99-113

CADORET RJ, YAHES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. Adoption study demonstrating two genetic pathway to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 42-52

CASPI A, MOFFITT T, NEWMAN D, SILVA P. Behavioral observations at age 3 years are predict adult psychiatric disorders. Longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1033-1039

CHRISTIE KA, BURKE JD, REGIER DA, RAVE DS, BOYD JH, LOCKE BZ. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and righer risk of drug abuse in young adults. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 971-975

CLARK DB, KIRISCI L, MOSS HB. Early adolescent gateway drug use in sons of fathers with substance use disorders. *Addict Behav* 1998, **23** : 561-566

CLARK DB, KIRISCI L, TARTER RE. Adolescent versus adult onset and the development of substance use disorders in males. *Drug Alcohol Depend* 1998, **49** : 115-121

CLARK DB, PARKER AM, LYNCH KG. Psychopathology and substance-related problems during early adolescence : a survival analysis. *J Clin Child Psychol* 1999, **28** : 333-341

CLAYTON RR. Transitions in drug use : risk and protective factors. *In* : Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, eds. American Psychological Association, Washington DC 1992 : 15-51

CLONINGER C. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416

COHEN P, SAS A. Patterns of cannabis use in Amsterdam among experienced cannabis users. *CEDRO* 1997 : 1-12

CONROD PJ, PIHL RO, STEWART SH, DONGIER M. Validation of a system of classifying female substance abusers on the basis of personality and motivational risk factors for substance abuse. *Psychol Addict Behav* 2000, **14** : 243-256

CROWLEY TJ, MACDONALD MJ, WHITMORE EA, MIKULICH SK. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1998, **50** : 27-37

CRUM RM, LILLIE-BLANTON M, ANTHONY JC. Neighborhood environment and opportunity to use cocaine and other drugs in late childhood and early adolescence. *Drug Alcohol Depend* 1996, **43** : 155-161

DEMBO R, DERRKE M, LAVOIE L, BORDER J, WASHBURN M, SCHMEIDLER J. Physical abuse, sexual victimization and illicit drug use : a structural analysis among high-risk adolescents. *J Adolesc* 1987, **10** : 13-33

DEYKIN EY, LEVY JC, WELLS V. Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *Am J Public Health* 1986, **76** : 178-182

DONOHEW L, CLAYTON RR, SKINNER WF, COLON S. Peer networks and sensation seeking : some implications for primary socialization theory. *Subst Use Misuse* 1999a, **34** : 1013-1023

DONOHEW RL, HOYLE RH, CLAYTON RR, SKINNER WF, COLON SE, RICE RE. Sensation seeking and drug use by adolescents and their friends : models for marijuana and alcohol. *J Stud Alcohol* 1999b, **60** : 622-631

EHRENREICH H, RINN T, KUNERT HJ, MOELLER MR, POSER W et coll. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 1999, **142** : 295-301

FERGUSSON DM, LYNSKEY MT, HORWORD LJ. Patterns of cannabis use among 13-14 year old New Zealanders. *NZ Med J* 1993, **106** : 247-250

FITZGERALD H, SULLIVAN L, HAM H, ZUCKER R, BRUCKEL S, SCHNEIDER A. Three-year-old sons of alcoholics : early evidence for onset of risk. *Child Dev* 1993, **64** : 110-123

GIANCOLA PR, MARTIN CS, TARTER RE, PELHAM WE, MOSS MB. Executive cognitive functionning and agressive behavior in preadolescent boys at high risk for substance abuse/dependence. *J Stud Alcohol* 1996, **57** : 352-359

GLANTZ MD. A developmental psychopathology model of drug abuse vulnerability. *In :* Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, Eds. American Psychological Association 1992 : 389-418

GLANTZ MD, SLOBODA Z. Research and conceptual issues in resilience. *J Subst Use Misure* 1999

GRANT BF, PICKERING R. The relationship between cannabis use and DSM-IV cannabis abuse and dependence : results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 1998, **10** : 255-264

HOLMES SJ, ROBINS LN. The influence of chilhood disciplinary experience on the development of alcoholism and depression. *J Child Psychol Psychiatry* 1987, **28** : 399-415

IANOTTI RJ, BUSH PJ, WEINFURT KP. Perception of friends'use of alcohol, cigarettes and marijuana among urban school children : a longitudinal analysis. *Addict Behav* 1996, **21** : 615-632

JESSOR R, DONOVAN JE, COSTA F. Psychosocial correlates of marijuana use in adolescence and young adulthood : The past as prologue. *Alcohol, Drugs & Driving* 1986, **2** : 31-49

KAGAN J, REZNICK JS. Behavioral inhibition to the unfamiliar. *Child Dev* 1984, **55** : 2212-2225

KAGAN J. Temperamental inhibition in early childhood. *In* : The sudy of temperament : changes continuities and challenges. PLOMIN R, DUNN J, eds. 1986 : 53-65

KAMINER Y. Adolescent substance abuse. A comprehensive guide to theory and practice. Plenum Medical Book Company, New York 1994

KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the US population. *Drug Alcohol Depend* 1997, **44** : 11-29

KANDEL DB. Epidemiological and psychological perspectives on adolescent drug use. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982, **21** : 328-347

KANDEL DB, YAMAGUCHI K, CHEN K. Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood : further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol* 1992, **53** : 447-457

KANDEL DB. Epidemiological trends and implications for understanding the nature of addiction. *In :* Addictive states. O'BRIEN CP, JAFFE JM, eds. Raven Press, New York 1992 : 23-40

KAPLAN HB. Self-attitudes and multiple modes of deviance. *In :* Drugs and suicide : when other coping strategics fail. LETTIERI DJ, ed. Saye, Beverly Hills CA 1978 : 75-116

KELLAM S, BROWN C, RUBIN B, ENSMINGER M. Paths leading to teenage psychiatric symptoms and substance use : developmental epidemiological studies in Woodlaren. *In :* Childhood psychopathology and development. GUZE S, EARLS F, BANETT J, eds. New York, Raven Press, 1983 : 17-51

KLEIN RG, MANNUZZA S. Importance de l'hyperactivité de l'enfance dans le développement des troubles liés à l'utilisation de substance. *In :* Addictions et psychiatrie. BAILLY D, VENISSE JC, Eds. Masson, Paris 1999 : 107-122

KONINGS E, DUBOIS-ARBER F, NARRING F, MICHAUD PA. Identifying adolescent drug users : results of a national survey on adolescent health in Switzerland. *J Adolesc Health* 1995, **16** : 240-247

KOPSTEIN AN, CRUM RM, CELENTANO DD, MARTIN SS. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders : characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 195-203

LEGRAND LN, MCGUE M, IACONO WG. Searching for interactive effects in the etiology of early-onset substance use. *Behav Genet* 1999, **29** : 433-444

LETTIERI DJ, SAYERS M, PEARSON MW. Therories on drug abuse : selected contemporary perspectives (NIDA Research Monograph 30). US Department of health and Human Services, Rockville MD 1980

LYNSKEY MT, FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. The origins of the correlations between tobacco, alcohol, and cannabis use during adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, **39** : 995-1005

MASSE L, TREMBLAY R. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 62-68

MASSE LC, TREMBLAY RE. Behavior of boys in Kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 62-68

MC CORD J. Identifying developmental paradigms leading to alcoholism. *J Stud Alcohol* 1988, **49** : 357-362

MERIKANGAS KR, ROUNSAVILLE BJ, PRUSOFF BA. Familial factors in vulnerability to substance abuse. *In :* Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, eds. American Psychological Association, Washington DC 1992 : 75-97

MERRILL JC, KLEBER HD, SHWARTZ M, LIU H, LEWIS SR. Cigarettes, alcohol, marijuana, other risk behaviors, and American youth. *Drug Alcohol Depend* 1999, **56** : 205-212

MOUREN-SIMEONI MC, VANTALON V. Les conduites addictives aux substances licites et illicites chez l'enfant. *In :* Addictions et psychiatrie. BAILLY D, VENISSE JL, éds. Masson, Paris 1999 : 91-106

NEEDLE RM, SU S, DOHERTY WJ. Divorce, remarriage and adolescent substance abuse : a prospective longitudinal study. *J Marriage Family* 1990, **52** : 157-169

NEWCOMB MD. Identifying high-risk youth : prevalence and patterns of adolescent drug abuse. *In :* Adolescent drug abuse : clinical assessment and therapeutic interventions (NIDA Research Monograph 156). RAHDERT E, CZECHOWICZ D, eds. US Department of Health and Human Services, Rockville MD 1995 : 7-38

NEZELOF S, TACCOEN Y, CORCOS M, GIRARDON N, PEREZ-DIAZ F et coll. Psychoactive drug use in a decared non-addicted control sample and comorbidity. Results of a study in 860 French-speaking subjects. *Ann Med Interne* 2001, **152 Suppl 3** : IS18-IS25

OETTING ER, DEFFENBACHER JL, DONNERMEYER JF. Primary socialization theory. The role played by personal traits in the etiology of drug use and deviance. II. *Subst Use Misuse* 1998, **33** : 1337-1366

PANDINA RJ, JOHNSON V. Serious alcohol and drug problems among adolescents with a family history of alcoholism. *J Stud Alcohol* 1990, **51** : 278-282

PANDINA RJ, JOHNSON V, LABOUVIE EK. Affectivity : a central mechanism in the development of drug dependence. *In :* Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, eds. American Psychological Association, Washington DC 1992 : 179-210

PEDERSEN W. Mental health, sensation seeking and drug use patterns : a longitudinal study. *Br J Addict* 1991, **86** : 195-204

PEDERSEN W, MASTEKAASA A, WICHSTROM L. Conduct problems and early cannabis initiation : a longitudinal study of gender differences. *Addiction* 2001, **96** : 415-431

POIKOLAINEN K, TUULIO-HENRIKSSON A, AALTO-SETALA T, MARTTUNEN M, ANTTILA T, LONNQVIST J. Correlates of initiation to cannabis use : a 5-year follow-up of 15-19-year-old adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 175-180

POULTON R. Cannabis use in young New Zealanders. *N Z Med J* 1997, **110** : 279

POULTON RG, BROOKE M, MOFFITT TE, STANTON WR, SILVA PA. Prevalence and correlates of cannabis use and dependence in young New Zealanders. *N Z Med J* 1997, **110** : 68-70

PRIOR M. Childhood temperament. *J Child Psychol Psychiatry* 1992, **33** : 249-279

REICH W, EARLS F, FRANKEL O, SHAYKA JJ. Psychopatholgy in children of alcoholics. *J Am Acd Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 995-1001

ROBERTSON JR, MILLER P, ANDERSON R. Cannabis use in the community. *Br J Gen Pract* 1996, **46** : 671-674

ROYO-BORDONADA MA, CID-RUZAFA J, MARTIN-MORENO JM, GUALLAR E. Drug and alcohol use in Spain : consumption habits, attitudes and opinions. *Public Health* 1997, **111** : 277-284

SARRAMON C, VERDOUX H, SCHMITT L, BOURGEOIS M. Addiction and personality traits : sensation seeking, anhedonia, impulsivity. *Encephale* 1999, **25** : 569-575

SCHUCKIT MA, DAEPPEN JB, DANKO GP, TRIPP ML, SMITH TL, LI TK et coll. Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 41-49

SHER J. The marijuana habit. *JAMA* 1970, **214** : 1120

SHER KJ, BARTHOLOW BD, WOOD MD. Personality and substance use disorders : a prospective study. *J Consult Clin Psychol* 2000, **68** : 818-829

TARTER RE, MEZZICH AC. Ontegeny of substance abuse : perpectives and findings. *In :* Vulnerability to drug abuse. GLANTZ M, PICKENS R, Eds. American Psychological Association, Washington DC 1992 : 149-177

TARTER RE. Genetics and primary prevention of drug and alcohol abuse. *Int J Addict* 1995, **30** : 1479-1484

THOMAS A, CHESS S. Temperament and development. New York, Brunner/Mazel, 1997

WAGNER MK. Behavioral characteristics related to substance abuse and risk-taking, sensation-seeking, anxiety sensitivity, and self-reinforcement. *Addict Behav* 2001, **26** : 115-120

WARNER L, KESSLER R, HUGHES M, ANTHONY J, NELSON C. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 219-229

WEINBERG NZ, RAHDERT E, COLLIVER JD, GLANTZ MD. Adolescent substance abuse : a review of the past ten years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 252-261

WELLER RA, ABERGER E, GOLDBERG SL. Marijuana use and abuse in psychiatric outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1989, **1** : 87-91

WILENS TE, BIEDERMAN J, ABRANTES AM, SPENOER TJ. Clinical characteristics of psychiatrically referred adolescent outpatients with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 941-947

WILLS TA, VACCARO D, MCNAMARA G. Novelty seeking, risk taking and related constructs as predictors of adolescent substance use : an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse* 1994, **6** : 1-20

WILLS TA, WINDLE M, CLEARY SD. Temperament and novelty seeking in adolescent substance use : convergence of dimensions of temperament with constructs from Cloninger's theory. *J Pers Soc Psychol* 1998, **74** : 387-406

WILLS T, SANDY T, SHINAR O, YAEGER A. Temperament and coping motives in relation to substance use in mid-adolescence. Paper presented at the meeting of the Society on Behavioral Medecine, San Diego, 1999

WILLS TA, GIBBONS FX, GERRARD M, BRODY GH. Protection and vulnerability processes relevant for early onset of substance use : a test among African American children. *Health Psychol* 2000a, **19** : 253-263

WILLS TA, SANDY JM, YAEGER A. Temperament and adolescent substance use : an epigenetic approach to risk and protection. *J Pers* 2000b, **68** : 1127-1151

WINDLE M, WINDLE R. The continuity of behavioral expression among disinhibited and inhibited childhood subtypes. *Clin Psychol Rev* 1993, **13** : 741-761

WINDLE M. The difficult temperament in adolescence : associations with substance use, family support, and problem behaviors. *J Clin Psychology* 1991, **47** : 310-315

WOLFORD GL, ROSENBERG SD, DRAKE RE, MUESER KT, OXMAN TE et coll. Evaluation of methods for detecting substance use disorder in persons with severe mental illness. *Psychol Addict Behav* 1999, **13** : 313-326

ZOCCOLILLO M, VITARO F, TREMBLAY RE. Problem drug and alcohol use in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 900-907

ZUCKERMAN M, KUHLMAN DM. Personality and risk-taking : common biosocial factors. *J Pers* 2000, **68** : 999-1029

5

Consommation de cannabis et comorbidité psychiatrique

Environ 22 % des 18-30 ans ont présenté au moins une fois au cours de leur vie un trouble lié à l'utilisation de substances illicites et un peu moins d'un tiers d'entre eux ont présenté une comorbidité avec des troubles dépressifs ou anxieux s'étant manifesté avant l'âge 20 ans. De plus, trois sujets sur quatre présentant une comorbidité psychiatrique rapporte que l'abus de substance a démarré avant d'autres troubles psychiatriques. On estime que 50 % des patients consultant en psychiatrie présentent une conduite addictive. Le trouble des conduites et le trouble de la personnalité de type antisocial sont depuis longtemps associés au diagnostic de troubles liés à l'utilisation de substances illicites. Il est généralement admis que les deux tiers des patients présentant un trouble de la personnalité recoivent également un diagnostic de trouble lié à l'utilisation de substances psychoactives.

Troubles des conduites alimentaires

La consommation abusive d'alcool ou d'une autre substance psychoactive est fréquente dans l'évolution de la boulimie (Flament et Miocque, 1997). Après les troubles dépressifs, elle représente le deuxième diagnostic le plus souvent associé aux troubles des conduites alimentaires (TCA). Le tableau 5.I résume les principales études sur la prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis chez des sujets présentant un trouble du comportement alimentaire. La diversité des résultats rapportés doit être analysée en tenant compte de l'hétérogénéité des populations étudiées et des modes de recueil de données. En effet, les auteurs ne différencient pas toujours abus et dépendance, consommation actuelle ou passée, consommation de cannabis ou d'autres substances psychoactives.

L'étude de Hatsukami et coll. (1986) a comparé les caractéristiques cliniques de patientes ayant un diagnostic isolé de boulimie (n = 45) à celles de boulimiques ayant des antécédents de troubles thymiques (n = 34), et de boulimiques ayant une expérience actuelle ou passée d'abus de substances psychoactives sans autre trouble psychiatrique associé (n = 34). Les patientes consommatrices de substances psychoactives utilisaient davantage de diurétiques pour contrôler leur poids, connaissaient plus de problèmes professionnels

Tableau 5.I : Prévalence (%) de l'usage de cannabis (consommation, abus/dépendance) dans des populations de patients présentant des troubles du comportement alimentaire

Référence	Population Critères diagnostiques utilisés	Type de consommation/Prévalence (%)	
Weiss et Ebert, 1983	15 boulimiques 15 témoins DSM-III	Utilisation régulière	100,0 67,0 p < 0,02
Leon et coll., 1985	13 boulimiques 24 témoins DSM-III	Utilisation excessive	46,0
Killen et coll., 1987		Utilisation mensuelle	Utilisation > mensuelle
	58 boulimiques	16,1	14,3
	59 *purgers*	8,9	12,5
	444 témoins	10,1	6,3
Mitchell et coll., 1990	91 boulimiques suivies 5 ans DSM-III-R	Anorexiques boulimiques 41,7	Boulimiques 26,6
Bulik et coll., 1992	42 boulimiques DSM-III-R	Abus/dépendance	45,0
Wiederman et Pryor, 1996	320 boulimiques DSM-III-R	Consommation	24,5
Flament et Jeammet, 2000	313 boulimiques DSM-IV	Consommation	6,0

et financiers, et avaient été plus souvent hospitalisées que celles des deux autres groupes. Les patientes abusant d'une substance comme celles ayant des troubles de l'humeur avaient fait significativement plus de tentatives de suicide, présentaient plus de problèmes sociaux et avaient reçu davantage de traitements que les patientes avec boulimie isolée.

Lacey et Evans (1986) ont montré qu'au sein d'une population de boulimiques normopondérales 18 % présentaient une pathologie « multi-impulsive » dans laquelle la perte de contrôle, problème central, s'exprimait à travers plusieurs comportements pathologiques associés : boulimie, alcoolisme ou toxicomanie, tentatives de suicide et conduites d'automutilation, promiscuité sexuelle, kleptomanie ; la coexistence des crises de boulimie et de l'alcoolisme reflétait une personnalité plus perturbée que chacun de ces troubles existant isolément. Les résultats de Wiederman et Pryor (1996) et de Lilenfeld et coll. (1997) permettent également de distinguer, parmi les boulimiques, un sous-groupe multi-impulsif, avec notamment davantage de conduites de consommation de produits. Les résultats obtenus par Flament et Jeammet (2000) permettent également de différencier les boulimiques consommatrices de substances psychoactives, et donc de cannabis, des boulimiques pures : les premières sont plus impulsives, tendent à présenter plus de conduites antisociales et d'interruptions volontaires de grossesse, et sont plus souvent dépendantes à la nicotine. Davantage de symptômes psychopathologiques généraux sont retrouvés chez ces patientes boulimiques, comme l'attestent plusieurs

scores élevés à la SCL-90R (échelle générale d'évaluation de la psychopathologie). Elles ont atteint des indices de masse corporelle (IMC) minimaux plus bas, ont été confrontées à davantage de difficultés scolaires et vivent plus souvent seules, ce qui témoigne peut-être de difficultés relationnelles ou, plus globalement, d'un isolement lié au retentissement de leurs troubles de comportement ou à la sévérité des désordres sous-jacents. Ces données françaises suggèrent donc, comme les précédentes études, l'existence d'une impulsivité accrue chez certaines boulimiques présentant des troubles multiples des conduites.

L'analyse de la littérature montre que les boulimiques consommant des substances sont différentes des boulimiques pures sur un certain de nombre de variables : recours plus fréquent aux laxatifs, plus d'antécédents de tentatives de suicide et une plus grande sévérité au plan psychopathologique en général. De fait, elles ont plus souvent été soignées en service de psychiatrie, que ce soit en hospitalisation ou en consultation. Dans différentes 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 boulimiques non consommatrices. Il existe donc un intérêt indéniable à identifier, parmi les sujets boulimiques, ceux qui présentent également des consommations de substances psychoactives.

Bien qu'il soit difficile d'évaluer précisément la chronologie des différents troubles, il est probable (en raison notamment du début plus tardif de la boulimie chez les sujets consommateurs de substances psychoactives) que les conduites antisociales (en particulier les fugues) précèdent dans la majorité des cas le trouble boulimique. Ces troubles des conduites en acquéreraient de ce fait une valeur de signe d'appel comme l'ont montré d'autres études, menées en population générale cette fois (Choquet et Ledoux, 1994).

L'anorexie mentale est un diagnostic beaucoup moins commun chez les adultes présentant un abus de substances psychoactives.

Suicides et tentatives de suicide

En pratique, les travaux épidémiologiques considèrent comme des suicides tout acte d'autodestruction, quel que soit le degré de conscience qui l'anime (Chabrol, 1992). Les conduites à risque ou les conduites dangereuses, où s'expriment autant l'autodestruction que le jeu avec la mort et le hasard, peuvent aussi être considérées comme des équivalences suicidaires : c'est ainsi que certaines statistiques incluent les morts violentes accidentelles dans les statistiques de suicides. L'analyse des facteurs de risque de suicide impose par ailleurs l'évaluation rétrospective des symptômes psychiatriques présents chez le patient au moment du suicide, ainsi que ses caractéristiques sociales et médicales (Shaffii, 1985).

Au point de vue épidémiologique, tous les auteurs s'accordent pour considérer qu'il existe une augmentation régulière des tentatives de suicide chez l'adolescent (Bailly, 1990), qui est constatée dans divers pays et depuis plusieurs décennies (Diekstra, 1994). Les tentatives de suicide rappellent par de nombreux points ce que l'on décrit habituellement à propos de comportements d'addiction auxquels les tentatives de suicide se trouvent par ailleurs fréquemment associées (usage abusif d'alcool et/ou d'une autre substance psychoactive, troubles de conduites alimentaires, conduites agressives, délinquance…).

Une étude française de 1995 montre que les taux de suicide chez les patients présentant des maladies mentales sont toujours 4 à 5 fois plus élevés qu'en population générale (Casadebaig et Philippe, 1995). Cette augmentation du suicide n'est pas propre à la France (Wolfersdors et coll., 1991). Une étude pilote réalisée en France en 1990-1991 retrouve chez les patients suicidants une consommation élevée de substances psychoactives qui concerne surtout les moins de 35 ans (prévalence de 16 %) et plus particulièrement les moins de 25 ans (25 %) : la substance retrouvée la plus consommée est le cannabis (Casadebaig et Philippe, 1992).

Les études actuelles retrouvent, en population clinique de patients ayant fait une tentative de suicide, significativement plus de sujets abusant de substances psychoactives, dont le cannabis, qu'en population générale (prévalence variant pour l'abus de cannabis de 16,2 % à 31 %) (tableau 5.II). Les troubles mentaux sont présents chez 88 % des sujets suicidants ; à côté de la dépression nerveuse, de la schizophrénie et du trouble anxieux, les études retrouvent l'abus ou la dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives (Farges, 1996). De même, chez les schizophrènes, la fréquence de suicide est comprise entre 10 % et 13 %, les suicides étant plus fréquents dans les dix premières années d'évolution de la maladie (Verdoux et coll., 1999). La prévalence des tentatives de suicide est également significativement plus importante dans le groupe de sujets abusant de cannabis qu'en population générale (tableau 5.II), et elle est souvent associée à une prévalence de symptômes dépressifs plus importante.

Ainsi, dans différentes études, les auteurs indiquent qu'un abus de cannabis augmente significativement le risque de tentatives de suicide, surtout lorsqu'il existe un trouble psychopathologique associé.

Beautrais et coll. (1996, 1999) remarquent que l'abus de cannabis peut être considéré comme un prédicteur de risque indépendant augmentant le risque de tentative de suicide. Ce risque est encore augmenté lorsqu'il existe un abus de plusieurs substances par rapport à celui de cannabis seul. En France, d'après les données ESPAD (Choquet et coll., 2000), le risque de faire plusieurs tentatives de suicide est multiplié par 3 chez les consommateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans les trente derniers jours).

Tableau 5.II : Suicides, tentatives de suicide et consommation de cannabis

Référence	Population	Prévalence (%) (Mode de consommation)
Populations cliniques		
Fowler et coll., 1986	133 suicides Étude rétrospective Prélèvements	22,5 (Abus cannabis) 26,5 (Polyconsommation dont cannabis)
Beautrais et coll., 1996	302 TS sévères (hospitalisation > 24 h) 1 028 témoins	16,2 (Abus cannabis) 1,9 (Abus cannabis) ; $p < 0,0001$
Verdoux et coll., 1999	16 patients psychotiques TS	31,0 (Abus cannabis) 87,0 (Polyconsommation)
Populations générales		
Andreasson et Allebeck, 1990	Conscrits suédois Étude longitudinale 15 ans	Abus cannabis ↗ TS
Fergusson et coll., 1996	1 264 enfants 19,6 % usagers de cannabis Étude longitudinale	Idées suicidaires 25,8 ; $p < 0,0001$
Borowsky et coll., 2001	13 110 étudiants	↗ usage de cannabis : ↗ TS

Troubles de l'humeur

La prévalence des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives est élevée dans le groupe des 18-24 ans : environ un sur cinq des 18-30 ans présente un trouble lié à l'utilisation de substances illicites selon les critères du DSM-IIIR, et un tiers une comorbidité avec les troubles dépressifs ou anxieux, qui s'est manifestée avant l'âge de 20 ans (Christie et coll., 1988). Poikolainen et coll. (2001) montrent dans une étude de suivi que l'initiation au cannabis est liée à des problèmes de dépressivité se traduisant par un manque général d'intérêt.

Existe-t-il un lien séquentiel qui conduit de l'abus de substances psychoactives à la dépression, ou inversement de la dépression à l'abus ? Les études descriptives sont difficilement interprétables, car il est souvent malaisé de reconstituer l'anamnèse précise des personnes, et les résultats publiés n'opèrent pas suffisamment de distinction entre différents degrés d'abus et de dépendance. Ainsi, se rangent sous la rubrique des troubles addictifs des sujets présentant un abus de substances psychoactives et des sujets véritablement dépendants (DSM-III-R, 1989).

Quelques données apparaissent cependant bien établies. Parmi les patients consultant en psychiatrie, 30 % des sujets déprimés et 50 % des sujets bipolaires seraient addictifs (Miller et Fine, 1993). À titre de comparaison, l'abus ou la dépendance à une substance psychoactive touchent 50 % des schizophrènes, 80 % des psychopathes et 30 % des sujets anxieux (Hartmann, 1995).

Les études réalisées dans des populations de personnes dépendantes donnent des résultats plus contradictoires, différant selon les méthodologies utilisées

dans les enquêtes (rétrospectives, prospectives, portant sur les populations restreintes ou sur la population générale). On évoque tantôt des prévalences de troubles dépressifs de l'ordre de 30 % à 50 % (Birtchnell et coll., 1991), tantôt des prévalences proches de celles constatées en population générale, c'est-à-dire aux alentours de 10 % pour la prévalence-vie (Miller et Fine, 1993). Les résultats de l'étude ECA (*Epidemiological catchment area*) suggèrent que 27 % des sujets déprimés, ou ayant présenté une dépression, sont ou seront addictifs à une substance psychoactive ; cette prévalence-vie de l'addiction serait de 67 % chez les bipolaires. Quant au risque de survenue d'un état dépressif chez un sujet présentant un abus ou une dépendance à une substance psychoactive, il serait de 26,4 % (Regier et coll., 1990). Une étude réalisée sur des adolescents consommateurs de cannabis, suivis pendant cinq ans dans une clinique de traitement de la dépendance, indique que les personnes présentant des niveaux de consommation encore élevés au bout de cinq ans souffraient davantage de troubles anxieux et dépressifs que ceux pour qui le traitement avait été efficace (Aarons et coll., 1999).

L'acquisition de nouvelles connaissances a permis de mieux mesurer le poids de la pathologie « dépressive précoce » en termes de souffrance individuelle et de santé publique. Sa prévalence, de l'ordre de 5 % à l'adolescence, en fait l'une des pathologies les plus fréquentes à cette période (Birmaher et coll., 1996 ; Garrison et coll., 1992 ; Lewinsohn et coll., 1993 ; Polaino-Lorente et Domenech, 1993). Le risque suicidaire est élevé, et les déficits fonctionnels inhérents aux syndromes dépressifs sont sources de difficultés scolaires, de problèmes familiaux, de retraits vis-à-vis des pairs, dont les conséquences psychosociales peuvent être sévères surtout si le trouble se prolonge. De plus, la dépression du sujet jeune est rarement isolée : troubles anxieux ou troubles des conduites (opposition, comportements perturbateurs…) précèdent ou accompagnent souvent des épisodes dépressifs, et peuvent leur survivre ; l'existence de troubles dépressifs est par ailleurs un facteur de risque d'addiction (alcool ou autre substance psychoactive) ou de troubles des conduites alimentaires. Il faut également compter avec le risque de récidive dépressive dès l'adolescence ou à l'âge adulte, qui est probablement aussi élevé que pour la dépression débutant à l'âge adulte. Enfin, 20 % à 30 % des adolescents présentant un épisode dépressif majeur sont susceptibles de développer un trouble bipolaire.

Épisodes dépressifs majeurs

D'après Farges (1996), l'abus de substances psychoactives est souvent associé aux dépressions majeures. Ainsi, dans l'étude de Ryan et coll. (1987) menée auprès de 92 adolescents souffrant d'une dépression majeure, 18 % des sujets utilisaient du cannabis au moins occasionnellement et 4 % avaient en plus essayé une substance psychoactive « dure » au cours de l'épisode actuel. Les syndromes dépressifs paraissaient souvent précéder l'utilisation de toxiques. Dans l'étude de Deykin et coll. (1987), l'abus de substances psychoactives

(dont l'alcool) avait presque toujours suivi la dépression majeure. Dans celle de DeMilio (1989), la symptomatologie dépressive avait débuté avant l'abus de substances psychoactives dans environ la moitié des cas, ce que confirment les enquêtes épidémiologiques identifiant la symptomatologie dépressive comme un facteur de risque du début de l'usage de substances psychoactives (Bukstein et coll., 1989). D'après Christie et coll. (1988), les trois quart des individus présentant une comorbidité psychiatrique indiquent que l'abus de substances a démarré avant l'autre trouble psychiatrique. Primaire ou secondaire, la dépression peut donc aggraver ou entretenir l'abus de toxiques.

La plupart des travaux lient suicides, dépressions et abus de substances psychoactives. L'abus de toxiques peut aggraver la dépression et faciliter le passage à l'acte suicidaire. La gravité médicale des tentatives de suicide est liée à la conduite addictive. Toutes les études chez l'adolescent abondent dans ce sens (Christoffel, 1988 ; Stiffman, 1989 ; Kienhorst et coll., 1990). D'après l'enquête ECA (Regier et coll., 1990), réalisée avec le système DIS-DSM-III, la prévalence-vie des dépressions se situe aux alentours de 10 % en population générale. Le cannabis semble susceptible d'augmenter le risque d'apparition d'états dépressifs au cours ou au décours de l'intoxication. De plus, sur un plan prospectif, Reinherz et coll. (1995) constatent que le risque de tentatives de suicide à 18 ans est augmenté d'un facteur 17 lorsqu'on a présenté simultanément une dépression et un abus ou une dépendance à une substance illicite à l'âge de 14 ans. Brent et coll. (1994) ont également montré que l'abus de substances illicites serait un facteur de gravité lors d'un état dépressif, car il augmente le risque de décès par suicide à l'âge adulte. Enfin, il faut noter que l'apparition précoce (entre 15 et 19 ans) d'un abus ou une dépendance à une substance illicite est plus facilement corrélée à l'apparition d'une symptomatologie dépressive précoce que l'abus ou la dépendance à une substance illicite d'apparition plus tardive (Burke et coll., 1994).

Chez des sujets utilisateurs ou abuseurs de cannabis, les études rapportent des prévalences de syndromes dépressifs majeurs excessivement disparates, variant de 3 % à 14,2 % (tableau 5.III). Différents auteurs enregistrent une amélioration de la symptomatologie dépressive chez certains sujets.

Dans des populations cliniques de patients atteints de troubles de l'humeur, la prévalence de patients présentant un abus ou une dépendance au cannabis varie de 4 % à 19,6 % avec, dans un tiers des cas, un diagnostic d'abus de cannabis précédant la symptomatologie dépressive. Dans une étude (Abraham et Fava, 1999), l'âge de début de la dépendance correspond à l'âge de début du syndrome dépressif majeur.

Troubles bipolaires

La prévalence des troubles bipolaires varie de 1,9 % à 30 % en population générale, en fonction des critères diagnostiques utilisés qui incluent ou non

Tableau 5.III : Prévalence (%) de la comorbidité abus ou dépendance au cannabis et symptomatologie dépressive

Référence	Population/mode de consommation Type d'étude	Prévalence (%) Commentaires
Population générale		
Beaubrun et Knight, 1973	Utilisateurs Témoins	Pas de différence significative de syndrome dépressif majeur
Weller et Halikas, 1985	100 utilisateurs 50 témoins Étude longitudinale 7 ans	60,0 troubles psychiatriques p < 0,03
Lex et coll., 1989	30 adolescents abuseurs	Modification de l'humeur significativement plus importante que pour utilisation occasionnelle
Fergusson et coll., 1996	1 265 enfants 19,6 % utilisateurs Étude longitudinale	20,5 syndrome dépressif majeur (p < 0,001)
Troisi et coll., 1998	133 utilisateurs (tests dans les urines)	41,3 troubles psychiatriques 14,2 syndrome dépressif majeur
Reilly et coll., 1998	268 utilisateurs réguliers depuis 10 ans (au moins 2 joints/jour)	21,0 symptomatologie dépressive
Kelder et coll., 2001	5 721 étudiants utilisateurs réguliers	42,0 syndrome dépressif majeur
Weil, 1970	20 abuseurs	20 syndrome dépressif majeur
Langs et coll., 1997	2 abuseurs	2 syndrome dépressif majeur
Gruber et coll., 1996	5 utilisateurs réguliers	↘ symptomatologie dépressive chez tous les patients
Gruber et coll., 1997	37 utilisateurs réguliers	↘ symptomatologie dépressive chez 38 % des patients 3,0 syndrome dépressif majeur
Populations cliniques		
Beesley et Russell, 1997	12 syndromes dépressifs majeurs	16,7 consommation régulière
Sanderson et coll., 1990	260 syndromes dépressifs majeurs	4,0 abus de cannabis Dans 33 % des cas, diagnostic d'abus précède syndrome dépressif
Mueser et coll., 1992	47 syndromes dépressifs majeurs	11,0/abus de cannabis
Abraham et Fava, 1999	375 syndromes dépressifs majeurs	16,0/dépendance au cannabis Corrélation âge début dépression et début dépendance
Ablon et Goodwin, 1974	26 unipolaires (13 placebo, 13 THC 20 mg/j)	↘ symptomatologie dépressive chez 69,2 % des patients
Regelson et coll., 1976	34 cancéreux + THC	↘ symptomatologie dépressive significative/placebo (p < 0,05)

l'ensemble du spectre des troubles bipolaires (Brady et Zydiard, 1992). Kaminer (1991) rapporte que 5 patients sur 72 admissions consécutives dans un service d'adolescents ont eu un diagnostic de trouble bipolaire sur la base des critères du DSM-III (soit 6,5 % de l'échantillon).

En accord avec l'étude ECA (Regier et coll., 1990), l'alcoolisme et l'abus de substances psychoactives augmentent les troubles bipolaires (*odds ratio* 6,2 et 6,6, respectivement). Le pourcentage d'abus de substances retrouvé chez les patients bipolaires dans différentes études (pour revue Brady et Zydiard, 1992) varie de 21 % à 58 %. La cocaïne serait apparemment le produit préféré par les patients présentant ce type de troubles. Mirin et Weiss (1991) rapportent également que, pour des patients présentant un trouble bipolaire selon le DSM-III-R, 5,4 % d'entre eux abusaient d'opiacés, 6,8 % abusaient de substances dépressiogènes et 17,5 % abusaient de substances stimulantes.

Différentes études réalisées en population clinique de patients présentant des troubles bipolaires rapportent des prévalences d'abus de cannabis de 13,4 % à 64 % (tableau 5.IV). Les patients rapportent, grâce à l'utilisation de cannabis, une diminution de la symptomatologie dépressive et surtout maniaque.

Tableau 5.IV : Prévalence (%) de l'usage de cannabis (consommation, abus/dépendance) dans des populations cliniques de patients présentant des troubles bipolaires

Référence	Population	Prévalence (%) (mode de consommation)
Estroff et coll., 1985	36 patients DSM-III	64,0 (abus)
Miller et coll., 1989	60 patients DSM-III	13,4 (abus)
Goodwin et Jamison, 1990	60 patients DSM-III-R	↘ signes maniaques (utilisation)
Sonne et coll., 1994	41 patients DSM-III-R	↘ signes maniaques et dépressifs (utilisation)
Grinspoon et Balakar, 1998	5 patients DSM-III-R	Traitement des troubles (utilisation)
Strakowsky et coll., 2000	52 patients DSM-IV	50,0 (utilisation) ↘ des signes maniaques (surtout avec abus)

Troubles anxieux

L'anxiété et la dépression ont longtemps été opposées l'une à l'autre. Or les résultats des études cliniques et épidémiologiques récentes montrent que ces deux types de troubles sont fréquemment associés. Certains anxiolytiques comme les agonistes sérotoninergiques ont d'ailleurs montré leur efficacité sur certains symptômes dépressifs retrouvés dans l'anxiété. Par ailleurs, certains antidépresseurs ont montré une efficacité anxiolytique en dehors de leur effet antidépresseur propre (Klein, 1981 ; Kahn et coll., 1987). Les deux pathologies peuvent cohabiter, ou se succéder. Il est en effet troublant de constater que les patients anxieux présentent souvent des épisodes dépressifs au cours de leur évolution et que les sujets déprimés consultent à d'autres moments de leur

vie pour des troubles anxieux. Il semble donc que troubles anxieux et dépressifs puissent se combiner pour aboutir à une éventuelle voie évolutive commune : ainsi, deux tiers des sujets dépressifs souffrent conjointement d'anxiété (Burke et coll., 1990). Par ailleurs, cette comorbidité troubles anxieux/troubles dépressifs au sein du trouble panique s'accompagnerait d'une fréquence accrue des antécédents suicidaires, en population générale comme en population clinique (Weissman et coll., 1989 ; Johnston et coll., 1990 ; Lepine et coll., 1991).

Dans l'étude ECA (Regier et coll., 1990), la prévalence-vie des états anxieux tous diagnostics confondus était de 15,1 %. Dans une autre étude américaine (*National comorbidity survey*, NCS) menée également en population générale, utilisant les critères diagnostic du DSM-III-R, la prévalence-vie des troubles anxieux était proche de 25 %. Dans une enquête réalisée en population générale française, Lepine et coll. (1991) ont retrouvé pour l'ensemble des troubles anxieux diagnostiqués selon les critères du DSM-III-R une prévalence-vie de 17,3 % chez les hommes et de 36 % chez les femmes.

L'utilisation de l'alcool ou d'une autre substance psychoactive dans un but de sédation a incité de longue date les psychiatres à étudier les relations existant entre les troubles anxieux et les conduites addictives. Dans l'étude ECA, Regier et coll. (1990) ont observé que 36 % des sujets ayant un trouble panique présentaient une consommation pathologique d'alcool ou d'une autre substance psychoactive, alors que 19 % des personnes dépendantes à l'alcool et 28 % de celles dépendantes à d'autres substances présentaient un trouble anxieux. Ces données épidémiologiques sont comparables à celles rapportées par les très nombreuses études cliniques qui situent entre 13 % et 43 % la fréquence de l'alcoolisme chez les patients présentant un trouble panique et/ou agoraphobique, et entre 16 % et 60 % la prévalence des alcooliques présentant un trouble panique et/ou agoraphobique (Wittchen et Essau, 1993). Concernant les substances illicites, les données situent entre 36,3 % et 39,6 % la fréquence de l'abus de substances chez les patients présentant un trouble panique, avec ou sans agoraphobie, ou une phobie sociale (résultats NCS, Magee et coll., 1996).

Dans différentes études réalisées en population générale, on retrouve chez les utilisateurs réguliers de cannabis une prévalence des troubles anxieux variant de 18 % à 22 % (tableau 5.V). Inversement, en population clinique de patients présentant un trouble anxieux (trouble anxieux généralisé ou trouble panique avec ou sans agoraphobie), la prise de cannabis provoquerait une anxiolyse. La survenue d'attaque de panique dans ce groupe de patients favoriserait alors l'arrêt spontané de la prise de cannabis (Szurster et coll., 1988 ; Langs et coll., 1997) (tableau 5.V). L'hypothèse d'un trouble anxieux antérieur à l'addiction que le sujet aurait tenté de traiter par une automédication à base de cannabis mérite d'être vérifiée.

Tableau 5.V : Prévalence (%) de la comorbidité consommation de cannabis (usage, abus ou dépendance) et troubles anxieux

Référence	Population	Mode de consommation (prévalence en %)	Prévalence (%) Observations
Populations générales			
Zuardi et coll., 1982	> 18 ans	Administration de Δ^9-THC	Anxiété généralisée
Weller et Halikas, 1985		Utilisation régulière Pas de consommation	Pas de différence significative
Fergusson et coll., 1996	1 265 enfants	Utilisation régulière (19,6)	18,2 (p < 0,001)
Thomas, 1996	1 000 sujets (18-35 ans)	Utilisation régulière (38,0)	22,0 trouble panique (68 % de filles)
Stewart et coll., 1997	1 229 étudiants Score ASI	Utilisation régulière (34,0) Pas de consommation	Pas de différence significative
Reilly et coll., 1998	268 sujets	Utilisation régulière (> 10 ans, > 2 joints/jour)	21,0 troubles anxieux
Mc Gee et coll., 2000	1 037 enfants 15 ans	Utilisation régulière	19,1 troubles anxieux
Populations cliniques			
Ablon et Goodwin, 1974	26 troubles unipolaires placebo *vs* 20 mg cannabis	Utilisation	7,0 attaque de panique
Deas et coll., 2000	1 trouble anxieux généralisé	Abus	Persistance du trouble anxieux généralisé en l'absence de cannabis Apparition d'un trouble panique
Szuster et coll., 1988	25 troubles paniques	Prise	Trouble anxieux généralisé ou attaque de panique → arrêt spontané cannabis chez 22 patients
	22 syndrome dépressif majeur		RAS
	25 témoins		RAS
Fabre et McLendon, 1981	Troubles anxieux généralisés	Prise	Anxiolyse en majorité Quelques attaques de panique
Dixon et coll., 1990	83 schizophrènes	Utilisation régulière	↘ anxiété
Troisi et coll., 1998	133	Abus dépendance	1 trouble panique avec agoraphobie
Langs et coll., 1997	3	Abus	Attaque de panique pendant la première prise Récurrence des attaques après

ASI : *Anxiety sensitivity index*

Hyperactivité, trouble des conduites, trouble de la personnalité

Les rapports entre l'hyperactivité et l'utilisation de substances psychoactives illicites ne sont pas très clairs dans la littérature. Il existe, d'après Kaminer (1992), deux types d'approches : l'hypothèse des psychiatres d'adultes basée sur l'automédication, et l'hypothèse des psychiatres d'enfants et d'adolescents qui estiment que seulement un quart des enfants présentant un trouble d'hyperactivité est à haut risque de développer un trouble des conduites et donc de développer un trouble lié à l'utilisation de substances psychoactives durant l'évolution du trouble des conduites. Diverses approches prospectives (Mannuzza et coll., 1991, 1993) concluent au fait que le trouble d'hyperactivité ne peut être mis en relation avec le trouble lié à l'utilisation de substances psychoactives que lorsque les sujets développent un trouble des conduites. Mannuzza et coll. (1993) ont suivi pendant treize ans des sujets ayant présenté des réactions hyperkinétiques de l'enfance selon le DSM-II. Ils retrouvent dans ce groupe un pourcentage important de troubles d'hyperactivité associé à un trouble des conduites, et donc à un trouble lié à un abus de substances psychoactives (16 % *vs* 4 % dans le groupe contrôle). Les différentes études réalisées aussi bien en population générale qu'en population psychiatrique d'adolescents traités pour un trouble lié à l'utilisation de cannabis montrent également une comorbidité existant avec le trouble des conduites plutôt qu'avec le trouble d'hyperactivité (tableau 5.VI).

Tableau 5.VI : Prévalence (%) de la comorbidité consommation de cannabis (usage, abus ou dépendance) et trouble des conduites ou hyperactivité avec déficit de l'attention

Référence	Population	Mode de consommation (prévalence en %)	Prévalence (%)
Populations générales			
Fergusson et coll., 1996	1 265 enfants	Utilisation (19,6)	38,2 trouble des conduites
Molina et coll., 1999	202 écoliers (« grade 6 »)	Utilisation (60,0)	8,9 hyperactivité 14,9 trouble des conduites 36,1 hyperactivité + trouble des conduites
Mc Gee et coll., 2000	1 037 enfants 15 ans 18 ans Étude longitudinale	Utilisation	 65,4 trouble des conduites 80,0 trouble des conduites
Populations cliniques			
Mueser et coll., 2000	325 population psychiatrique	Abus (25,0)	43,3 trouble des conduites

Le trouble des conduites et le trouble de la personnalité de type antisocial 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 du trouble de la personnalité de type antisocial. Le trouble des conduites est souvent manifeste deux à trois ans avant que l'abus de substances ne soit diagnostiqué (l'âge du premier épisode d'ivresse ou d'utilisation de substances psychoactives est respectivement de 12 et de 14,5 ans d'après Robins et Mc Evoy, 1990). Dans cette étude prospective, les auteurs rapportent que 23 % à 55 % des enfants présentant un trouble des conduites développaient un trouble de la personnalité de type antisocial à l'âge adulte. Inversement, le trouble des conduites est retrouvé dans 25 % des cas comme antécédent chez les adultes présentant un trouble de la personnalité de type antisocial (Manuzza et coll., 1991). D'autres études réalisées dans des groupes d'adolescents traités pour un trouble lié à l'utilisation des substances psychoactives retrouvent cette même comorbidité. Une étude réalisée sur 41 adolescents admis dans un hôpital psychiatrique retrouve que 70 % d'entre eux étaient abuseurs de substances psychoactives et 30 % présentaient un trouble des conduites (Roerich et Gold, 1986). DeMilio (1989) a réalisé une étude basée sur un entretien clinique structuré évaluant 57 adolescents admis pour traitement d'un abus de substances psychoactives : 35 % d'entre eux présentaient également un diagnostic de troubles des conduites selon les critères du DSM-III. Kaminer (1991) retrouve une prévalence de trouble des conduites de 44 % dans une cohorte de 72 adolescents abuseurs de substances psychoactives. Begtrup en 1989 étudie quant à lui une cohorte de 101 adolescents consommateurs de substances psychoactives et rapporte pour 28 % d'entre eux un diagnostic de trouble des conduites. Stowell en 1999 rapporte que, sur sa cohorte de 226 adolescents utilisateurs de substances psychoactives, 54 % d'entre eux présentent également un trouble des conduites. Malheureusement, toutes ces études réalisées en population générale ne permettent pas d'isoler la consommation, l'abus ou la dépendance de cannabis. Dans les populations utilisatrices de cannabis, les prévalences de troubles des conduites varient de 14,9 % à 80 % (tableau 5.VI).

Le trouble lié à l'utilisation de substances illicites fait actuellement partie de la définition de certains troubles de personnalité. Une étude réalisée par Ross et coll. (1992) sur 100 adultes présentant un abus de substances psychoactives illicites trouve que 34 % d'entre eux présentaient simultanément un trouble de la personnalité. L'étude de Dunn et coll. (1993) réalisée sur 265 patients abuseurs de substances psychoactives illicites montre que 41 % d'entre eux ont reçu comme autre diagnostic selon l'axe II du DSM-III-R un trouble de la personnalité. D'après l'étude ECA, la prévalence des troubles de la personnalité antisociale est de 3 % en population générale. Chez les abuseurs de substances psychoactives, cette prévalence est donc au moins dix fois plus importante. Il est maintenant admis que les deux tiers des patients présentant un trouble de la personnalité reçoivent également un diagnostic de trouble lié à l'utilisation de substances psychoactives selon le DSM-IV. Selon l'axe II du

DSM-IV, le diagnostic le plus souvent retrouvé est celui de trouble de la personnalité de type *borderline*. Saxe et coll. (1993) et Dulit et coll. (1990) retrouvent également une comorbidité importante existant entre troubles de la personnalité de type *borderline* et troubles liés à l'abus ou la dépendance à une substance psychoactive illicite. Dans les différentes études réalisées en population clinique de patients présentant un abus ou une dépendance au cannabis, on retrouve également le plus fréquemment associé selon l'axe II du DSM-IV ou du DSM-III-R un trouble de personnalité de type *borderline*, et à un niveau moindre un trouble de la personnalité de type antisocial (tableau 5.VII). L'étude de Dulit et coll. (1990) retrouve également chez les patients présentant un trouble de la personnalité de type *borderline* un abus de cannabis plus fréquent lorsqu'il existe une symptomatologie dépressive associée.

Tableau 5.VII : Prévalence (%) de la comorbidité consommation de cannabis (usage, abus ou dépendance) et trouble de la personnalité

Référence	Population	Mode de consommation (prévalence en %)	Prévalence (%)
Population générale			
Mc Gee et coll., 2000	1 037 enfants Suivi longitudinal	Utilisation (2,0)	1,3 personnalité antisociale
Populations cliniques			
Troisi et coll., 1998	25 abus/dépendance DSM-III-R		60,0 personnalité *borderline* 8,0 personnalité antisociale
Weller et Halikas, 1985	Population psychiatrique Personnalité antisociale	Abus	Association $p < 0,001$
Beesley et Russell, 1997	79 patients psychiatriques DSM-II-R		19,0 personnalité antisociale dont 13,3 avec abus/dépendance
Skodol et coll., 1999	200 patients psychiatriques DSM-IV		60,0 trouble de la personnalité mais personnalité *borderline* ou antisociale non associée avec utilisation de cannabis
Hatzitaskos et coll., 1999	85 patients psychiatriques DSM-IV dont		
	personnalité *borderline* (syndrome dépressif) (48,0)	Utilisation régulière (31,7)	
	trouble personnalité antisociale (troubles anxieux) (52,0)	Utilisation régulière (68,2)	$p < 0,01$ (sédation immédiate anxiété)
Mueser et coll., 2000	325 population psychiatrique DSM-IV	Abus (25,0)	46,6 personnalité antisociale

Consommation de cannabis et comportement sexuel

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 (tableau 5.VIII).

Le nombre de partenaires sexuels semble significativement augmenté, et des comportements sexuels dits à risque par la non-utilisation de préservatifs ont été rapportés. Dans une étude réalisée sur une population d'agresseurs sexuels, les cannabinoïdes sont la deuxième substance retrouvée après l'alcool en rapport avec la levée de l'inhibition comportementale que provoque ces substances.

En conclusion, il ressort de l'analyse de la littérature l'existence d'une comorbidité importante entre usage de cannabis et « passages à l'acte » sous la forme de :

- tentatives de suicide, pour lesquelles le cannabis peut être considérée, selon certaines études, comme un prédicteur de risque indépendant, augmentant le risque de tentatives de suicide tant en population générale qu'en population clinique ; ce risque est encore accru lorsqu'il existe un abus de polysubstances par rapport à un abus de cannabis seul ;
- boulimie, pour laquelle l'abus de cannabis peut être considéré comme un facteur de gravité de la psychopathologie associée et du retentissement global des troubles ;
- comportements sexuels à risque (partenaires multiples, absence de protection…), l'abus de cannabis favorisant la levée de l'inhibition comportementale ;
- trouble des conduites, pour lequel la consommation de substances illicites, dont le cannabis, est un des critères diagnostiques selon le DSM-IV.

Il existe également une comorbidité importante entre le trouble bipolaire et l'usage ou l'abus de cannabis avec, d'après les patients, l'existence d'une diminution de la symptomatologie, en particulier maniaque. Par ailleurs, concernant le syndrome dépressif majeur, l'utilisation régulière ou l'abus de cannabis semblent susceptibles d'augmenter le risque d'apparition d'une symptomatologie dépressive au cours ou au décours de l'intoxication. De plus, la dépendance au cannabis est associée à une mauvaise observance médicamenteuse et à des problèmes pénaux plus fréquents (Liraud et Verdoux, 2000). Les conduites addictives au cannabis paraissent donc avoir des effets délétères tant sur l'adaptation sociale que sur le devenir clinique.

Tableau 5.VIII : Effets de la consommation de cannabis sur le comportement sexuel

Référence	Population	Consommation	Observations
Dawley et coll., 1979	84 étudiants en sciences de la santé	Non fumeurs n = 25 Occasionnels Réguliers	↗ plaisir, intensité de l'orgasme aphrodisiaque pas ↗ fréquence rapports pas variation activité sexuelle
Koff, 1974	251 étudiants 123 H, 128 F 17-24 ans	Occasionnelle (2-4 joints par prise)	désir sexuel ↗ chez la femme (F) plaisir sexuel ↗ chez l'homme (H) satisfaction partenaire ↗ H
		≤ 1 joint	désir sexuel ↗ F (70,9 % *vs* 50,5 %) plaisir sexuel H F (67 % *vs* 51 %)
		≥ 2 joints	pas différence H F plaisir sexuel H F (46 % *vs* 32 %) Pas de différence significative pour le désir et le plaisir sexuel entre H et F si cannabis fumé ou avalé
Goode, 1969	200	Utilisation	↗ désir sexuel chez la femme (50 % *vs* 39 % chez l'homme)
Castilla et coll., 1999	5 253 population générale 18-39 ans	11,8 % consommateurs dans les 12 mois avant début étude	> 1 partenaire sexuel Pas utilisation régulière de préservatif (comportement sexuel à risque ; risque transmission ou infection VIH + + +)
Cohen, 1982	H, F	Utilisation quotidienne	H : Impuissance (19 % *vs* 8 % témoins) ; Rapports sexuels plus fréquents (80 %) Orgasme plus fréquent (40 %) F : ↗ des relations sexuelles Cycles menstruels plus courts et irréguliers
Kolansky et Moore, 1972	13 F	Utilisation régulière	Perte de l'inhibition sexuelle
Brill et Christie, 1974	F	Utilisation régulière Utilisation occasionnelle	↗ plaisir sexuel 83 % ↗ plaisir sexuel 50 %
Gay et Sheppard, 1972	Population clinique	Utilisation	↗ plaisir, sensation, ↘ inhibition 80,0 %
Scher, 1970	Consommateurs	Abus	↘ intérêt pour les rapports sexuels
Sharma, 1975	Consommateurs	Abus	↘ intérêt pour les rapports sexuels
Valois et coll., 1999	3 805 étudiants	Utilisation	↗ nombre de partenaires sexuels chez H et F (*odds ratio* ↗ 1,22 (1 partenaire) à 9,27 (< 4 partenaires)
Elsohly et Salamone, 1999	1 179 agresseurs sexuels (analyses d'urines)		Cannabinoïdes dans 18,5 % des cas, après alcool (38,25 %) Polyconsommation 35,0 %
Anonyme, 1972	Sondage d'opinion sur ↗ plaisir sexuel grâce au cannabis		Stimulation induite par cannabis dépend de la personnalité de l'utilisateur et de sa capacité à anticiper les effets
Weller et Halikas, 1984	960 H, 37 F Âge moyen : 27,5 ans	Utilisation régulière (> 2 ans, > 50 fois dans les 6 mois avant l'étude) 23 % utilisation quotidienne	H : 5 partenaires ou + durant la dernière année (49 % *vs* 25 %) H : ↗ qualité orgasme supérieure (58 % *vs* 32 %), durée du rapport (27 % *vs* 8 %), désir pour une nouvelle partenaire (43 % *vs* 13 %) Pas de différence H/F pour plaisir sexuel, effets sensuels, effets aphrodisiaques

BIBLIOGRAPHIE

AARONS GA, BROWN SA, COE MT, MYERS MG, GARLAND AF et coll. Adolescent alcohol and drug abuse and health. *J Adolesc Health* 1999, **24** : 412-421

ABLON S, GOODWIN F. High frequency of dysphoric reactions to THC among depressed patients. *Am J Psychiatr* 1974, **131** : 448-453

ANONYME. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). Washington DC : Authors, 1994

ABRAHAM HD, FAVA M. Order of onset of substance abuse and depression in a sample of depressed outpatients. *Compr Psychiatry* 1999, **40** : 44-50

ANDREASSON S, ALLEBECK P. Cannabis and mortality among young men : a longitudinal study of swedish conscripts. *Scand J Soc Med* 1990, **18** : 9-15

ANONYME. National commission on marihuana and drug abuse. Marihuana : a signal of misunderstanding. Washington DC US GPO, 1972

BAILLY D. « Foncer », les conduites de risque chez l'adolescent d'aujourd'hui. *In* : L'adolescent d'aujourd'hui entre son passé et un avenir. PU Lille, 1990

BEAUBRUN MH, KNIGHT F. Psychiatric assessment of 30 chronic users of cannabis and 30 matched controls. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 309-311

BEAUTRAIS A, JOYCE P, MULDER R. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts : a case control study. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1009-1014

BEAUTRAIS A, JOYCE P, MULDER R. Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction* 1999, **94** : 1155-1164

BEESLEY S, RUSSELL A. Cannabis use in a general psychiatric population. *Scott Med J* 1997, **42** : 171-172

BEGTRUP G. Dual diagnosis in adolescents : co-existing substance abuse disorders and other psychiatric illnesses. Presented at East Tennessee State University Grund Rounds, August, 1989

BIRMAHER B, RYAN ND, WILLIAMSON DE, BRENT DA, KAUFMAN J. Childhood and adolescent depression : a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1575-1583

BIRTCHNELL J, DEAHL M, FALKOWSKI J. Further exploration of the relationship between depression and dependence. *J Affect Disord* 1991, **22** : 221-233

BOROWSKY IW, IRELAND M, RESNICK MD. Adolescent suicide attempts : risks and protectors. *Pediatrics* 2001, **107** : 485-493

BRADY K, ZYDIARD R. Bipolar affective disorder and substance abuse. *J Clin Psychopharmacology* 1992, **12** : 175-225

BRENT DA, PERPER JA, MORITZ G, BAUGHER M, SCHWEERS J, ROTH C. Suicide in affectively ill adolescents : a case-control study. *J Affect Disord* 1994, **31** : 193-202

BRILL NQ, CHRISTIE RL. Marihuana use and psychosocial adaptation. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **31** : 713-719

BUKSTEIN OG, BRENT DA, KAMINER Y. Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 1131-1141

BULIK C, SULLIVAN O, EPSTEIN L et coll. Drug use in women with anorexia and bulimia nervosa. *Int Eat Disord* 1992, **11** : 231-225

BURKE J, WITTCHEN M, REGIER D, SARTORIUS. Extracting information from diagnostic interviews on co-occurrence of symptoms of anxiety and depression. *In* : Comorbidity of mood and anxiety and depresion. MASER JD, CLONINGER CR, eds. Washington DC, American Psychiatric Press, 1990 : 869

BURKE JD JR, BURKE KC, RAE DS. Increased rates of drug abuse and dependence after onset of mood or anxiety disorders in adolescence. *Hosp Community Psychiatry* 1994, **45** : 451-455

CASADEBAIG F, PHILIPPE A. Mortalité par suicides, accidents et causes indéterminées chez les malades mentaux hospitalisés 1968-1982. *Rev Epidem Santé Publ* 1992, **40** : 126-135

CASADEBAIG F, PHILIPPE A. Mortlité et morbidité somatique des malades mentaux en France. *In* : Épidémiologie psychiatrique. ROUILLON F, éd. Upjohn Duphar, 1995

CASTILLA J, BARRIO G, BELZA MJ, DE LA FUENTE L. Drug and alcohol consumption and sexual risk behaviour among young adults : results from a national survey. *Drug Alcohol Depend* 1999, **56** : 47-53

CHABROL H. Les comportements suicidaires de l'adolescent. PUF, 1992 : 126

CHOQUET M, LEDOUX S. Réalités des conduites de dépendance à l'adolescence en France. *In* : Dépendances et conduites de dépendance. BAILLY D, VENISSE JL, eds. Masson : Collection Médecine et Psychothérapie, Paris, 1994 : 3-17

CHRISTIE KA, BURKE JD JR, REGIER DA, RAE DS, BOYD JH, LOCKE BZ. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 971-975

CHRISTOFFEL KK, MARCUS D, SAGERMAN S, BENNETT S. Adolescent suicide and suicide attempts : a population study. *Pediatr Emerg Care* 1988 **4** : 32-40

COHEN S. Cannabis and sex multifaceted paradoxe. *J Psychoactive Drugs* 1982, **14** : 55-58

DAWLEY HH JR, WINSTEAD DK, BAXTER AS, GAY JR. An attitude survey of the effects of marijuana on sexual enjoyment. *J Clin Psychol* 1979, **35** : 212-217

DEAS D, GERDING L, HAZY J. Marijuana and panic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1467

DEMILIO L. Psychiatric syndromes in adolescent substance abusers. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 1212-1214

DEYKIN EY, LEVY JC, WELLS V. Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *Am J Public Health* 1987, **77** : 178-182

DIEKSTRA R. Suicide and suicidal behavior among adolescents. *In* : Psychosocial disorders among young people : time trends and their origins. John Wiley, Chichester, 1994

DIXON L, HAAS G, WEDIEN PJ. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients. Clinical Observations and patients self reports. *Schizophrenia* 1990, **16** : 69-79

DULIT RA, FYER MR, HAAS GL, SULLIVAN T, FRANCES AJ. Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990 147 : 1002-1007

DUNN GE, PAOLO AM, RYAN JJ, VAN FLEET J. Dissociative symptoms in a substance abuse population. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 1043-1047

ELSOHLY MA, SALAMONE SJ. Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J Anal Toxicol* 1999, **23** : 141-146

ESTROFF TW, DACKIS CA, GOLD MS, POTTASH AL. Drug abuse and bipolar disorders. *Int J Psychiatry Med* 1985-86 **15** : 37-40

FABRE L, MCLENDON D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 3775-3825

FARGES F. Toxicomanie et troubles mentaux, une revue de la littérature. *Psychotropes, Revue internationale des toxicomanies* 1996, **3** : 7-17

FERGUSSON DM, LYNSKEY MT, HORWOOD LJ. The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psychol* 1996, **24** : 499-512

FLAMENT M, JEAMMET P. La boulimie, réalités et perspectives. Masson, Paris, 2000

FLAMENT M, MIOCQUE D. Alcoolisme et troubles du comportement alimentaire. *In* : Alcoolisme et psychiatrie - Données actuelles et perspectives. ADES J, LEJOYEUX M, éds. Masson, Paris, 1997 : 135-151

FOWLER RC, RICH CL, YOUNG D. San Diego Suicide Study. II. Substance abuse in young cases. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 962-965

GARRISON CZ, ADDY CL, JACKSON KL, MCKEOWN RE, WALLER JL. Major depressive disorder and dysthymia in young adolescents. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 792-802

GAY G, SHEPPARD C. Sex in the « drug culture ». *Medical Aspects of Human Sexuality* 1972, 28-47

GOODE E. Marijuana and the politics of reality. *J Health Soc Behav* 1969, **10** : 83-94

GOODWIN F, JAMISON K. Manic depressive illness. Oxford University Press, New york, 1990

GRINSPOON L, BAKALAR JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder : anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998, **30** : 171-177

GRUBER AJ, POPE HG JR, BROWN ME. Do patients use marijuana as an antidepressant ? *Depression* 1996, **4** : 77-80

GRUBER AJ, POPE HG JR, OLIVA P. Very long-term users of marijuana in the United States : a pilot study. *Subst Use Misuse* 1997, **32** : 249-264

HARTMANN F. Dépression et toxicomanie. *In* : Les maladies dépressives. OLIE JP, POIRIER MF, LOO M, éds. Médecine Sciences, Flammarion, 1995

HATSUKAMI D, MITCHELL J, ECKERT ED, PYLE R. Characteristics of patients with bulimia only, bulimia with affective disorders and bulimia with substance abuse problems. *Addict Behav* 1986, **11** : 499-506

HATZITASKOS P, SOLDATOS CR, KOKKEVI A, STEFANIS CN. Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. *Compr Psychiatry* 1999, **40** : 278-282

HOLDERNESS CC, BROOKS-GUNN J, WARREN MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse. Review of the literature. *Int J Eat Disord* 1994, **16** : 1-34

JOHNS A. Psychiatric effect of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001, **178** : 116-122

JOHNSTON J, WEISSMAN MM, KLERMAN GL. Panic disorder, comorbidity and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 805-808

KAHN RS, WESTENBERG HG, VERHOEVEN WM, GISPEN-DE WIED CC, KAMERBEEK WD. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders ; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1987, **2** : 33-45

KAMINER Y. The magnitude of concurrent psychiatric disorders in hospitalized substance abusing adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 1991, **22** : 89-95

KAMINER Y. Clinical implications of the relationship between attention deficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders. *Am J Addict* 1992, **1** : 257-264

KELDER SH, MURRAY NG, ORPINAS P, PROKHOROV A, MCREYNOLDS L et coll.. Depression and substance use in minoritymiddle-school students. *Am J Public Health* 2001 **91** : 761-766

KIENHORST CW, DE WILDE EJ, VAN DEN BOUT J, DIEKSTRA RF, WOLTERS WH. Characteristics of suicide attempters in a population-based sample of Dutch adolescents. *Br J Psychiatry* 1990 **156** : 243-248

KILLEN JD, TAYLOR CB, TELCH MJ, ROBINSON TN, MARON DJ, SAYLOR KE. Depressive symptoms and substance use among adolescent binge eaters and purgers : a defined population study. *Am J Public Health* 1987, **77** : 1539-1541

KLEIN DF. Anxiety reconceptualized. *In* : Anxiety, new research and changing concepts. New York, Raven Press, 1981 : 192

KOFF WC. Marijuana and sexual activity. *J Sex Res* 1974, **10** : 194-204

KOLANSKY H, MOORE WT. Clinical effects of marijuana on the young. *Int J Psychiatry* 1972, **10** : 55-67

LACEY JH, EVANS CD. The impulsivist : a multi-impulsive personality disorder. *Br J Addict* 1986, **81** : 641-649

LANGS G, FABISCH H, FABISCH K, ZAPOTOCZKY HG. Can cannabis trigger recurrent panic attacks in susceptible patients ? *Eur psychiatry* 1997, **12** : 415-419

LEON G, CARROLL K, CHERNYK B, FINN S. Binge eating and associated habit patterns within college student and identified bulimic populations. *Int J Eat Dis* 1985, **4** : 42-57

LEPINE JP, CHIGNON JM, TEHERANI M. Suicidal behavior and onset of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 668-669

LEWINSOHN PM, HOPS H, ROBERTS RE, SEELEY JR, ANDREWS JA. Adolescent psychopathology : I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 133-144

LEX B, GRIFFIN M, MELLO N. Alcohol, marijuana and mood states in young women ? *Int J Addictions* 1989, **24** : 405-424

LILENFELD LR, KAYE WH, GREENO CG, MERIKANGAS KR, PLOTNICOV K et coll. Psychiatric disorders in women with bulimia nervosa and their first-degree relatives : effects of comorbid substance dependence. *Int J Eat Dis* 1997, **22** : 253-264

LIRAUD F, VERDOUX H. Clinical and prognostic characteristics associated with addictive comorbidity in hospitalized psychiatric patients. *Encephale* 2000, **26** : 16-23

MAGEE WJ, EATON WW, WITTCHEN HU, MCGONAGLE KA, KESSLER RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 159-168

MANNUZZA S, KLEIN RG, BONAGURA N, MALLOY P, GIAMPINO TL, ADDALLI KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 77-83

MANNUZZA S, KLEIN RG, BESSLER A, MALLOY P, LAPADULA M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 565-576

MC GEE R, WILLIAMS S, POULTON R, MOFFITT T. A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction* 2000, **95** : 491-503

MILLER FT, BUSCH F, TANENBAUM JH. Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989, **15** : 291-295

MILLER NS, FINE J. Current epidemiology of comorbidity of psychiatric and addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1993, **16** : 1-10

MIRIN S, WEISS R. Substance abuse and mental illness. *In* : Clinical text book of addictive disorders. FRANCES RJ, MILLER SJ, eds. Guilford Press, 1991 : 271-298

MITCHELL JE, PYLE RL, ECKERT ED, HATSUKAMI D, SOLL E. Bulimia nervosa in overweight individuals. *J Nerv Ment Dis* 1990, **178** : 324-327

MOLINA BSG, SMITH BH, PELHAM WE. Interactive effects of attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder on early adolescent substance use. *Psychol Addict Behav* 1999, **13** : 348-358

MUESER K, YARNOLD P, BELLACK A. Diagnostic and demographic correlate of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psy Scand* 1992, **85** : 48-55

MUESER KT, YARNOLD PR, ROSENBERG SD, SWETT C JR, MILES KM, HILL D. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients : prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr Bull* 2000, **26** : 179-192

POIKOLAINEN K, TUULIO-HENRIKSSON A, AALTO-SETALA T, MARTTUNEN M, ANTTILA T, LONNQVIST J. Correlates of initiation to cannabis use : a 5-year follow-up of 15-19-year-old adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 175-180

POLAINO-LORENTE A, DOMENECH E. Prevalence of childhood depression : results of the first study in Spain. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1007-1017

REGELSON W, BUTLER I, SCHULTZ J, KIRK T, PEE KL et coll. Delta-9-THC as an effective antidepressant and appretite-stimulating agent in advanced cancer patients. *In* : The pharmacology of marihuana. BRAUDE MC ED. New York Ravenpress 1976, 763-776

REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUDD LL, GOODWIN FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518

REILLY D, DIDCOTT R, SWIFT W. Long term cannabis use : characteristic of users in australian rural areas. *Addictions* 1998, **93** : 837-846

REINHERZ HZ, GIACONIA RM, SILVERMAN AB, FRIEDMAN A, PAKIZ B et coll. Early psychosocial risks for adolescent suicidal ideation and attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 599-611

ROBINS L, MC EVOY L. Conduct problems as predictors of substance abuse. *In* : Straight and devious pathways from childhod to adulhood. ROBIN LN, RUTTER M, eds. Cambridge, England : Cambridge University Press, 1990 : 182-204

ROERICH R, GOLD M. Diagnosis of substance abuse in an adolescent psychiatric population. *Int J Psychiatr Med* 1986, **16** : 137-143

ROSS CA, ANDERSON G, FLEISHER WP, NORTON GR. Dissociative experiences among psychiatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 1992, **14** : 350-354

RYAN ND, PUIG-ANTICH J, AMBROSINI P, RABINOVICH H, ROBINSON D et coll. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 854-861

SANDERSON WC, BECK AT, BECK J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia : prevalence and temporal relationships. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1025-1028

SAXE GN, VAN DER KOLK BA, BERKOWITZ R, CHINMAN G, HALL K, LIEBERG G, SCHWARTZ J. Dissociative disorders in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 1037-1042

SCHER J. The marijuana habit. *JAMA* 1970, **214** : 1120

SHARMA BP. Cannabis and its users in Nepal. *Br J Psychiatry* 1975, **127** : 550-552

SKODOL AE, OLDHAM JM, GALLAHER PE. Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 733-738

SONNE SC, BRADY KT, MORTON WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1994, **182** : 349-352

STEWART SH, KARP J, PIHL RD, PETERSON RA. Anxiety sensitivity and self-reported reasons for drug use. *J Subst Abuse* 1997, **9** : 223-240

STIFFMAN AR. Suicide attempts in runaway youths. *Suicide Life Threat Behav* 1989 19 : 147-159

STOWELL R. Dual diagnosis issues. *Psychiatr Ann* 1999, **21** : 98-104

SZUSTER RR, PONTIUS EB, CAMPOS PE. Marijuana sensitivity and panic anxiety. *J Clin Psychiatry* 1988, **49** : 427-429

THOMAS H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996, **42** : 201-207

TROISI A, PASINI A, SARACCO M, SPALLETTA G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction* 1998, **93** : 487-492

VALOIS RF, OELTMANN JE, WALLER J, HUSSEY JR. Relationship between number of sexual intercourse partners and selected health risk behaviors among public high school adolescents. *J Adolesc Health* 1999, **25** : 328-335

VERDOUX H, LIRAUD F, GONZALES B, ASSENS F, ABALAN F, VAN OS J. Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999, **100** : 389-395

WEIL A. Adverse reactions to marihuana. *N Engl J Med* 1970, **282** : 997-1000

WEISS S, EBERT M. Psychological and behavioral characteristics of normal-weight bulimics and normal-weight controls. *Psychosomatic Medicine* 1983, **45** : 293-303

WEISSMAN MM, KLERMAN GL, MARKOWITZ JS, OUELLETTE R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1209-1214

WELLER RA, HALIKAS JA. Marijuana use and sexual behavior. *J Sex Res* 1984, **20** : 186-193

WELLER RA, HALIKAS JA. Marijuana use and psychiatric illness : A follow-up study. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 848-850

WIEDERMAN MW, PRYOR T. Substance use among women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1996, **20** : 163-168

WITTCHEN HU, ESSAU CA. Epidemiology of panic disorder : progress and unresolved issues. *J Psychiatr Res* 1993, **27** : 47-68

ZUARDI AW, SHIRAKAWA I, FINKELFARB E, KARNIOL IG. Action of cannabidiol on the anxiety and othereffects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982, **76** : 245-250

6

Consommation de cannabis et troubles psychotiques

Les relations entre cannabis et troubles psychotiques sont source d'interrogation pour les psychiatres depuis les premiers travaux de Moreau de Tours en 1845. Ce médecin aliéniste a remarquablement décrit les effets de cette substance psychoactive dans sa thèse *Du haschich et de l'aliénation mentale*. Peu de travaux ont été publiés sur les effets du cannabis à la fin du XIXe et au début du XXe siècle, en raison notamment de l'imprécision des nosographies psychiatriques.

Après la Seconde Guerre mondiale, les psychiatres européens se sont intéressés aux effets toxiques du chanvre dans les pays de forte consommation. Ils ont souligné la survenue de complications schizophréniques devant les aspects dissociatifs ou discordants de certains tableaux cliniques ; bouffées délirantes, syndromes amotivationnels et schizophrénies déclenchées ou aggravées par le cannabis ont été décrits sous la forme d'études de cas, méthodologie la plus utilisée alors. C'est à cette époque qu'a également été discutée l'existence de psychoses cannabiques, voire de schizophrénies cannabiques (Defer, 1992).

La banalisation de la consommation de cannabis dans les sociétés occidentales depuis les années soixante a réactivé ces débats qui avaient jusque là un caractère confidentiel. Différentes études ont également montré une augmentation de la consommation de cannabis chez les patients psychiatriques.

Consommation de cannabis dans les populations psychiatriques

L'étude de Onyango (1986) sur vingt-cinq admissions consécutives en milieu psychiatrique de sujets de moins de 35 ans a retrouvé 48 % de sujets consommateurs réguliers, 17 % qui avaient du Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC) dans les analyses toxicologiques et un rôle probable du cannabis dans la symptomatologie présentée. Mathers et Ghodse (1991) ont examiné 908 patients de la région de Londres pour un épisode psychiatrique aigu : 34,5 % avaient consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, 13 % avaient des traces urinaires de Δ^9-THC. Les sujets consommateurs étaient en majorité des hommes jeunes, chez qui un diagnostic de psychose était plus souvent porté par rapport aux sujets abstinents. L'étude de Carr et coll. (1994) menée

sur quatre semaines dans un service de psychiatrie générale écossais a montré que 50 % des patients de 16 à 60 ans avaient consommé du cannabis dans les 6 mois précédant l'enquête. En 1997, parmi 417 sujets admis en milieu psychiatrique à Zurich, 23 % reconnaissaient un usage de cannabis dont 12 % plus de 3 fois par semaine (Modestin et coll., 1997). L'étude rétrospective de Dhossche et Rubinstein (1996) sur 311 patients new yorkais examinés consécutivement dans un service d'urgence psychiatrique pour des troubles du comportement avec abus de substance a montré que les réactions agressives devaient faire suspecter une décompensation psychotique aiguë. L'étude de Sitharthan et coll. (1999) en Nouvelle-Zélande a montré que 86 % des trente-cinq sujets psychotiques admis en unité de psychiatrie sur une période d'un mois avaient déjà expérimenté le cannabis ; 11 % en avaient encore des traces urinaires. D'après des données allemandes (Caspari, 1999 ; Soyka et coll. 1993), américaines (Leo, 1986 ; Dixon 1999 ; Thacore et Shukla, 1976), australiennes (Fowler et coll., 1998) et françaises (Liraud et Verdoux, 2000), la consommation de cannabis et d'alcool parmi les patients hospitalisés en milieu psychiatrique aggrave leur évolution : hospitalisations plus fréquentes, tentatives de suicide plus nombreuses, moindre observance thérapeutique et adaptation sociale médiocre.

La corrélation entre consommation de cannabis et troubles psychotiques pose des problèmes cliniques et thérapeutiques spécifiques. Elle peut être abordée à travers l'étude des ivresses cannabiques, des troubles psychotiques induits et des relations entre schizophrénies, troubles apparentés et cannabis.

Ivresse cannabique : une expérience psychotique transitoire ?

L'ivresse cannabique selon Moreau de Tours comprend les critères suivants : sentiment de bonheur, excitation et dissociation de la pensée, erreurs d'appréciation du temps et de l'espace, idées fixes et convictions délirantes, lésions des affections, impulsions irrésistibles, illusions et hallucinations (Moreau de Tours, 1845). Les effets psychoactifs du cannabis, plus que pour toute autre substance, varient d'un sujet à l'autre et, pour un même sujet, d'une expérience à l'autre. Certains auteurs distinguent les ivresses selon la dose de produit actif :

- à une dose « ordinaire », soit 50 µg de Δ^9-THC/kg, les effets sont marqués par l'euphorie, les modifications de perception du temps, de l'espace et des sens ;
- à des doses supérieures à 200 µg/kg, prédominent dépersonnalisation, déréalisation et distorsions visuelles ou auditives (Ghodse, 1986).

La symptomatologie évolue dans le temps, s'exhale puis s'estompe progressivement en quelques heures.

Selon Loo et Laqueille (1992), les perturbations psychiques observées à faible dose se traduisent par :

- une modification de l'humeur, en général une euphorie, un bien-être incommunicable, une détente sereine, une joie indéfinissable, voire une exaltation thymique avec fous rires incoercibles et immotivés ; certains sujets peuvent ressentir un malaise anxieux ou des idées dépressives ;
- des perturbations de la sphère intellectuelle avec stimulation psychique, réminiscences mnésiques, exaltation imaginative, attitude introspective dans une atmosphère d'élation où tout paraît facile ; en réalité, la mémoire de fixation est perturbée, la concentration intellectuelle difficile et il peut exister une ébauche de troubles de l'orientation spatiotemporelle sous forme de distorsion subjective du temps et de l'espace qui sont appréhendés vaguement et faussement : le temps paraît raccourci ou désespérément allongé ; peuvent également être retrouvés des troubles de la communication orale : dialogue moins clair, avec des ruptures de la continuité du discours, des intrusions de mots ou d'idées inappropriés, des raccourcissements de phrases, un ralentissement du débit ;
- un changement du vécu corporel : bien-être, lassitude agréable, décontraction, sentiment de « planer », d'être libéré de son corps sont habituels ; on peut objectiver un allongement du temps de réaction ; parfois, c'est plutôt un sentiment de lassitude, de lourdeur physique, voire de torpeur ;
- des modifications sensorielles, inconstantes à faibles doses, fluctuantes dans leur intensité : intensification des perceptions visuelles, tactiles, auditives, chromatiques dont le retentissement subjectif affectif est souvent majoré dans un sens agréable ; cette exacerbation des sens ou hypersensorialité associée à l'exaltation de l'imagination favoriserait l'activité créatrice ; les liens semblent étroits entre la stimulation psychique et thymique et le décuplement des perceptions, sans pouvoir préciser quel facteur conditionne l'autre.

À forte dose, le Δ^9-THC détermine la classique ivresse cannabique décrite par Moreau de Tours en 1845 :

- sentiment de bonheur, de bien-être physique et de joie ;
- excitation et dissociation d'idées, éléments « primordiaux » à l'origine des troubles mentaux ;
- erreurs d'appréciation du temps et de l'espace ;
- perceptions sensorielles accrues, de tonalité généralement agréable ; les modifications auditives et les synesthésies, « enchaînements d'un domaine sensoriel à l'autre et du réel à l'imaginaire » sont les plus fréquentes (Deniker et coll., 1974). Théophile Gautier l'exprimait ainsi : « Mon ouïe s'était particulièrement développée, j'entendais le bruit des couleurs » ; les sujets s'estiment plus réceptifs aux sons, à la musique, aux images et aux couleurs, ils perçoivent mieux les nuances, les accents poétiques ou tragiques ; les mélodies et les images induisent des émotions et font resurgir des souvenirs : les synesthésies ecmnésiques (ecmnésie ou amnésie antérograde) conditionnent la rêverie onirique.

Les expériences d'absorption de Δ^9-THC par des volontaires sains ont dans l'ensemble mis en évidence l'existence de modifications de l'humeur, de la perception et de la vigilance. Cependant, il existe des variabilités interindividuelles très grandes, allant d'expériences hallucinatoires riches à de faibles effets. Ces divergences peuvent également être liées à l'imprécision des doses absorbées ou administrées (entre 10 et 60 mg de produit actif) et au solvant utilisé (alcoolique ou huileux). L'expérience menée par Deniker et coll. (1974) sur six volontaires sains ayant reçu 10 mg de Δ^9-THC en injection de solution huileuse a bien mis en évidence les perturbations physiques et psychiques du cannabis : altérations de la vigilance, difficultés de concentration, parfois syndrome subconfusionnel, modifications affectives et sensorielles variables selon les sujets. De même, dans l'étude plus récente de Thomas (1996), 15 % des 1 000 sujets néo-zélandais de 18 à 35 ans ont rapporté des symptômes psychotiques après consommation de cannabis. D'autres réactions psychotiques aiguës ont pu être décrites de type maniforme, particulièrement chez des enfants exposés par leurs aînés au cannabis de manière répétée (Binitie, 1975). À forte dose, le cannabis induirait transitoirement une authentique expérience psychotique délirante, hallucinatoire, maniaque ou hypomaniaque.

Troubles psychotiques induits par le cannabis

L'existence de troubles psychotiques induits par le cannabis a été largement discutée. Leur individualisation par rapport aux troubles schizophréniques a été progressive à travers des études de cas, puis des études comparatives.

Tableaux cliniques

Différents rapports de cas ont décrit les tableaux cliniques observés lors de troubles psychotiques intervenant dans le contexte d'une consommation de cannabis.

L'observation rapportée par Bartolucci et coll. (1969) est particulièrement instructive. Il s'agissait d'un homme de 30 ans, artiste peintre, marié à une institutrice, au caractère habituellement sociable et ouvert. Il a été hospitalisé pour apparition brutale en deux ou trois jours de bizarreries du comportement, préoccupations religieuses, idées suicidaires et hallucinations visuelles. Durant les quatre mois précédant l'hospitalisation, pour favoriser sa créativité et sa sensibilité artistique, il avait consommé du cannabis une fois, puis plusieurs fois par jour. Un nouveau produit lui a été proposé quelques jours avant l'hospitalisation. À l'admission, le tableau clinique était caractérisé par une subexcitation, une agitation psychomotrice, une angoisse majeure, des hallucinations visuelles et des idées délirantes : il disait être le Christ et devoir mourir pour sauver le monde, ses mains meurtries témoignant du signe de sa

mission et des phénomènes persécutifs auxquels il était soumis. La vigilance était fluctuante. Son discours était émaillé de néologismes et d'abstractions pathologiques. Les troubles ont persisté les jours suivants : angoisses, notamment celle d'être transformé en pierre, terreurs nocturnes, labilité de l'humeur et réactions affectives contradictoires vis-à-vis des infirmières. Les troubles du comportement étaient marqués par des hurlements et le fait de se déshabiller. Les bruits sont issus de sa pensée. Traité par neuroleptique (chlorpromazine), cet état a régressé en huit jours avec critique par le patient de l'épisode délirant, sans amnésie postpsychotique. L'âge de début, l'absence de personnalité prémorbide, la proximité du contexte toxique, la résolution rapide sous traitement neuroleptique permettent d'éliminer une décompensation schizophrénique ou un état maniaque délirant.

Douze cas de troubles psychotiques aigus toxiques avec caractéristiques organiques ou paranoïdes liés à la marijuana ont été décrits chez des soldats américains au Vietnam en 1967 et 1968. Les troubles associaient délire paranoïde, idéation suicidaire et anxiété. Les personnalités prémorbides n'étaient que peu pathologiques, hormis un sujet à personnalité agressive et un autre à personnalité psychopathique. Une régression symptomatique en trois à onze jours a été obtenue sous chlorpromazine aux doses de 100 à 200 mg par jour (Talbott et Teague, 1969). Kaplan (1971) a décrit 5 sujets sans antécédents prémorbides, consommateurs réguliers de marijuana âgés de 16 à 27 ans, hospitalisés dans le service de psychiatrie du *New York Medical College* pour des tableaux psychiatriques sévères apparus peu après une prise de toxiques. Les troubles ont disparu en quelques jours sous traitement neuroleptique. Une étude suédoise portant sur les admissions en milieu psychiatrique pendant deux ans a retrouvé 66 sujets consommateurs habituels de cannabis traités pour décompensation délirante : 30 ont été formellement reconnus non schizophrènes ; parmi ces derniers, 7 ont rechuté lors de la reprise de produit (Bernhardson et Gunne, 1972).

Un certain nombre de publications concernent les pays où le cannabis consommé est à forte teneur en Δ^9-THC. À Calcutta, Chopra et Smith (1974) ont évalué 200 sujets hospitalisés entre 1963 et 1968 pour des troubles psychiatriques sévères suivant une prise de cannabis. Chez 34 % des sujets qui ne présentaient auparavant ni trouble de la personnalité ni pathologie mentale, les symptômes psychotiques associaient excitation, confusion, désorientation, délire, hallucinations visuelles, syndrome de dépersonnalisation et instabilité émotionnelle, durant quelques heures à quelques jours, avec retour à l'état antérieur. Chez 61 % des sujets qui avaient antérieurement des troubles de la personnalité de type schizoïde ou sociopathique sans signe clinique d'évolution schizophrénique, la décompensation psychotique apparaissait brutalement après l'usage de cannabis, quelques symptômes psychotiques persistant avec des risques de rechute, voire des phénomènes de rémanence spontanée type *flash-back*. Enfin, 5 % des sujets présentaient un trouble schizophrénique manifeste antérieur à l'admission.

En Inde, le *bhang* est un cannabis dosé à 15 % de Δ^9-THC qui entraîne des états d'excitation euphorique ou des troubles délirants avec tendance à la rechute (Chaudry et coll., 1991). Ces tableaux psychiatriques, qui régressent rapidement après sevrage et sous de faibles doses d'antipsychotiques (Chaudhury et Augustine, 1989), semblent pour certains une entité clinique distincte (Chaudhury et coll., 1989).

Solomons et coll. (1990), en Afrique du Sud, ont évalué sur des critères diagnostiques et des analyses toxicologiques 100 patients hospitalisés pour épisode psychiatrique aigu, dont 30 % pour un trouble lié au *dagga*, cannabis local ; les résultats montrent une grande variété sémiologique avec des tableaux cliniques d'allure schizophrénique, paranoïaque, maniforme, voire confusionnelle. Les critères diagnostiques permettant d'imputer ce trouble au cannabis étaient une prise récente de toxique et la régression rapide sous traitement.

Wylie et coll. (1995) ont décrit 3 patients d'une population de 50 appartenant à un centre méthadone de Glasgow, qui ont présenté lors de la consommation de *skunk*, dosé à 10 %-20 % de Δ^9-THC, des expériences psychotiques transitoires avec délire paranoïde, hallucinations visuelles et auditives, sentiments de déréalisation et de dépersonnalisation et anxiété sévère. La symptomatologie présentée semble différente des décompensations schizophréniques démasquées par la mise sous méthadone (McBride et Thomas, 1995).

L'observation de Davison et Wilson (1972) montre les limites du diagnostic de trouble psychotique induit par le cannabis. Il s'agissait d'un sujet de 21 ans, sans antécédent psychiatrique, d'un caractère anxieux, impulsif, plutôt solitaire qui consommait régulièrement du cannabis depuis un an. Des angoisses obsédantes, la peur d'être homosexuel, des hallucinations visuelles et auditives, apparues en quelques mois, l'ont amené à se déprimer et à consulter. Résistant aux antidépresseurs et aux neuroleptiques, son état a nécessité des thérapeutiques de choc, avec persistance d'un retrait et d'une humeur dépressive au bout de 9 mois. Cette observation illustre l'incertitude diagnostique entre décompensation schizophrénique et trouble psychotique non schizophrénique induit par le cannabis. L'étude de Imade et Ebie (1991) menée au Nigeria sur 272 sujets psychotiques hospitalisés a quant à elle conclu à l'impossibilité d'établir des critères cliniques spécifiques de psychose cannabique, les symptômes présentés se retrouvant dans tous les groupes diagnostiques étudiés : psychoses cannabiques, troubles schizophréniques et états maniaques.

Fréquence

Talbott et Teague (1969), dans leur étude menée chez des soldats américains au Vietnam en 1967 et 1968, rapportent le nombre de cas de troubles psychotiques aigus liés à la marijuana (12 cas) aux 350 000 soldats sur place. Kroll (1975) a estimé l'incidence des psychoses induites par la marijuana à 5 cas

seulement parmi les 45 000 soldats des troupes aéroportées américaines en Thaïlande entre septembre 1971 et septembre 1972, alors qu'environ 40 % à 60 % d'entre eux avaient été exposés au moins une fois au cannabis. Keup (1970) a décrit à l'hôpital d'État de Brooklyn (New York) 12 observations de troubles délirants dans lesquels la marijuana semble avoir joué un rôle déterminant. Ces sujets représentaient 0,9 ‰ des hospitalisations de l'année. Dans une étude de prévalence sur un an des troubles psychotiques induits par le cannabis, Palsson et coll. (1982) ont retrouvé 11 cas parmi les quelque 500 000 habitants du sud de la Suède, comprenant une population de consommateurs/abuseurs de cannabis estimée à 10 000 individus (sur la base d'une prévalence-vie d'usage de cannabis de 19 % parmi les conscrits de cette région).

Les psychoses cannabiques ou troubles psychotiques induits par le cannabis existent donc de manière incontestable, mais leur fréquence apparaît toutefois extrêmement faible, en particulier dans les pays à basse consommation (< 1 ‰ des admissions en milieu psychiatrique). Ces événements semblent toutefois plus fréquents dans les pays où la consommation est ancienne et admise culturellement. Une étude menée au Pakistan a tenté de caractériser des facteurs de vulnérabilité aux psychoses cannabiques en comparant 15 sujets consommateurs hospitalisés pour psychose cannabique à 10 sujets consommateurs sans trouble psychotique associé. L'ancienneté et le niveau de la consommation de cannabis semblent plus volontiers associés à l'induction d'un trouble psychotique, avec des prises plutôt occasionnelles dans le groupe contrôle (Thacore, 1973).

Caractéristiques

Différentes études ont comparé des consommateurs de cannabis présentant des troubles psychotiques à des patients psychotiques non consommateurs.

L'étude de McGuire et coll. (1994) a ainsi évalué 23 sujets présentant un trouble psychotique avec analyses toxicologiques positives, et 46 sujets psychotiques sans notion de prise de substance psychoactive. Il n'est pas apparu de différences entre les deux groupes en termes de psychopathologie, diagnostic, histoire récente de la maladie, origine ethnique, première admission, niveau socioéconomique. Cette étude montre la difficulté de poser un diagnostic de psychose cannabique sur le simple critère d'examen urinaire sans analyse sémiologique associée. Dans le même registre, Mathers et Ghodse (1992) ont comparé 61 sujets londoniens présentant un trouble psychotique induit par le cannabis, avec analyses toxicologiques positives, à 43 sujets présentant un trouble psychotique sans consommation de toxique attestés par les analyses toxicologiques. Les symptômes cliniques retrouvés de façon caractéristique chez les patients atteints de psychose cannabique étaient les hallucinations non verbales, les modifications perceptives, les idées délirantes de contrôle ou de grandeur et les pensées imposées. En Inde, Basu et coll. (1999)

ont comparé 25 patients présentant une psychose cannabique de type paranoïde à 25 patients présentant une schizophrénie paranoïde. Les premiers étaient caractérisés par la fréquence des troubles comportementaux, violence, panique, bizarrerie, une idéation non ralentie, l'absence de troubles du cours de la pensée, des affects plus réactifs et plus congruents à l'humeur, des hallucinations moindres et polysensorielles, d'autres anomalies perceptives, une certaine conscience du trouble, moins de facteurs déclenchants psychologiques. Les psychoses cannabiques étaient de courte durée et marquées par leur polymorphisme clinique.

Campbell (1971) a comparé les électroencéphalogrammes de 11 sujets ayant présenté une réaction psychotique après usage de cannabis, ceux de 29 sujets admis pour trouble shizophrénique et ceux de 11 usagers du cannabis indemnes de troubles mentaux. Des anomalies électroencéphalographiques mineures ont été constatées chez les consommateurs de cannabis, sans particularité pour ceux ayant un trouble psychotique induit. Wiesbeck et Taeschner (1991) n'ont pas retrouvé de différences morphologiques significatives sur les scanners cérébraux entre un groupe de 12 patients consommateurs réguliers de cannabis et de morphine et présentant un tableau délirant ou hallucinatoire induit et un groupe de schizophrènes abstinents.

L'analyse de la littérature (rapports de cas dans les pays occidentaux et séries contrôlées dans les pays à forte consommation) permet donc d'esquisser quelques tendances.

Les troubles psychotiques induits par la prise de cannabis sont des épisodes psychotiques brefs, d'une durée inférieure à deux mois, voire quatre mois, parfois à une semaine. La personnalité prémorbide ne présente pas de caractère pathologique. Les consommateurs réguliers sont plus exposés que les consommateurs occasionnels. Le début est brutal, en deux ou trois jours, après ou sans augmentation récente des prises de toxique, avec parfois un facteur précipitant psychologique ou somatique. Certains symptômes apparaissent plus spécifiques : troubles du comportement, agressivité, hallucinations visuelles, aspect polymorphe du délire sur des thèmes divers, désinhibition psychomotrice. Comparés aux troubles schizophréniques, les affects apparaissent moins réduits ou incongrus, sans troubles de l'association des idées. La résolution sous traitement neuroleptique, chlorpromazine, halopéridol, voire olanzapine (Berk et coll., 1999) est rapide. Par rapport au trouble schizophrénique, les sujets sont plus jeunes, 20 à 30 ans plutôt que 25 à 30 ans, avec une surreprésentation d'hommes mal socialisés.

Les symptômes décrits dans les psychoses induites par le cannabis sont proches des descriptions de troubles psychotiques induits par les toxiques (pharmacopsychoses) dans les classifications internationales des troubles mentaux telles que le DSM-IV de l'*American psychiatric association* (Anonyme APA, 1994, tableau 6.I). Dans cette classification, le trouble apparaît lors de la consommation ou dans le mois qui suit la prise de toxique.

Tableau 6.I : Troubles induits par une substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

	Délirium par intoxication	Délirium du sevrage	Démence	Trouble amnésique	Trouble psychotique	Trouble de l'humeur	Troubles anxieux	Dysfonctions sexuelles	Troubles du sommeil
Alcool	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Amphétamines	x				x	x	x	x	x
Caféine							x		x
Cannabis	x				x		x		
Cocaïne	x								
Hallucinogènes	x				x	x		x	x
Nicotine									
Opiacés	x				x	x		x	x
Phencyclidine	x				x	x	x		
Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Solvants volatils			x		x	x	x		

x indique que cette catégorie figure dans le DSM-IV

Pour la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé (CIM-10, Anonyme, 1993), les troubles psychotiques induits par les toxiques surviennent dans un délai inférieur à deux semaines (première catégorie) ou compris entre deux et six semaines (seconde catégorie) après la prise d'une substance psychoactive. Ils associent hallucinations intenses, distorsion des perceptions, idées délirantes ou de référence, perturbations psychomotrices, agitation ou stupeur et affects anormaux pouvant aller d'une peur intense à l'extase. Il peut exister un certain degré d'obnubilation de la conscience, n'atteignant toutefois jamais le caractère d'une confusion grave. La durée de ces troubles est au maximum de six mois.

Autres troubles d'allure psychotique induits par le cannabis

D'autres tableaux cliniques induits par le cannabis ont été décrits dans la littérature : troubles confusionnels, syndrome amotivationnel et syndrome de dépersonnalisation.

Les états de confusion mentale ou confuso-oniriques associent désorientation temporospatiale, troubles de la mémoire, syndrome de dépersonnalisation/déréalisation et onirisme hallucinatoire. Deux facteurs prédisposants sont les premières utilisations et les fortes doses consommées dans les heures précédentes. Leur prévalence semble faible en Europe, et plus élevée dans les pays de

forte consommation : ces états représentent 11 % des admissions dans un service spécialisé d'addictologie en Inde (Huw, 1993).

Le syndrome amotivationnel a été réactualisé par Deniker et coll. (1973). Il est lié à une imprégnation cannabique importante et ancienne, et associe déficit de l'activité, indifférence affective, altération du fonctionnement intellectuel avec inhibition psychique, pauvreté intellectuelle et ralentissement de la pensée. Ce trouble régresse après quelques semaines ou quelques mois d'abstinence. L'intensité des symptômes peut passer pour une forme déficitaire d'une schizophrénie et a fait discuter le diagnostic de psychose cannabique (Defer, 1992). Moins marqué chez l'adolescent et l'adulte jeune, ce syndrome est cependant inquiétant en période d'insertion socioaffective.

Décrit dans les années cinquante, le syndrome de dépersonnalisation des fumeurs de marijuana évoque les attaques de panique actuelles avec sensations de dépersonnalisation ou déréalisation secondaire aux prises isolées de cannabis. Il est corrélé au niveau de l'intoxication : l'intensité maximale du trouble apparaît dans la demi-heure suivant la prise, puis régresse en deux heures environ. Mathew et coll. (1993) ont mis en évidence chez 35 sujets des modifications du flux sanguin des régions temporales lors d'épisodes de dépersonnalisation secondaires au cannabis. Le syndrome peut évoluer sur des périodes prolongées : plusieurs mois à un an. À cette angoisse chronique de dépersonnalisation s'associent une absence d'énergie, une insomnie, des sentiments d'étrangeté, de déjà vu, une asthénie, une humeur dépressive, des perturbations cognitives pouvant évoquer des troubles schizophréniques : toutefois, il n'y a pas d'éléments paranoïdes, délirants, hallucinatoires ou dissociatifs, caractéristiques de la schizophrénie. Quelques phénomènes de rémanences spontanées, ou *flash-back*, ont été décrits. Ils apparaissent habituellement avec les substances psychodysleptiques majeures, de type LSD. Ces manifestations peuvent survenir jusque dans les trois mois après la prise de produit (Leo, 1986).

Comorbidité schizophrénie/consommation de cannabis

La consommation de cannabis chez les schizophrènes est devenue un problème majeur. Outre la difficulté du diagnostic différentiel entre troubles schizophréniques et troubles psychotiques induits par le cannabis, cette substance pourrait aggraver la pathologie et pose des problèmes de prise en charge. La consommation de cannabis semble par ailleurs sous-estimée par les soignants des services de psychiatrie et des centres de soins spécialisés en toxicomanie.

Aspects méthodologiques

Différencier un diagnostic de schizophrénie d'un trouble psychotique induit par les toxiques et apprécier le niveau de dépendance nécessite de se référer

aux classifications internationales usuelles : DSM-III, DSM-IIIR et DSM-IV, et CIM-10. Deux modalités pathologiques d'usage des substances psychoactives sont ainsi décrites dans le DSM-IV, la dépendance (tableau 6.II) et l'abus (tableau 6.III).

Tableau 6.II : Critères diagnostiques de dépendance à une substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes au cours d'une période continue de 12 mois :

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
   a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
   b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
   a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B de sevrage à une substance spécifique) ;
   b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
4. Il existe un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Le cannabis est susceptible d'entraîner ces troubles (tableau 6.IV). Les limites diagnostiques de ces deux entités nosographiques apparaissent relativement stables à travers ces classifications (Winters et coll., 1999). La dépendance est fréquemment évaluée par l'*Addiction severity index* (ASI). Un certain nombre d'études s'appuient sur des analyses toxicologiques urinaires.

Les critères diagnostiques de schizophrénie se réfèrent aux mêmes classifications. Les études utilisent les entretiens structurés pour améliorer la validité des diagnostics : *Diagnostic interview schedule* (DIS), *Structural clinical interview* (SCID), *Composite international diagnostic interview* (CIDI) sont les plus employés. Le trouble schizophrénique est habituellement évalué de manière

Tableau 6.III : Critères diagnostiques d'abus de substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'une au moins des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de dépendance à une substance.

Tableau 6.IV : Diagnostics selon les différentes classes de substances d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

	Dépendance	Abus	Intoxication	Sevrage
Alcool	x	x	x	x
Amphétamines	x	x	x	x
Caféine			x	
Cannabis	x	x	x	
Cocaïne	x	x	x	x
Hallucinogènes	x	x	x	
Nicotine	x			x
Opiacés	x	x	x	x
Phencyclidine	x	x	x	
Sédatifs hypnotiques ou anxiolytiques	x	x	x	x
Solvants volatils	x	x	x	

x indique que cette catégorie figure dans le DSM-IV

standardisée : la *Brief psychiatric rating scale* (BPRS) est une échelle de psychopathologie générale, la *Schedule for assessment of positive symptoms* (SAPS) ou *negative symptoms* (SANS) permettent d'évaluer les dimensions positives délirantes, hallucinatoires et négatives, dépressives, de retrait social et d'alogie. La *Global assessment functioning scale* (GAS) permet d'évaluer le niveau de fonctionnement social.

Chez les consommateurs réguliers non sevrés, le DSM-IV et la CIM-10 ne permettent pas de distinguer nettement schizophrénie et trouble induit par un toxique (Duaux et Dervaux, 2000).

Fréquence de la comorbidité et caractéristiques des consommateurs

Dans l'étude *Epidemiologic catchment area* (ECA), 47 % des patients schizophrènes identifiés en population générale ont présenté un diagnostic de dépendance à l'alcool ou à une autre substance psychoactive (Regier et coll., 1990). En France, Dervaux et coll. (1999) ont suivi 100 sujets schizophrènes dans un service de psychiatrie en région parisienne : 27 % présentaient une dépendance vie entière au cannabis, 11 % au cannabis seul et 16 % en association avec d'autres toxiques, principalement l'alcool et les opiacés. Au total, 41 % des sujets de l'étude avaient présenté dans leur vie un épisode d'abus ou de dépendance à une substance. Une revue de la littérature (Duaux et Dervaux, 2000) montre que la prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis dans les services de psychiatrie est particulièrement élevée chez les patients schizophrènes : entre 13 % et 42 % sur la vie entière selon les études, et de 8 % à 22 % dans les 6 mois précédant l'étude (tableau 6.V).

À l'inverse, la prévalence des troubles schizophréniques en population présentant un diagnostic d'abus ou de dépendance d'après les critères du DSM-III apparaît dans l'étude ECA de 6 %, avec un risque relatif de développer une psychose de 4,8 chez les consommateurs de cannabis abuseurs ou dépendants (tableau 6.VI).

Comme chez les sujets non schizophrènes, le sexe masculin est un facteur de risque d'addiction avec un *sex ratio* de trois hommes pour une femme. Les motivations à consommer ne sont pas fondamentalement différentes chez les schizophrènes de celles de la population générale : recherche d'une euphorie, désir de socialisation, réduction de l'anxiété, de l'humeur dysphorique anxieuse ou dépressive (Duaux et Dervaux, 2000 ; Fowler et coll., 1998). Les facteurs qui favorisent cette consommation de cannabis sont multiples. Récemment, les études de Dervaux et coll. (2001), Liraud et Verdoux, (2000) et Van Ammers et coll. (1997) ont souligné l'influence du tempérament sur la consommation de substances dans la schizophrénie. Les dimensions comportementales de recherche de sensations, d'impulsivité et de recherche de nouveauté apparaissent déterminantes. Par ailleurs, s'identifier comme consommateur de cannabis plutôt que schizophrène est un facteur important pour le patient et pour sa famille. Un accès facile au toxique est également un facteur favorisant la consommation. Enfin, les sujets ont tendance à sous-estimer le niveau et l'ancienneté de leur consommation.

Tableau 6.V : Prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes (d'après Duaux et Dervaux, 2000)

		Prévalence (%)			
		Vie entière		Dans les 6 mois	
Référence	N/Critères diagnostiques	Cannabis	Toutes substances	Cannabis	Toutes substances
Mueser et coll. (1990) États-Unis	149/DSM-III-R	42		22	
Dixon et coll. (1991) États-Unis	83/SCID/DSM-III-R	31	48		
Mueser et coll. (1992) États-Unis	85/DSM-III-R	22			
Shaner et coll. (1993) États-Unis	108/DSM-III-R			14	56
De Quardo et coll. (1994) États-Unis	67/DSM-III-R	28	37		
Verdoux et coll. (1996) France	38/CIDI/DSM-III-R	24	24	5	8
Hambrecht et Haffner (1996) Allemagne	232/ICD 9	13	43		
Kovasznay et coll. (1997) États-Unis	96/DSM-III-R	30	44		
Fowler et coll. (1998) Australie	194/SCID/DSM-III-R	36	60	13	27

Tableau 6.VI : Prévalence de la schizophrénie chez les patients abuseurs ou dépendants dans l'étude ECA (*Epidemiologic catchment area*) (d'après Regier et coll., 1990)

Critères DSM-III abus ou dépendance*	Prévalence schizophrénie (%)	*Odds ratios*
Opiacés	11,4	8,8
Cannabis	6,0	4,8
Cocaïne	16,7	13,2
Hallucinogènes	10,0	4,7
Alcool	3,8	3,3
Toutes substances	6,8	6,2

Caractéristiques des troubles schizophréniques associés à la consommation de cannabis

Différentes études se sont attachées à évaluer les caractéristiques des troubles schizophréniques lorsqu'ils sont associés à une consommation de cannabis, en termes de tableau clinique, d'évolution des troubles, de compliance au traitement…

L'étude prospective sur six mois de Kovasznay et coll. (1997) a comparé la consommation de toxiques de 96 patients schizophrènes ou apparentés à 106 patients présentant un trouble affectif. Quarante-quatre pour cent des patients schizophrènes et 49 % des patients maniacodépressifs avaient présenté une histoire d'abus de substances sur la vie entière. L'abus de substances était associé à une altération du fonctionnement social dans la schizophrénie mais pas dans les psychoses affectives. Les sujets schizophrènes étaient plus exposés à reprendre du cannabis au cours de la période d'observation. Cette étude suggère que la consommation de toxiques aggrave le cours évolutif des troubles schizophréniques mais ne modifie pas celui des psychoses affectives. L'étude de Caspari (1999) a évalué la consommation de toxiques pendant sept ans en moyenne de 39 sujets schizophrènes avec abus/dépendance au cannabis, appariés à un groupe contrôle sur l'âge, le sexe et l'année d'apparition des troubles psychotiques. Quatre-vingt-dix pour cent d'entre eux ont poursuivi leur consommation de cannabis, 22 % une consommation d'alcool. Les consommateurs de cannabis ont été hospitalisés plus fréquemment. Leur fonctionnement psychosocial s'est révélé plus pauvre que celui des sujets schizophrènes non consommateurs. L'impact de l'abus de substance sur l'évolution des schizophrénies pourrait donc être aussi important à long terme qu'à court terme. Dans l'étude suédoise de Dalmau et coll. (1999) menée sur 773 patients schizophrènes suivis pendant quinze ans, 30 % présentaient une dépendance aux amphétamines ou au cannabis, 20 % à l'alcool, 6 % aux opiacés. La pathologie schizophrénique était plus sévère chez les consommateurs d'amphétamines et de cannabis, moindre chez les consommateurs d'opiacés ou d'alcool. Toutefois, Hamera et coll. (1995) ont évalué l'impact du cannabis, de l'alcool, de la nicotine et de la caféine chaque semaine, pendant trois mois, sur l'évolution symptomatique, l'intensité des troubles schizophréniques et le suivi du traitement de 12 schizophrènes. Hormis celle de nicotine, aucune consommation de produit psychoactif n'a pu être corrélée de manière significative avec la pathologie schizophrénique.

Dans l'étude allemande de Hambrecht et Hafner (2000) menée sur 230 schizophrènes hospitalisés pour la première fois, 13 % ont présenté une histoire d'abus de dépendance au cannabis. Ces 33 sujets ont été appariés à 33 schizophrènes non consommateurs sur l'âge, le sexe et l'âge au début de la maladie. Les consommateurs étaient caractérisés par une plus grande fréquence de comportements antisociaux, de pensées inhabituelles, ou magiques, d'idées délirantes d'influence, de difficultés relationnelles ou de tendances dépressives. La faiblesse de l'échantillon n'a pas permis de différencier les patients

avec trouble schizophrénique secondaire au cannabis des patients schizophrènes qui s'automédiquaient avec le cannabis.

Martinez-Arevalo et coll. (1994), en Espagne, ont montré que sur 78 schizophrènes âgés de 18 à 30 ans, la consommation de cannabis était corrélée de façon significative aux rechutes et à l'absence de compliance au traitement. Dans une courte synthèse, Dixon (1999) rapporte qu'environ un schizophrène sur deux présenterait un abus ou une dépendance alcoolique ou à une autre substance psychoactive ; il s'agit essentiellement de sujets jeunes de faible niveau éducatif, le début des troubles schizophréniques serait plus précoce et associé à une symptomatologie psychotique plus importante, une faible compliance au traitement, une violence, une instabilité domestique, des problèmes médicaux, financiers, et à un plus grand recours aux services d'urgence. L'abus de substances chez le schizophrène apparaît comme un obstacle aux soins.

En résumé, le cannabis modifie l'évolution de la schizophrénie : début plus précoce, apparition brutale, aggravation des productions délirantes et hallucinatoires (Brunette et coll., 1997), aggravation des tendances dépressives et suicidaires (Gut-Fayand et coll., 2001). L'impact sur la désorganisation, les troubles du cours de la pensée ou le retrait serait plus faible. Chez les consommateurs de cannabis, les rechutes à court et long terme sont plus nombreuses (Caspari, 1999 ; Linszen et coll., 1994), les hospitalisations plus fréquentes (Duaux et Dervaux, 2000 ; Martinez-Arevalo et coll., 1994), la compliance aux soins plus faible (Martinez-Arevalo et coll., 1994). Le cannabis aggrave l'évolution sociale avec désinsertion, violence, agressivité, perte du domicile. Mais, paradoxalement, les sujets consommateurs acceptant les soins ont après traitement une meilleure évolution sociale que les schizophrènes non consommateurs (Duaux et Dervaux, 2000).

Les prises en charge thérapeutiques sont plus difficiles. Sur le plan chimiothérapique, les nouveaux antipsychotiques ont pu être proposés en relais des chimiothérapies neuroleptiques classiques à base d'halopéridol ou de chlorpromazine (Duaux et Dervaux, 2000). Les benzamides ont une place privilégiée. Certains travaux ont suggéré un antagonisme réciproque des neuroleptiques et du cannabis (Knudsen et Vilmar, 1984). Sur le plan psychothérapeutique, les techniques cognitivo-comportementales peuvent s'associer aux psychothérapies individuelles de type analytique ou aux psychothérapies de groupe. Il s'agit de prise en charge au long cours posant le problème de la motivation aux soins, certains sujets utilisant le cannabis comme mise à distance du trouble schizophrénique.

Hypothèses étiopathogéniques

La consommation de cannabis chez les schizophrènes s'est largement accrue depuis une quinzaine d'années (Duaux et Dervaux, 2000) et a contribué à enrichir la réflexion sur l'étiopathogénie des schizophrénies.

Il est difficile de distinguer le début d'un trouble schizophrénique du début de l'intoxication cannabique, d'autant que ces pathologies ont tendance à se développer lentement. Les troubles schizophréniques sont fréquemment précédés de prodromes peu spécifiques tels que retrait social, perte d'intérêt pour les activités habituelles, irritabilité, négligence corporelle ou bizarreries du comportement, pouvant favoriser par eux-mêmes la consommation de toxiques et signer également une consommation de cannabis. La chronologie des troubles n'apparaît donc pas clairement : il semblerait toutefois que l'abus de toxiques soit antérieur au développement du trouble psychotique dans deux tiers des cas (Verdoux et coll., 1996).

Trois hypothèses peuvent être émises pour expliquer la fréquence de la comorbidité entre schizophrénie et consommation, abus ou dépendance au cannabis.

Consommation de cannabis comme automédication ?

L'hypothèse d'une automédication des troubles schizophréniques par la prise de substances psychoactives, en particulier de cannabis, a été avancée par différents auteurs. Elle ne semble toutefois pas vérifiée dans tous les travaux. Peralta et Cuesta (1992) ont comparé les 23 sujets schizophrènes de moins de 35 ans avec abus ou dépendance au cannabis à 72 schizophrènes non consommateurs. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour les symptômes productifs, délires et hallucinations. En revanche, les non-abuseurs présentaient plus de symptômes négatifs, de dépressivité, de retrait ou d'alogie. Cette étude suggère que le cannabis pourrait atténuer certains symptômes négatifs de la schizophrénie et irait dans le sens d'une consommation de cannabis considérée comme automédication. Brunette et coll. (1997) ont évalué la sévérité des symptômes schizophréniques par rapport à celle de l'abus de substances chez 172 sujets schizophrènes ou schizoaffectifs au sens du DSM-IIIR. Le niveau de dépendance était apprécié par l'ASI. Les résultats montrent que l'usage de cannabis est corrélé aux idées délirantes, aux hallucinations et à la dépression et que sa consommation élevée est associée à des symptômes plus sévères (les autres catégories ne montrent pas de corrélations significatives). Ces résultats ne vont donc pas dans le sens d'une automédication des patients schizophrènes au moyen de substances psychoactives. Baigent et coll. (1995) ont examiné 53 sujets hospitalisés pour un double diagnostic de schizophrénie et d'abus de substances. L'âge moyen était de 29 ans, 40 % consommaient de l'alcool, 40 % du cannabis, 8 % des amphétamines, 20 % une autre substance. L'âge de début de l'intoxication était de 16 ans, les troubles schizophréniques avaient été diagnostiqués cinq ans plus tard, les sujets avaient été admis en milieu psychiatrique en moyenne 7 fois. La plupart des sujets ont déclaré que la prise de substances psychoactives avait provoqué ou exacerbé leur trouble schizophrénique ; 80 % prenaient ces produits de manière primaire pour améliorer la dysphorie ou l'anxiété ; seul le cannabis accroissait les symptômes positifs du trouble schizophrénique. La recherche d'effets enivrants et l'amélioration

d'une humeur dysphorique ont également été les principales raisons de la consommation de toxiques avancées par les patients étudiés dans l'étude de Fowler et coll. (1998).

Finalement, l'hypothèse de l'automédication repose sur un éventuel effet apaisant de la prise de cannabis sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et les effets secondaires des neuroleptiques ; d'autre part, la consommation de cannabis favoriserait le contact et l'inclusion dans un groupe, réduirait l'ennui et éviterait le statut de « malade mental » par une certaine originalité.

Cannabis, facteur de vulnérabilité à la schizophrénie ?

Andreasson et coll. (1987) ont évalué l'incidence des troubles schizophréniques, en fonction des prises de cannabis, chez 8 483 Suédois résidant à Stockholm conscrits durant la période 1969-1970, indemnes de toute psychopathologie et réévalués quinze ans après à partir des registres nationaux. Par rapport au risque chez les non-consommateurs, le risque relatif de schizophrénie est de 2,4 (intervalle de confiance à 95 % : 0,8-7,6) chez les sujets ayant consommé du cannabis à plus de 10 occasions et 4,1 (IC 95 % : 1,8-9,3) en cas de consommation supérieure à 50 prises ; ce dernier chiffre était de l'ordre de 6,0 (IC 95 % : 4,0-8,9) lorsque l'analyse portait sur l'ensemble des 45 000 conscrits suédois (Andreasson et coll., 1987). D'après les auteurs, ces résultats montrent que la consommation de cannabis pourrait être un facteur de risque indépendant de schizophrénie chez les sujets ayant consommé au moins 50 fois du cannabis. La relation dose réponse persiste après ajustement sur les autres facteurs de risque de développement de schizophrénie. Les troubles schizophréniques apparaissaient survenir de façon plus brutale chez les consommateurs. L'étude de Allebeck et coll. (1993) à Stockholm a montré que 69 % des 112 schizophrènes dépendants au cannabis à un moment de leur existence ont présenté des symptômes productifs de survenue brutale liés à un niveau de consommation de cannabis élevé dans l'année précédente.

Negrete et coll. (1986) à Montréal ont classé 167 patients schizophrènes en trois catégories d'usagers : consommateurs dans les 6 mois précédents, depuis plus de 6 mois et non-consommateurs. L'âge de début des troubles schizophréniques était plus précoce et l'activité délirante et hallucinatoire plus marquée chez les consommateurs, le Δ^9-THC semblant un activateur du processus schizophrénique. Linszen et coll. (1994) ont comparé 24 patients schizophrènes abuseurs de cannabis à 69 schizophrènes non abuseurs. Les consommateurs avaient été hospitalisés à un âge plus précoce (20 ans) que les non-consommateurs (21 ans). Les consommateurs étaient plus fréquemment de sexe masculin et consommateurs d'alcool. La fréquence des rechutes à 12 mois était de 42 % chez les consommateurs, 12 % chez les non-consommateurs. L'usage de cannabis est apparu un an avant le premier épisode psychotique. Il n'y avait pas de différences significatives pour les formes cliniques, les scores aux différentes échelles positives et négatives, la compliance aux médications antipsychotiques durant le traitement, le milieu social, le niveau éducatif. Les

auteurs ont conclu que le cannabis pouvait être un facteur précipitant et de rechute dans les schizophrénies.

Dequardo et coll. (1994) ont retrouvé, chez 76 schizophrènes hospitalisés dans le Michigan, 37 % qui rapportaient un abus de substance (cannabis dans les trois quarts des cas, alcool pour les deux tiers d'entre eux). Les consommateurs de cannabis avaient des échelles de dépression moins sévères en début et en fin d'hospitalisation, une première hospitalisation à 23,5 ans contre 27 ans chez les non-consommateurs ($p < 0,05$) et une compliance au traitement à un mois plus faible ($p < 0,01$). Dans cette étude, le cannabis apparaît avoir un rôle précipitant des troubles schizophréniques.

Finalement, l'hypothèse de la pharmacopsychose suggère que le trouble schizophrénique serait secondaire à la consommation de cannabis, ou que celle-ci jouerait un rôle de catalyseur ; certaines études indiquent que le cannabis pourrait être un facteur précipitant de la maladie ou un facteur de rechute du trouble schizophrénique, avec un risque relatif de développer une schizophrénie multiplié par 4,1 chez les consommateurs réguliers de cannabis.

Existence de mécanismes communs à la schizophrénie et aux effets du cannabis ?

Cette hypothèse est appuyée par les résultats d'un certain nombre d'études. L'étude de Williams et coll. (1996) menée sur 211 adultes et celle de Dumas et coll. (communication personnelle) menée sur 232 étudiants âgés de 18 à 25 ans ont retrouvé une corrélation significative entre usage de cannabis et traits schizotypiques évalués à l'aide de questionnaires standardisés.

Certains déficits cognitifs des sujets schizophrènes, similaires à ceux engendrés par le Δ^9-THC, pourraient impliquer une dérégulation commune du système cannabinoïde endogène (Emrich et coll., 1997). Le polymorphisme (AAT)n en 5' du gène du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) a été étudié dans une population de sujets schizophrènes (Krebs et coll., 2001, communication personnelle). Chez les patients pour lesquels un lien entre prise de cannabis et déclenchement du trouble était possible, l'allèle 8 était significativement moins fréquent que dans les autres groupes de comparaison (autres patients schizophrènes, contrôles ou patients dépendants exposés au cannabis mais non schizophrènes). Ces résultats suggèrent que le risque psychotogénique du cannabis pourrait être associé à certains variants alléliques de CB1. Par ailleurs, les concentrations en cannabinoïdes endogènes dans le liquide céphalorachidien de 10 patients schizophrènes ont été comparées à celles de 11 sujets non schizophrènes (Leweke et coll., 1999) : l'anandamide et la palmityléthanolamide étaient significativement plus élevées chez les patients schizophrènes ($p > 0,05$). Enfin, une augmentation de la densité des récepteurs cannabinoïdes CB1 dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes a également été mise en évidence (en *post mortem*) (Dean et coll., 2001).

Par ailleurs, une association a été trouvée entre abus de substance chez les patients schizophrènes et un polymorphisme dans l'exon 1 du récepteur au cannabis (Leroy et coll., 2001).

En conclusion, l'analyse de la littérature sur les rapports entre cannabis et troubles psychotiques permet de conclure à l'existence indubitable d'états délirants induits par celui-ci. Ils sont rares, brefs, rapidement régressifs sous traitement. L'association schizophrénie et addiction au cannabis est particulièrement fréquente : jusqu'à 40 % dans certaines études. Si l'hypothèse d'une automédication du trouble schizophrénique garde une certaine pertinence pour certains patients, en réalité, toutes les études montrent qu'au long cours le cannabis aggrave les troubles schizophréniques : il en accélère le cours évolutif, avec des décompensations plus brutales, plus précoces, des rechutes plus nombreuses, une compliance moindre aux soins et un pronostic péjoratif. Le risque relatif de développer une schizophrénie est multiplié par quatre chez les consommateurs réguliers de cannabis. Les recherches actuelles s'orientent vers l'étude des mécanismes et structures cérébraux peut-être communs à ces deux affections, notamment ceux impliquant le système endocannabinoïde.

Bibliographie

ALLEBECK P, ADAMSSON C, ENGSTROEM A. Cannabis and schizophrenia : A longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993, **88** : 21-24

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2** : 1483-1486

ANDREASSON S, ALLEBECK P, RYDBERG U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis : A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989, **79** : 505-510

ANONYME. Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des troubles mentaux. CIM-10, Traduction française par CB Pull. MASSON éd., Paris, 1993, 305 p

ANONYME. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). Washington DC : Authors, 1994

BAIGENT M, HOLME G, HAFNER RJ. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry* 1995, **29** : 69-74

BARTOLUCCI G, FRYER L, PERRIS C, SHAGASS C. Marijuana psychosis : A case report. *Can Psychiatr Assoc J* 1969, **14** : 77-79

BASU D, MALHOTRA A, BHAGAT A, VARMA VK. Cannabis psychosis and acute schizophrenia. A case-control study from India. *Eur Addict Res* 1999, **5** : 71-73

BERK M, BROOK S, TRANDAFIR AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder : a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, **14** : 177-180

BERNHARDSON G, GUNNE LM. Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers. *Int J Addict* 1972, **7** : 9-16

BINITIE A. Psychosis following ingestion of hemp in children. *Psychopharmacologia* 1975, **44** : 301-302

BRUNETTE MF, MUESER KT, XIE H, DRAKE RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997, **185** : 13-20

CAMPBELL DR. The electroencephalogram in cannabis associated psychosis. *Can Psychiatr Assoc J* 1971, **16** : 161-165

CARR S, AGER A, NYANDO C, MOYO K, TITECA A, WILKINSON M. A comparison of Chamba (marijuana) abusers and general psychiatric admissions in Malawi. *Soc Sci Med* 1994, **39** : 401-406

CASPARI D. Cannabis and schizophrenia : results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, **249** : 45-49

CHAUDHURY S, AUGUSTINE M. Cannabis psychosis : Review with three case reports. *Indian J Clin Psychol* 1989, **16** : 105-107

CHAUDHURY S, AUGUSTINE M, CHANDRA SARVESH. Cannabis psychosis : Two case reports and a review. *J Pers Clin Studies* 1989, **5** : 82-84

CHAUDRY HR, MOSS HB, BASHIR A, SULIMAN T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict* 1991, **86** : 1075-1081

CHOPRA GS, SMITH JW. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **30** : 24-27

DALMAU A, BERGMAN B, BRISMAR B. Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulant facilitate psychiatric illness ? *Eur Psychiatry* 1999, **14** : 366-371

DAVISON K, WILSON CH. Psychosis associated with cannabis smoking. *Br J Addict* 1972, **67** : 225-228

DEAN B, SUNDRAM S, BRADBURY R, SCARR E, COPOLOV D. Studies on [^{3}H]CP-55940 binding in the human central nervous system : regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001, **103** : 9-15

DEFER B. Les troubles mentaux provoqués par l'usage prolongé du cannabis. *In :* Textes et Documents, Colloque scientifique international, Les drogues illicites. Académie nationale de médecine 8-9 avril 1992 : 89-92

DEFER B. Canabis and schizophrenia : is there a causal association commentary in advance in the biosciences : Psychopathology of illicite drugs : canabis, cocaïne, opiate. Pergamon Press 80, 1990 : 31-37

DENIKER P, COLONNA H, LOO H, PETIT. Pharmacopsychose et syndrome déficitaire. *Evol Psychiatr* 1973, **214** : 283

DENIKER P, BOISSIER JR, ETEVENON P, GINESTET D, PERON-MAGNAN P, VERDEAUX G. Clinical pharmacology of delta-9-tetra-hydro-cannabinol in healthy volunteers with polygraphic control. *Therapie* 1974, **29** : 185-200

DEQUARDO JR, CARPENTER CF, TANDON R. Patterns of substance abuse in schizophrenia : nature and significance. *J Psychiatr Res* 1994, **28** : 267-275

DERVAUX A, OLIE JP, LAQUEILLE X, KREBS MO. Conduites addictives chez 100 sujets schizophrènes. *Encéphale* 1999, **25** : 183

DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X, BOURDEL MC, LE BORGNE MH et coll. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 492-494

DHOSSCHE D, RUBINSTEIN J. Drug detection in a suburban psychiatric emergency room. *Ann Clin Psychiatry* 1996, **8** : 59-69

DIXON L, HAAS G, WEIDEN PJ, SWEENEY J, FRANCES AJ. Drug abuse in schizophrenic patients : clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 224-230

DIXON L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999, **35** : S93-100

DUAUX E, DERVAUX A. Toxicomanie et schizophrénie. Séminaire de psychiatrie biologique : hôpital Sainte-Anne. 2000, **30** : 93-112

DUMAS P, GUTNECHT C, SAOUD M, MEYER S, DALERY J et coll. Cannabis use correlate with schizotypal personality traits in healthy students. (soumis)

EMRICH HM, LEWEKE FM, SCHNEIDER U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia : cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 803-807

FOWLER IL, CARR VJ, CARTER NT, LEWIN TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998, **24** : 443-455

GHODSE AH. Cannabis psychosis. *Br J Addict* 1986, **81** : 473-478

GUT-FAYAND A, DERVAUX A, OLIE JP, LOO H, POIRIER MF, KREBS MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia : a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatr Res* 2001, **102** : 65-72

HALL W, DEGEWHARDT L. Cannabis use and psychosis : a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust NZ J Psychiatry* 2000, **34** : 26-34

HAMBRECHT M, HAFNER H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1155-1163

HAMBRECHT M, HAFNER H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia : an epidemiological perspective. *Aust NZ J Psychiatry* 2000, **34** : 468-475

HAMERA E, SCHNEIDER JK, DEVINEY S. Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1995, **183** : 559-565

HUW T. Psychiatric symptoms in canabis users. *Brit J Psychiatry* 1993, **163** : 141-149

IMADE AT, EBIE JC. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1991, **83** : 134-136

JOHNS A. Psychiatric effets of Cannabis. *Brit J Psychiatry* 2001, **178** : 116-122

KAPLAN HS. Psychosis associated with marijuana. *NY State J Med* 1971, **71** : 433-435

KEUP W. Psychotic symptoms due to cannabis abuse : a survey of newly admitted mental patients. *Dis Nerv Syst* 1970, **31** : 119-126

KNUDSEN P, VILMAR T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984, **69** : 162-174

KOVASZNAY B, FLEISCHER J, TANENBERG-KARANT M, JANDORF L, MILLER AD, BROMET E. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 1997, **23** : 195-201

KREBS MO, GUT A. Schizophrénie et abus de substances : données actuelles. *Lettre de la Schizophrénie* 2000, **20** : 2-4

KREBS MO, LEROY S, DUAUX E, BOURDEL MC, GORWOOD P et coll. Cannabis sensitivity in schizophrenia and cannabinoid receptor type I gene variants (soumis)

KROLL P. Psychoses associated with marijuana use in Thailand. *J Nerv Ment Dis* 1975, **161** : 149-156

LEO EH. Health Aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-7

LEROY S, GRIFFON N, BOURDEL MC, LOO H, OLIE JP et coll. Schizophrenia and the cannabinoïd receptor type 1 CCBA : association study using a single base polymorphism in the coding exon I. *Am J Med Genetics* (en révision)

LEWEKE FM, GIUFFRIDA A, WURSTER U, EMRICH HM, PIOMELLI D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999, **10** : 1665-1669

LINSZEN DH, DINGEMANS PM, LENIOR ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 273-279

LIRAUD F, VERDOUX H. Clinical and prognostic characteristics associated with addictive comorbidity in hospitalized psychiatric patients. *Encéphale* 2000, **26** : 16-23

LOO H, LAQUEILLE X. Cannabis. Effets de sa consommation sur l'homme. *In :* Texte et Documents, Colloque scientifique international, Les drogues illicites. Académie nationale de médecine, 8-9 avril 1992, 63-72

MARTINEZ-AREVALO MJ, CALCEDO-ORDONEZ A, VARO-PRIETO JR. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 679-681

MATHERS DC, GHODSE AH. Cannabis and psychotic illness. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 648-653

MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS D, LOWE JV, WEITHE KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 431-441

MCBRIDE AJ, THOMAS H. Psychosis is also common in users of « normal » cannabis. *Br Med J* 1995, **311** : 875

MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, BEBBINGTON P, TOONE B et coll. Cannabis and acute psychosis. *Schizophr Res* 1994, **13** : 161-167

MODESTIN J, NUSSBAUMER C, ANGST K, SCHEIDEGGER P, HELL D. Use of potentially abusive psychotropic substances in psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997, **247** : 146-153

MOREAU DE TOURS J. « Du haschich ou de l'aliénation mentale » étude psychologique, MASSON, Paris, 1845, 431 p

NEGRETE JC, KNAPP WP, DOUGLAS DE, SMITH WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms : Results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986, **16** : 515-520

MUESER KT, YARNOLD PR, LEVINSON DF, SINGH H, BELLACK AS et coll. Prevalence of substance abuse in schizophrenia : demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990, **16** : 31-56

MUESER K, YARNOLD P, BELLACK A. Diagnostic and demographic correlate of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psy Scand* 1992, **85** : 48-55

OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES, enquête ESPAD 1999

ONYANGO RS. Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. *Br J Addict* 1986, **81** : 419-423

PALSSON A, THULIN SO, TUNVING K. Cannabis psychoses in south Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 1982, **66** : 311-321

PERALTA V, CUESTA MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **85** : 127-130

REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE RZ, KETTH SJ et coll. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Result from the Epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518

SCHNEIDER U, LEWEKE FM, MUELLER-VAHL KR, EMRICH HM. Cannabinoid/anandamide system and schizophrenia : is there evidence for association ? *Pharmacopsychiatry* 1998, **31** : 110-113

SHANER A, KHALSA ME, ROBERTS L, WILKINS J, ANGLIN D, HSIEH SC. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 758-762

SITHARTHAN T, SINGH S, KRANITIS P, CURRIE J, FREEMAN P et coll. Integrated drug and alcohol intervention : Development of an opportunistic intervention program to reduce alcohol and other substance use among psychiatric patients. *Aust NZ J Psychiatry* 1999, **33** : 676-683

SOLOMONS K, NEPPE VM, KUYL JM. Toxic cannabis psychosis is a valid entity. *S Afr Med J* 1990, **78** : 476-481

SOYKA M, ALBUS M, KATHMANN N, FINELLI A, HOFSTETTER S et coll. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993, **242** : 362-372

TALBOTT JA, TEAGUE JW. Marihuana psychosis : Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *JAMA* 1969, **210** : 299-302

THACORE VR. Bhang psychosis. *Br J Psychiatry* 1973, **123** : 225-229

THACORE VR, SHUKLA SRP. Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976, **33** : 383-386

THOMAS H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996, **42** : 201-207

VAN AMMERS EC, SELLMAN JD, MULDER RT. Temperament and substance abuse in schizophrenia : is there a relationship ? *J Nerv Ment Dis* 1997, **185** : 283-288

VERDOUX H, MURY M, BESANÇON G, BOURGEOIS M. Étude comparée des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizoaffectifs. *Encéphale* 1996, **22** : 95-101

WIESBECK GA, TAESCHNER KL. A cerebral computed tomography study of patients with drug-induced psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991, **241** : 88-90

WILLIAMS JH, WELLMAN NA, RAWLINS JN. Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction* 1996, **91** : 869-877

WINTERS KC, LATIMER W, STINCHFIELD RD. The DSM-IV criteria for adolescent alcohol and cannabis use disorders. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 337-344

WYLIE AS, SCOTT RT, BURNETT SJ. Psychosis due to « skunk ». *Br Med J* 1995, **311** : 125

7

Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ^9-THC

Appartenant à l'ordre des urticales et à la famille des cannabinacées, le cannabis, qui n'est autre que le nom latin du chanvre, est représenté par plusieurs chimiotypes, dont les deux principaux sont : *Cannabis sativa sativa* (chanvre textile ou « type fibre ») et *Cannabis sativa indica* (chanvre indien ou « type drogue »). *Cannabis sativa sativa* est cultivé pour ses fibres (servant à la fabrication de tissus, cordages…) et pour ses graines oléagineuses ou chènevis. Les plants peuvent atteindre deux ou trois mètres, et même jusqu'à six dans des conditions de culture idéale. Le port est élégant et sa couleur est d'un vert grisâtre ou brun verdâtre très caractéristique. Les feuilles de la base sont opposées et 5-7 segmentées, tandis que celles du sommet sont alternes, simples ou 3-segmentées ; les segments sont lancéolés et dentés. Les fleurs mâles sont réunies en panicules alors que les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, mêlées de bractées foliacées (Bruneton, 1996). Le fruit (le chènevis) est un akène ovoïde.

Dans les pays chauds ou dans des conditions de culture appropriées, le chanvre est plus petit, plus trapu, et ne produit que très peu de fibres. En revanche, afin de se protéger de la sécheresse, il produit une « résine » qui est présente en abondance dans les feuilles et les sommités florales. Il s'agit alors de *Cannabis sativa indica*.

Produits à base de cannabis et teneurs en principe actif

La résine de cannabis est d'une composition très complexe. À côté des constituants classiques de très nombreuses plantes (flavonoïdes, terpènes…), plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour, dont principalement (figure 7.1) :

- le Δ^9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9-THC), qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme ;
- le Δ^8-transtétrahydrocannabinol, moins psychoactif que le précédent ;
- le cannabidiol ;
- le cannabinol : non psychoactif, il aurait une activité anti-inflammatoire ;

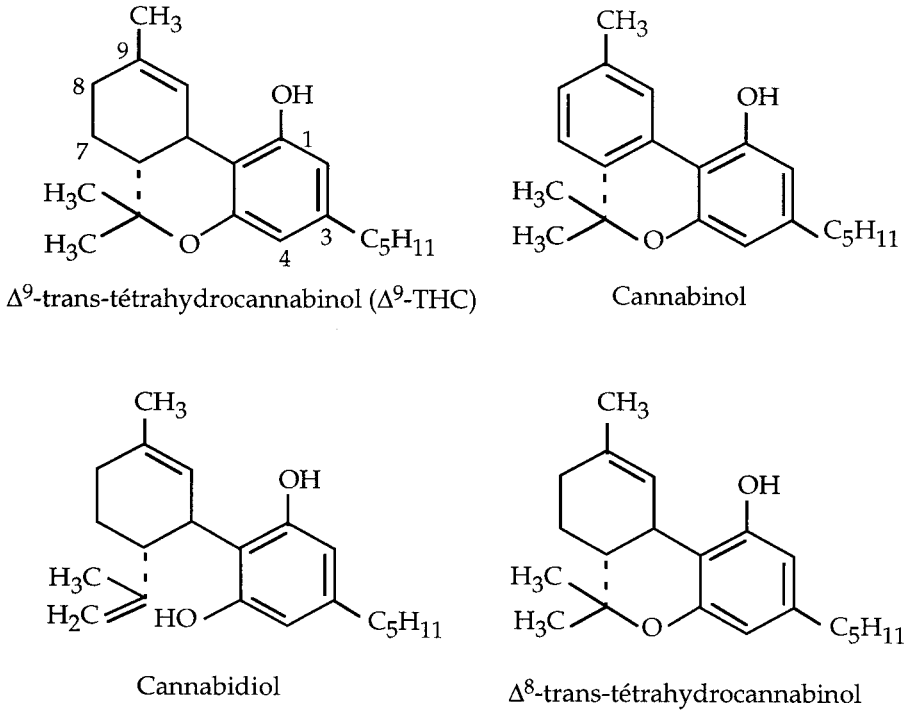

Figure 7.1 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa*

- les acides Δ^8 et Δ^9-tétrahydrocannabinoliques : ce dernier, inactif, est transformé en Δ^9-THC lors de sa combustion ;
- le cannabigérol : non psychoactif (il aurait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides.

Les teneurs en Δ^9-THC, en cannabidiol et en cannabigérol (pourcentage du poids sec) dans la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa* (Fournier et coll., 1987, tableau 7.I). D'une manière générale, la seule détermination du Δ^9-THC suffit pour différencier le type « drogue » du type « fibre ». En France, la limite légale est de 0,3 % de Δ^9-THC rapportée à la matière sèche (Journal Officiel, 1989).

Différents produits

Les dénominations diffèrent selon le lieu de production et le mode de préparation. L'herbe, encore appelée « foin » ou « chiendent », est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. C'est le « kif » du Maroc, la « marijuana » du Québec, le « dagga » d'Afrique du Sud, le « grifa »

Tableau 7.I : Détermination des chimiotypes de *Cannabis sativa* d'après leur teneur[1] (%) en différents cannabinoïdes (d'après Fournier et coll., 1987)

	Chimiotype			
Cannabinoïdes	Drogue	Intermédiaire	Fibre	
Δ^9-THC	> 2	> 0,5	< 0,3	< 0,1
Cannabidiol	0	> 0,5	> 0,5	< 0,1
Cannabigérol	-	-	< 0,1	> 0,5

[1] : teneur rapportée à la matière sèche

du Mexique ou le « takrouri » de Tunisie. La « sinsemilla » est une préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines. Le « ganja » de l'Inde est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente soit sous forme aplatie par foulage aux pieds (« *flat* ganja » ou « » bombay ganja ») soit roulée en magdaléons (« *round* ganja » ou « bengal ganja »). Toutes ces préparations sont destinées à être fumées, pures (pipes à kif) ou mélangées à du tabac dans du papier à cigarette (« pétard »). Certains consommateurs les fument en utilisant des narguilés, pipes orientales à long tuyau communiquant avec un flacon d'eau aromatisée que la fumée traverse avant d'être inhalée. Le « bangh » indien ou antillais est un mélange de tiges mâles et femelles et est utilisé sous la forme d'une boisson qui est le résultat d'un décocté de cannabis dans de l'eau ou de l'alcool.

Le haschich, encore appelé « hasch » ou « shit », est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes ». Il est le plus souvent mélangé à divers ingrédients comme le henné au Maroc et au Liban ou le curry au Pakistan. Il faut généralement 45 à 70 kg d'« herbe » pour faire un kg de haschich. Fumé en mélange avec du tabac, il est aussi consommé avec des aliments, incorporé dans des pâtisseries par exemple.

L'huile de cannabis est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60 % de Δ^9-THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes.

Les graines de *Cannabis sativa indica* contiennent également du Δ^9-THC (Fortner et coll., 1997 ; Lehmann et coll., 1997 ; Struempler et coll., 1997), mais celui-ci est essentiellement localisé dans l'enveloppe (Ross et coll., 2000). Elles sont généralement récupérées pour la semence ou destinées à alimenter les oiseaux. Quant aux pailles, elles sont brûlées ou réincorporées dans le sol pour servir d'amendement.

Teneurs en principe actif

Une étude récente (Mura et coll., 2001) a regroupé les résultats d'analyses obtenus depuis 1993 sur des produits de saisies effectuées en France par les services des douanes, de la police nationale, de la gendarmerie nationale et de divers laboratoires d'expertise toxicologique. Cette étude révèle que, quelle que soit l'année étudiée, une très grande variabilité des concentrations est observée pour l'« herbe » comme pour la « résine ». 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 n'aient pas beaucoup 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 : la « skunk » (variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas), la « super-skunk » (version améliorée de skunk) et le « pollen » (étamines des plants mâles), qui contiendraient des concentrations en principe actif encore plus élevées.

En effet, grâce à des techniques horticoles très avancées (cultures sous serres, hydroponiques, avec des conditions de luminosité et de température optimales), les Néerlandais réussissent désormais à obtenir des variétés à très forte teneur en Δ^9-THC comme la « super-skunk » (Paris et Tran, 1998). L'étude de Mura et coll. (2001) confirme donc cela, mais indique que de tels échantillons sont, à ce jour, très rarement rencontrés en France. En Australie, Wayne et Wendy (2000) ont fait un constat identique à partir de 31 000 saisies effectuées entre 1980 et 1997, précisant que la principale évolution consistait en une sélection plus importante qu'auparavant des parties de la plante les plus fortement titrées (sommités florales).

Le cannabis étant principalement fumé, l'étude des effets du cannabis chez l'homme passe également par la connaissance des produits de combustion et de pyrolyse. Sparacino et coll. (1990) ont analysé des échantillons de fumée obtenue avec deux variétés d'« herbe mexicaine » contenant respectivement 1,3 % et 4,4 % de Δ^9-THC. Dans les deux cas, ils ont mis en évidence la présence d'environ 200 substances. La moitié d'entre elles correspondaient à des amines, dont 50 % d'amines aromatiques : les pyrazines, pyrimidines, pyrroles, pyridines et isoxazoles y étaient prédominants. L'analyse comparative des fumées de tabac et de cannabis sous la forme « herbe », indiquée dans le tableau 7.II, montre que ces compositions sont similaires avec cependant une concentration plus importante dans la fumée de cannabis de certains composés à fort pouvoir cancérogène comme le benzanthracène et le benzopyrène (*National academy of sciences*, Anonyme, 1982).

Tableau 7.II : Analyse comparative des fumées d'une cigarette[1] de tabac ou de cannabis sous forme « d'herbe » (d'après *National academy of sciences,* Anonyme, 1982)

	Cannabis	Tabac
Phase gazeuse		
Monoxyde de carbone (%)	3,99	4,58
Dioxyde de carbone (%)	8,27	9,38
Ammoniaque (µg)	228	199
Acide cyanhydrique (µg)	532	498
Cyanogène (µg)	19	20
Isoprène (µg)	83	310
Acroléine (µg)	92	85
Benzène (µg)	76	67
Toluène (µg)	112	108
Chlorure de vinyle (ng)	5,4	12,4
Diméthylnitrosamine (ng)	75	84
Méthyléthylnitrosamine (ng)	27	30
Phase particulaire		
Matière sèche totale (mg)	22,7	39
Phénol (µg)	76,8	138,5
O-crésol (µg)	17,9	24
M- et p-crésol (µg)	54,4	65
Diméthylphénol (µg)	6,8	14,4
Catéchol (µg)	188	328
Cannabidiol (µg)	190	-
THC (µg)	820	-
Cannabinol (µg)	400	-
Nicotine (µg)	-	2,85
N-nitrosonornicotine (ng)	-	390
Naphtalène (µg)	3	1,2
1-méthylnaphtalène (µg)	6,1	3,65
2-méthylnaphtalène (µg)	3,6	1,4
Benzanthracène (ng)	75	43
Benzopyrène (ng)	31	21,1

[1] : Poids moyen : 1,11 g ; longueur : 85 mm

En ce qui concerne le « haschich », 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.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après inhalation et selon la manière de fumer, 15 % à 50 % du Δ^9-THC présent dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin (Pelissier et coll., 1997). Cette absorption est très rapide : les concentrations sanguines maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation (Huestis et coll., 1992a). Huestis et coll. (1992b) ont montré que les concentrations sanguines maximales étaient dose-dépendantes (50 à 300 ng/ml en 9 minutes). Très lipophile, le Δ^9-THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, dont le cerveau (Nahas et coll., 1981 ; Charalambous et coll., 1991). Johansson et coll. (1989) ont détecté des cannabinoïdes dans des biopsies de tissus adipeux 4 semaines après la dernière consommation de cannabis. Le volume de distribution dans l'organisme est de 4 à 14 l/kg (Baselt et Cravey, 1995) : cette fixation tissulaire importante est responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines. Huestis et coll. (1992b) ont montré que 60 minutes après le début de l'inhalation d'un « joint » contenant 1,75 % de Δ^9-THC, les concentrations sanguines étaient inférieures à 10 ng/ml.

Cette forte lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs prolongés, pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation (Stillman et coll., 1976). Barnett et coll. (1985) ont étudié, sur simulateurs de conduite, les effets (erreurs de conduite) obtenus par la consommation de « joints » dosés à 100, 200 ou 250 µg/kg de poids du sujet et comparé ces résultats aux concentrations sanguines en Δ^9-THC : une corrélation linéaire significative a été relevée pendant une durée de 2 à 7 heures selon les effets, le plus persistant étant celui sur le suivi de trajectoire. Sur la base des travaux de Cocchetto et coll. (1981), Harder et Rietbrock (1997) ont comparé l'évolution dans le temps des concentrations sanguines de Δ^9-THC et les effets psychiques ressentis par les sujets après consommation de « joints » contenant 9 mg de Δ^9-THC (joint « standard » tel qu'il est défini aux États-Unis par le *National institute of drug abuse*), 3 mg ou 1 mg. Les résultats, illustrés dans la figure 7.2, montrent que les effets psychiques obtenus après consommation isolée d'un joint contenant 9 mg de Δ^9-THC persistent pendant une durée d'environ 2 heures, tandis que la concentration en Δ^9-THC dans le sang est rapidement très faible et de l'ordre du ng/ml au bout de 2 heures. Les mêmes auteurs ont montré que l'amplitude des effets était dépendante de la dose et de la concentration sanguine maximale observée. Kelly et Jones (1992) ont par ailleurs indiqué qu'une administration intraveineuse de 5 mg de Δ^9-THC conduisait à des concentrations sanguines plus élevées chez les consommateurs réguliers que chez les consommateurs occasionnels.

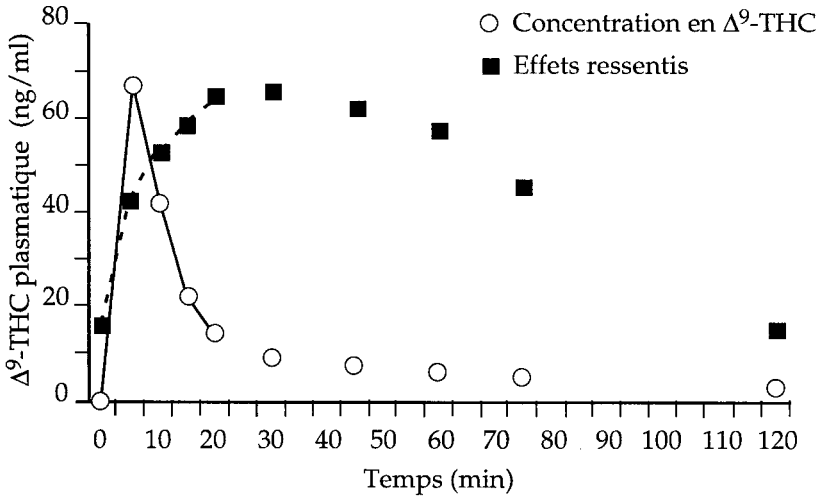

Figure 7.2 : Concentrations en Δ^9-THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9-THC (d'après Harder et coll., 1997)

Le Δ^9-THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH Δ^9-THC). Il s'agit d'un métabolite psychoactif. Les concentrations sanguines sont de 4 à 20 ng/ml après 20 minutes et inférieures à 1 ng/ml 4 heures après le début de l'inhalation (Huestis et coll., 1992b). Des études chez l'animal ont permis à Schou et coll. (1977) de montrer que son principal transporteur dans le sang était l'albumine, tandis que le Δ^9-THC est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la pénétration du 11-OH Δ^9-THC dans le cerveau est plus importante que ne l'est celle du Δ^9-THC ;
- le 8 β-hydroxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol, qui est potentiellement psychoactif, mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide (Wall et coll., 1973) ;
- le 8-β,11-dihydroxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol et le 8-α-hydroxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs ;
- le 11-nor-9-carboxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol (métabolite acide, Δ^9-THC-COOH). Obtenu par oxydation du 11-OH Δ^9-THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du Δ^9-THC, les concentrations en Δ^9-THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de Δ^9-THC décroissent (Huestis, 1992c).

Le schéma du métabolisme est illustré par la figure 7.3 (Garrett, 1979). Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du Δ^9-THC est hydroxylée (principalement en 11-OH Δ^9-THC) au niveau de la muqueuse intestinale (Greene et Saunders, 1974), ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH Δ^9-THC supérieure à celle du Δ^9-THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé (Law et coll., 1984).

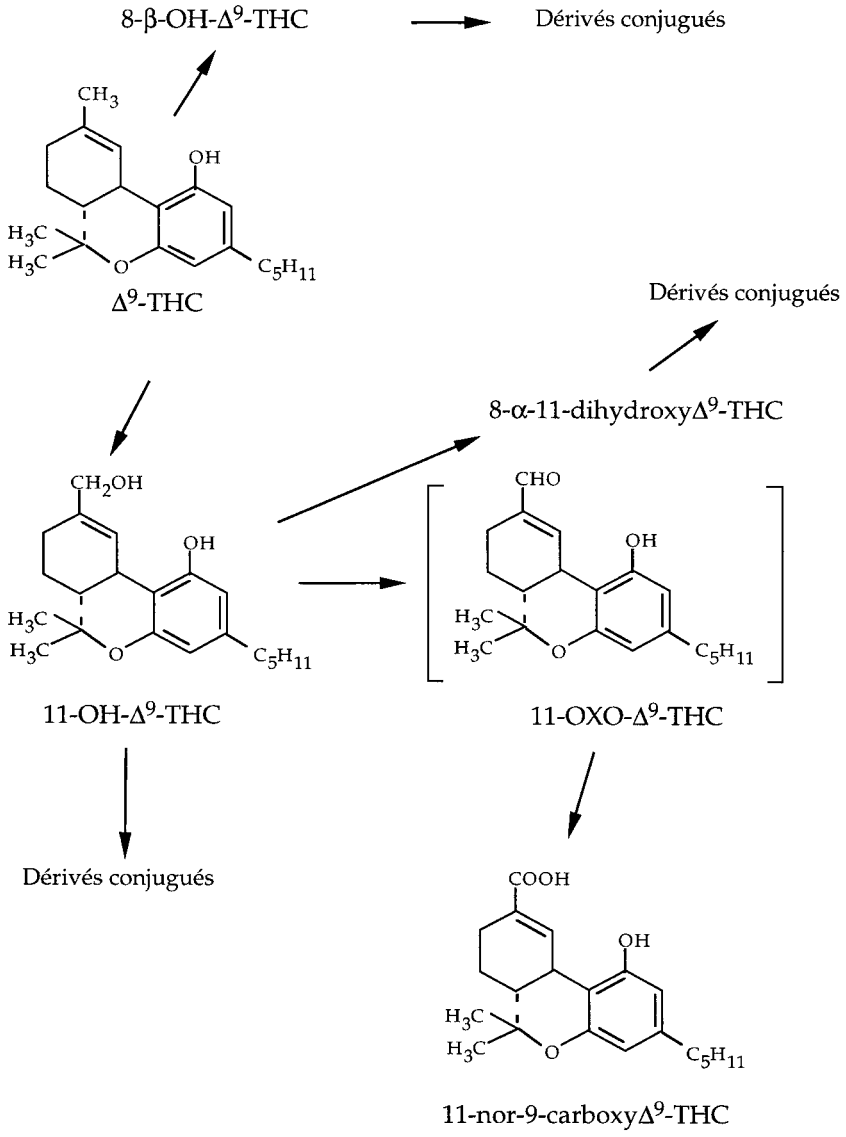

 Figure 7.3 : Principales voies métaboliques du Δ^9-THC (d'après Garrett, 1979)

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ^9-THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ^9-THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH-Δ^9-THC et de Δ^9-THC-COOH (Hunt et Jones, 1980 ; Wall et coll., 1983). En raison de sa forte fixation tissulaire, le Δ^9-THC est éliminé lentement dans les urines. Huestis et coll. (1998a) ont analysé les urines de sujets ayant fumé un « joint » contenant 1,75 % ou 3,55 % de Δ^9-THC pendant 14 jours, et ont calculé que les demi-vies d'élimination étaient comprises entre 44 et 60 heures. Chez de gros consommateurs réguliers, Smith-Kielland et coll. (1999) ont montré que du Δ^9-THC-COOH pouvait être encore présent dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation.

Du fait de sa forte lipophilie, le Δ^9-THC franchit, chez la femme enceinte, la barrière fœtoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère (Fisher et coll., 1987 ; Little et Vanbeveren, 1996). Cette imprégnation fœtale est facilement mise en évidence par la présence de 8-β,11-dihydroxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol, de 11-OH Δ^9-THC et de Δ^9-THC-COOH dans le méconium (Elsohly et Feng, 1998 ; Moore et coll., 1998).

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre : elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation. Lemberger et coll. (1971) ont en effet démontré que les fumeurs réguliers étaient capables de métaboliser le Δ^9-THC plus rapidement que les sujets n'ayant jamais consommé auparavant.

Dépistage, confirmation et dosage dans les milieux biologiques

Jusqu'à la fin des années soixante-dix, la recherche des cannabinoïdes n'était réalisée que dans les urines, car les méthodologies disponibles (Aramaki et coll., 1968 ; Kanter et coll., 1974 ; Bourdon, 1975) étaient peu spécifiques ou peu sensibles. Cette recherche urinaire est devenue une activité de routine dans les laboratoires avec l'arrivée au début des années quatre-vingt des méthodes immunochimiques. Il a fallu attendre le développement des méthodes chromatographiques, plus spécifiques et plus sensibles, pour que l'identification et le dosage du Δ^9-THC et de ses métabolites puissent être effectués dans le sang et dans d'autres matrices biologiques comme la salive, la sueur et les cheveux (Sachs et Kintz, 1998 ; Staub, 1999). Le choix du ou des milieux biologiques est dépendant du contexte et de l'objectif de l'investigation.

Sang

Le sang est le liquide biologique le plus approprié dans tout contexte médico-légal, incluant les accidents de la voie publique, visant à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis (Deveaux et coll., 1996 ; Kintz et coll., 1999 ; Moeller et coll., 1998). En effet, seule l'analyse du sang par des méthodes spécifiques permet de différencier principes actifs et métabolites dépourvus d'effets psychoactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative dont les résultats peuvent donner lieu à interprétation.

De nombreuses méthodologies sont potentiellement utilisables pour la recherche des cannabinoïdes dans le sang. Les méthodes immunochimiques ne sont pas utilisables pour ce milieu en raison d'une faible sensibilité (conduisant à des résultats faussement négatifs) et d'une mauvaise spécificité (responsable de résultats faussement positifs) (Moeller et coll., 1998). Parmi les méthodes chromatographiques, la méthode actuellement la plus fiable est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS) (Kintz et Cirimele, 1997 ; Collins et coll., 1997 ; Segura et coll., 1998 ; Weller et coll., 2000 ; D'Asaro, 2000 ; Felgate et Dinan, 2000). La méthode proposée par Kintz et coll. (1996), utilisant une extraction liquide-liquide et des étalons internes deutérés, permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,4 ng/ml pour le Δ^9-THC et de 0,2 ng/ml pour le Δ^9-THC-COOH. Cette méthode est recommandée et validée par la Société française de toxicologie analytique dans le cadre de la sécurité routière (Deveaux et coll., 1996).

L'analyse du sang par GC-MS permet également d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. En effet, Huestis et coll. (1992c) ont déterminé un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de Δ^9-THC et de Δ^9-THC-COOH et permettant de préciser s'il s'agit d'un usage récent ou non, avec un intervalle de confiance de 92 %.

Les données de la littérature (Cochetto et coll., 1981 ; Barnett et coll., 1985 ; Huestis et coll., 1992a ; Harder et Rietbrock, 1997) indiquent que des concentrations sanguines de Δ^9-THC significatives (plusieurs ng/ml) sont généralement accompagnées d'effets pharmacologiques (mydriase, conjonctives injectées, troubles comportementaux), sans pour autant qu'une relation étroite puisse être établie compte tenu des variations interindividuelles et de la tolérance qui s'installe chez les consommateurs réguliers. En revanche, peu de données existent en ce qui concerne la corrélation effets/concentrations sanguines dans le cas de faibles concentrations en principes actifs (Kintz et coll., 1999). L'interprétation des résultats devient très difficile lorsque cette concentration est voisine ou inférieure à 1 ng/ml. Dans l'attente d'une meilleure connaissance dans ce domaine, il est donc indispensable qu'un seuil de quantification soit déterminé (Wennig, 2000). En France, pour les conducteurs impliqués dans un accident mortel, le seuil de positivité du Δ^9-THC a été fixé à 1 ng/ml. Daldrup (1996) a proposé une formule combinant les

concentrations en Δ^9-THC, 11-OH Δ^9-THC et Δ^9-THC-COOH et conduisant à l'établissement du « *Cannabis influence factor* » pour lequel une valeur supérieure à 10 traduit la présence d'effets pharmacologiques. Cependant, cette étude n'a, à ce jour, jamais été validée par d'autres auteurs.

En résumé, l'analyse du sang par GC-MS est actuellement le seul protocole permettant une identification formelle des principes actifs et des métabolites, une quantification de ces composés et une estimation du temps écoulé entre la dernière consommation et le moment du prélèvement.

Urines

Elles apparaissent à ce jour comme le prélèvement le plus approprié pour effectuer le dépistage rapide d'une consommation de cannabis. Les concentrations en Δ^9-THC-COOH y sont généralement très élevées. De 50 à 500 ng/ml chez des sujets consommant un joint par jour, ces concentrations urinaires en Δ^9-THC-COOH peuvent atteindre plusieurs milliers de ng/ml chez de gros consommateurs réguliers (Baselt, 1984 ; Meatherall et Warren, 1993). Ce milieu biologique est donc utilisé dans de nombreuses circonstances : accidents de la voie publique, dépistage de toxicomanies en milieu de travail, suivi de toxicomanes bénéficiant d'un traitement de substitution, lutte antidopage. Il n'est donc pas surprenant que de nombreuses firmes de l'industrie du diagnostic aient développé des systèmes analytiques permettant de mettre en évidence rapidement et facilement la présence de cannabinoïdes dans les urines.

Les méthodes les plus fréquemment employées sont la technique enzymatique EMIT (*Enzyme multiplied immunoassay technique*) et l'immunopolarisation de fluorescence, toutes deux automatisables. Elles utilisent un anticorps spécifique de la molécule à rechercher ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. En ce qui concerne le cannabis, l'anticorps est dirigé contre le Δ^9-THC-COOH. La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif dans les urines doit toujours être suivie d'une technique de confirmation (CDRH, Anonyme, 1997). En effet, avec toute technique immunologique, les anticorps peuvent présenter des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structure très différente, ce qui se traduit par des résultats faussement positifs (Wilson et Smith, 1999).

Pour les laboratoires toxicologiques ayant peu de demandes ou pour d'éventuels dépistages réalisés « sur site », certaines sociétés commercialisent des tests unitaires faisant appel à l'immunochromatographie, fournissant une réponse en 5 à 10 minutes seulement et n'utilisant que quelques gouttes d'urine. Certains d'entre eux détectent simultanément les quatre principales classes de stupéfiants (cannabis, opiacés, amphétamines et cocaïne) avec des performances tout à fait satisfaisantes (Mura et coll., 1999). D'autres tests permettent de dépister simultanément, en plus de ces quatre familles, les

benzodiazépines, les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques et la méthadone (Peace et coll., 2000).

Le seuil de positivité actuellement recommandé dans l'urine est de 50 ng de Δ^9-THC-COOH par ml d'urine (CDRH, Anonyme, 1997 ; Killander et coll., 1997). Wingert (1997) a proposé d'abaisser ce seuil à 20 ng/ml, même s'il reconnaît que cela est susceptible d'augmenter le risque de positivité après inhalation passive. Toutefois, ce risque est *a priori* très faible : Cone et coll. (1987) ont montré qu'en utilisant un seuil de positivité à 20 ng/ml, des sujets placés dans une pièce étroite (2,1 m x 2,5 m x 2,4 m soit 12,6 m^3) et non ventilée étaient positifs après avoir été exposés à la fumée de 16 cigarettes contenant 2,8 % de Δ^9-THC, une heure par jour pendant 6 jours consécutifs. Giardino (1997) a confirmé ces données en utilisant les mêmes conditions d'exposition, mais dans une pièce de 30 m^3 : les concentrations maximales urinaires observées chez les sujets exposés à la fumée de cannabis étaient de 4,4 ng/ml donc largement inférieures à 20 ng/ml.

Steinagle et Upfal (1999) ont analysé les urines de sujets ayant consommé du thé au cannabis, en vente libre dans certains pays comme la Suisse. Tous les échantillons testés contenaient des cannabinoïdes, mais à une concentration inférieure à 15 ng/ml. En revanche, Costantino et coll. (1997) ont indiqué que la consommation de 15 ml d'huile du commerce vendue en Suisse et contenant 0,15 % de Δ^9-THC (seuil légal dans ce pays) conduisait à des concentrations supérieures à 50 ng/ml (résultats positifs) chez 50 % des sujets. Struempler et coll. (1997) ont montré que l'ingestion de 1 à 4 cuillères à soupe (15 à 60 ml) d'huile de graines de cannabis était suffisante pour induire un résultat positif dans les urines.

Si le dépistage urinaire peut mettre en évidence une consommation de cannabis, il ne permet en aucun cas de préjuger du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui du recueil d'urine, le Δ^9-THC-COOH pouvant y être présent plusieurs jours voire plusieurs semaines après arrêt de la consommation.

Compte tenu des concentrations élevées, plusieurs méthodologies peuvent être utilisées pour confirmer la présence de cannabinoïdes dans l'urine : chromatographie sur couche mince (Kanter et coll., 1982), chromatographie en phase liquide (Bourquin et Brenneisen, 1987). Comme pour le sang, c'est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) qui possède les meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité (Langen et coll., 2000), permettant en outre de différencier le Δ^9-THC-COOH du 11-OH Δ^9-THC (Kemp et coll., 1995). Huestis et coll. (1998b) ont proposé d'utiliser le rapport des concentrations Δ^9-THC-COOH/créatinine pour distinguer les consommateurs occasionnels des consommateurs réguliers. Cette détermination parallèle de la créatinine urinaire est également proposée pour mettre en évidence une éventuelle adulté-
 ration par dilution des urines (Cone et coll., 1998). En effet, pour fausser les

résultats du dépistage urinaire, certains usagers ont recours à différents procédés conduisant à une adultération *in vivo* ou *in vitro* (Tsai et coll., 1998 ; Kunsman et coll., 1998 ; Dumestre-Toulet et Verstraete, 1999). Les méthodes utilisées pour une adultération *in vivo* sont la dilution par absorption de liquide en grande quantité, la prise de diurétiques, de médicaments modificateurs du pH urinaire ou d'autres médicaments comme l'aspirine, le métronidazole, la vitamine B2, le fluconazole, l'ibuprofène ou le probénécide. L'adultération *in vitro* consiste à ajouter dans l'urine émise des produits comme le nitrite de potassium ou de sodium, les alcalis et bases faibles, le glutaraldéhyde, les oxydants, les savons, le chlorure de sodium ou certains collyres. Les tests de dépistage du cannabis sont les plus sensibles à ce phénomène d'adultération. Les méthodes chromatographiques, y compris la GC-MS, peuvent également être affectées par certains de ces procédés d'adultération des urines (Brunk, 1988 ; Baiker et coll., 1994 ; Frederick, 1998).

Salive

Elle a été l'objet de nombreuses études et revues de la littérature (Cone, 1993 ; Marquet et coll., 1996 ; Staub, 1999). Elle pourrait constituer un bon milieu de dépistage en raison de son accès facile autorisant un recueil non invasif surtout de la présence de Δ^9-THC reflétant une consommation récente (non détectable 2 à 10 heures après).

L'excrétion des cannabinoïdes du flux sanguin vers la salive est en réalité très faible. Le passage des xénobiotiques du plasma vers la salive dépend de nombreux paramètres : propriétés physicochimiques des composés (liposolubilité, pKa), liaison aux protéines plasmatiques, différences entre le pH salivaire et le pH plasmatique. Du fait d'une fixation aux protéines plasmatiques très importante (87 % à 94 %), le passage du Δ^9-THC et du 11-OH-Δ^9-THC vers la salive est quasiment nul (Just et Wiechmann, 1974 ; Ohlsson et coll., 1986). Tous les auteurs admettent aujourd'hui que la présence de Δ^9-THC dans la salive est essentiellement due au phénomène de séquestration buccodentaire lors de l'inhalation (Cone, 1993 ; Marquet et coll., 1996 ; Staub, 1999 ; Kintz et coll., 2000). Les concentrations observées y sont très importantes dans les minutes qui suivent la fin de l'inhalation, variant entre 50 et 1 000 ng/ml, pour décliner ensuite très rapidement dans les heures qui suivent. Elles restent détectables, par des méthodes analytiques sensibles, pendant 4 à 6 heures en moyenne (Maseda et coll., 1986 ; Gross et coll., 1985), voire pendant 10 heures pour de fortes doses inhalées (Cone, 1993).

Bien que ce milieu soit potentiellement intéressant et notamment dans des buts de dépistages de masse, il n'existe à ce jour aucun test rapide adapté à ce milieu biologique. En effet, tous les tests rapides commercialisés à ce jour ont été conçus pour les urines et donc pour détecter la présence de Δ^9-THC-COOH et non de Δ^9-THC (Mura et coll., 1999 ; Samyn et Van Haeren, 2000).

Sueur

Elle constitue un très mauvais milieu d'investigation, car elle est exposée à une contamination par l'environnement, et parce que la présence de Δ^9-THC dans la sueur ne reflète pas obligatoirement un usage récent. En effet, la persistance du Δ^9-THC dans ce milieu est entièrement dépendante du moment du dernier lavage. Par ailleurs, contrairement à d'autres substances comme la cocaïne ou les amphétamines, le Δ^9-THC est excrété dans la sueur en très faible quantité, en raison d'un pKa peu favorable (Kintz, 1998). Il n'existe à ce jour aucun dispositif commercial fiable adapté au dépistage rapide du Δ^9-THC dans la sueur. Le Drugwipe® (Securetec, Ottobrunn, Allemagne) a été proposé pour dépister la présence de cannabis par simple essuyage du front. Plusieurs travaux ont montré que l'utilisation de ce test conduisait à de nombreux résultats faussement négatifs (Mura et coll., 1999), expliqués par le fait qu'il est essentiellement conçu pour mettre en évidence le Δ^9-THC-COOH (absent de la sueur), mais également à des résultats positifs alors que le sang des sujets étudiés était exempt de Δ^9-THC (Samyn et Van Haeren, 2000). Kintz et coll. (2000) ont proposé de recueillir la sueur sur le front grâce à une compresse préalablement imbibée d'un mélange eau/méthanol et de doser ensuite le Δ^9-THC par GC-MS.

Cheveux

Ils incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur (Kintz, 1996 ; Goullé et Kintz, 1997 ; Nakahara, 1999). En ce qui concerne les cannabinoïdes, le Δ^9-THC est l'analyte majoritairement retrouvé dans les cheveux et seule une très faible quantité de Δ^9-THC-COOH (< 1 %) y est retrouvée (Sachs et Kintz, 1998). Cirimele (1996) a montré que le cannabinol et le cannabidiol y étaient également incorporés. Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois. En réalisant des analyses de segments, il est donc possible de caractériser le profil de consommation et d'établir un calendrier d'exposition (Klein et coll., 2000). Les concentrations en Δ^9-THC sont de l'ordre de quelques ng par mg de cheveux, ce qui impose l'utilisation de techniques chromatographiques très performantes (Wilkins et coll., 1995 ; Cirimele, 1996 ; Jurado et coll., 1996 ; Strano-Rossi Chiarotti, 1999 ; Quintela et coll., 2000). L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux, réalisée par GC-MS, permet d'établir la chronicité et le niveau (faible, moyen, important) de consommation, ce qui n'est pas possible par l'analyse urinaire. L'abstinence est mieux définie par cette approche que par un suivi dans les urines. L'analyse des cheveux présente donc de nombreux avantages en médecine légale (Uhl, 1997), en médecine du travail en cas de litiges concernant les résultats des analyses urinaires, en médecine du trafic pour démontrer l'abstinence d'un sujet et dans la lutte contre le dopage. En France, les cheveux figurent désormais parmi les milieux biologiques pouvant être prélevés dans le cadre de la lutte antidopage (Journal Officiel, 2001). Samperiz et

coll. (1996) ont également proposé de rechercher les cannabinoïdes dans les cheveux des nouveau-nés de mères consommatrices.

En conclusion, les caractéristiques des milieux biologiques et leur intérêt dans le dépistage ou le dosage des cannabinoïdes sont repris dans le tableau 7.III.

Tableau 7.III : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de 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
Cheveux	THC	Infini	Révélation et suivi d'un usage régulier	Oui CPG-SM
Sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dosage	Oui CPG-SM

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; THC : Δ^9-THC ; (in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. Marihuana and health. National academy of sciences, Institute of medecine report, Washington DC, 1982

ANONYME. *Center for devices and radiological health (CDRH)*. Guidance for premarket submissions for kits for screening drugs of abuse to be used by the consumer. *In* : Guidance for industry. US department of health and human services eds, 1997 : 1-18

ARAMAKI H, TOMIYASU-YOSHIMURA H, TSUKAMOTO H. Marihuana : a detection method of the principal constituents by TLC and GC. *Chem Pharm Bull* 1968, **16** : 822

BAIKER C, SERRANO L, LINDNER B. Hypochlorite adulteration of urine causing decreased concentration of delta-9 THC-COOH by GC-MS. *J Anal Toxicol* 1994, **18** : 101-103

BARNETT G, LICKO V, THOMPSON T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology (berl)* 1985, **85** : 51-56

BASELT RC. Unusually high cannabinoid concentrations in urine. *J Anal Toxicol* 1984, **8** : 16

BASELT RC, CRAVEY RH. Tetrahydrocannabinol. *In* : Disposition of toxic drugs and chemicals in man. BASELT RC, CRAVEY RH eds, Foster City : Chemical Toxicology Institute, 1995 : 713-717

BOURDON R. Fluorimetric estimation of Delta9 tetrahydrocannabinol and its urinary metabolites. *Ann Biol Clin* 1975, **33** : 105-113

BOURQUIN D, BRENNEISEN R. Confirmation of cannabis abuse by the determination of 11-nor-Delta9- tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1987, **414** : 187-191

BRUNK S. False negative GC-MS assay for carboxyTHC due to ibuprofen interference. *J Anal Toxicol* 1988, **12** : 290-291

BRUNETON J. Cannabaceae. *In* : Plantes toxiques. BRUNETON J, ED, Paris, Lavoisier, 1996 : 211-214

CHARALAMBOUS A, MARCINIAK G, SHIUE CY, DEWEY SL, SCHLYER DJ et coll. PET studies in the primate brain and biodistribution in mice using (-)-5'-18F-delta 8-THC. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 503-507

CIRIMELE V. Cannabis and amphetamine determination in human hair. *In* : Drug testing in hair. KINTZ P ed. Boca Raton : CRC Press, 1996 : 181-189

COCHETTO DM, OWENS SM, PEREZ-REYES M, DIGUISEPPI S, MILLER LL. Relationship between plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentration and pharmacologic effects in man. *Psychopharmacology* 1981, **75** : 158-164

COLLINS M, EASSON J, HANSEN G, HODDA A, LEWIS K. GC-MS-MS confirmation of unusually high delta 9-tetrahydrocannabinol levels in two postmortem blood samples. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 538-542

CONE EJ, JOHNSON RE, DARWIN WD, YOUSEFNEJAD D, MELL LD et coll. Passive inhalation of marijuana smoke : urinalysis and room air levels of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Anal Toxicol* 1987, **11** : 89-96.

CONE EJ. Saliva testing for drugs of abuse. *Ann New York Acad Sci* 1993, **694** : 91-127

CONE EJ, LANGE R, DARWIN WD. In vivo adulteration : excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 460-473

COSTANTINO A, SCHWARTZ RH, KAPLAN P. Hemp oil ingestion causes positive urine tests for delta 9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 482-485

DALDRUP T. Cannabis influence factor. Congrès de l'International association of forensic sciences, Tokyo, 1996

D'ASARO JA. An automated and simultaneous solid-phase extraction of delta 9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol from whole blood using the Zymark RapidTrace with confirmation and quantitation by GC-EI-MS. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 289-295

DEVEAUX M, HEDOUIN V, MARQUET P, KINTZ P, MURA P, PEPIN G. Conduite automobile et stupéfiants : procédures de dépistage et de dosage, accréditation des laboratoires. *Toxicorama* 1996, **8** : 11-15

DUMESTRE-TOULET V, VERSTRAETE A. Les adultérants des tests urinaires. *Annales de Toxicologie Analytique* 1999, **11** : 155-166

ELSOHLY MA, FENG S. Delta 9-THC metabolites in meconium : identification of 11-OH-delta 9-THC, 8 beta,11-diOH-delta 9-THC, and 11-nor-delta 9-THC-9-COOH as major metabolites of delta 9-THC. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 329-335

FELGATE PD, DINAN AC. The determination of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in whole blood using solvent extraction combined with polar solid-phase extraction. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 127-132

FISHER SE, ATKINSON M, CHANG B. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the in vitro uptake of alpha-amino isobutyric acid by term human placental slices. *Pediatr Res* 1987, **21** : 104-107

FORTNER N, FOGERSON R, LINDMAN D, IVERSEN T, ARMBRUSTER D. Marijuana-positive urine test results from consumption of hemp seeds in food products. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 476-481

FOURNIER G, RICHEZ-DUMANOIS C, DUVEZIN J, MATHIEU JP, PARIS M. Identification of a new chemotype in Cannabis sativa : cannabigerol-dominant plants, biogenetic and agronomic prospects. *Planta Med* 1987, **53** : 277-280

FREDERICK D. Improved procedure for overcoming nitrite interferences in GC-MS procedures for cannabinoids. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 255-256

GARRETT ER. Pharmacokinetics and disposition of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *In* : Marijuana : Biological effects. NAHAS GG, PATON WDM, eds New York, Pergamon Press, 1979 : 105-121

GIARDINO NJ. An indoor air quality-pharmacokinetic simulation of passive inhalation of marijuana smoke and the resultant buildup of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine. *J Forensic Sci* 1997, **42** : 323-325

GOULLE JP, KINTZ P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Ann Biol Clin* 1997, **55** : 435-442

GREENE ML, SAUNDERS DR. Metabolism of tetrahydrocannabinol by the small intestine. *Gastroenterology* 1974, **66** : 365-372

GROSS SJ, WORTHY TE, NERDER L, ZIMMERMANN EG, SOARES JR, LOMAX P. Detection of recent cannabis use by saliva delta-9-THC radioimmunoassay. *J Anal Toxicol* 1985, **9** : 1-5

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

HUESTIS MA, SAMPSON AH, HOLICKY BJ, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1992a, **52** : 31-41

HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992b, **16** : 276-282

HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol (THCCOOH. *J Anal Toxicol* 1992c, **16** : 283-290

HUESTIS MA, CONE EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 1998a, **20** : 570-576

HUESTIS MA, CONE EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 1998b, **22** : 445-454

HUNT CA, JONES RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980, **215** : 35-44

JOHANSSON E, NOREN K, SJOVALL J, HALLDIN MM. Determination of delta-1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marihuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 1989, **3** : 35-38

JOURNAL OFFICIEL, n° L 121 du 29 avril 1989

JOURNAL OFFICIEL, n° 11 du 13 janvier 2001

JURADO C, MENENDEZ M, REPETTO M, KINTZ P, CIRIMELE V, MANGIN P. Hair testing for cannabis in Spain and France : is there a difference in consumption ? *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 111-115

JUST WW, WIECHMANN M. Proceedings : detection of tetrahydrocannabinol in saliva of man and studies on its metabolism in the monkey. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974, **282** : 43

KANTER SL, HOLLISTER LE, MOORE F, GREEN DE. Marihuana metabolites in urine of man. IV. Extraction procedures using diethyl ether. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1974, **9** : 205-213

KANTER SL, HOLLISTER LE, MUSUMECI M. Marihuana metabolites in urine of man. Identification of marihuana use by detection of delta-9-tetrahydrocannabinol-11-oic acid using thin layer chromatography. *J Chromatogr* 1982, **234** : 201-208

KELLY P, JONES RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol* 1992, **16** : 228-235

KEMP PM, ABUKHALAF IK, MANNO JE, MANNO BR, ALFORD DD et coll. Cannabinoids in humans. II. The influence of three methods of hydrolysis on the concentration of THC and two metabolites in urine. *J Anal Toxicol* 1995, **19** : 292-298

KILLANDER J, DE LA TORRE R, SEGURA J, DE ZEEUW R, WILLIAMS J. Recommandations for the reliable detection of illicit drugs in urine, with special attention to the workplace in tne European Union. *Scand J Clin Lab Invest* 1997, **57** : 97-104

KINTZ P, CIRIMELE V, PEPIN G, MARQUET P, DEVEAUX M, MURA P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. *Toxicorama* 1996, **8** : 29-33

KINTZ P. Drug testing in hair. *In* : KINTZ P, ed. Boca Raton : CRC Press, 1996

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

KINTZ P. Matrices alternatives et toxicologie médicolégale. *In* : Toxicologie et pharmacologie médicolégales. Kintz P., ed. Paris, Elsevier, 1998 : 685-710

KINTZ P, SAMYN N, VERSTRAETE A. Les prélèvements biologiques et techniques analytiques. *In* : MURA P, ED. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Paris, Elsevier, 1999 : 143-169

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

KLEIN J, KARASKOV T, KOREN G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse - the Canadian experience. *Forensic Sci Int* 2000, **107** : 281-288

KUNSMAN G, LEVINE B, SMITH M. Vitamine B2 interference with TDx drugs of abuse assays. *J Forensic Sci* 1998, **43** : 1225-1227

LANGEN MCJ, DE BIJL GA, EGBERTS CG. Automated extraction of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid from urine samples using the Aspec XL solid-phase extraction system. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 433-437

LAW B, MASON PA, MOFFAT AC et coll. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984, **36** : 289-294

LEHMANN T, SAGER F, BRENNEISEN R. Excretion of cannabinoids in urine after ingestion of cannabis seed oil. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 373-375

LEMBERGER L, AXELROD J, KOPIN IJ. Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinols in naive subjects and chronic marihuana users. *Ann N Y Acad Sci* 1971, **191** : 142-154

LITTLE BB, VANBEVEREN TT. Placental transfer of selected substances of abuse. *Semin Perinatol* 1996, **20** : 147-153

MARQUET P, LOTFI H, DEBORD J, MERLE L, LACH[00B6]TRE G. Dosage des drogues illicites dans la salive : revue de la littérature. *Toxicorama* 1996, **8** : 5-14

MASEDA C, HAMA K, FUKUI Y, MATSUBARA K, TAKAHASHI S, AKANE A. Detection of delta-9 THC in saliva by capillary GC/ECD after marihuana smoking. *Forensic Sci Int* 1986, **32** : 259-266

MEATHERALL RC, WARREN RJ. High urinary cannabinoids from a hashish body packer. *J Anal Toxicol* 1993, **17** : 439-440

MOELLER MR, STEINMEYER S, KRAEMER T. Determination of drugs of abuse in blood. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 91-109

MOORE C, NEGRUSZ A, LEWIS D. Determination of drugs of abuse in meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 137-146

MURA P, KINTZ P, PAPET Y, RUESCH G, PIRIOU A. Evaluation of six rapid tests for screening of cannabis in sweat, saliva and tears. *Acta Clin Belg Suppl* 1999, **1** : 35-38

MURA P, PERRIN M, CHABRILLAT M, GIRARD J, DUMESTRE-TOULET V, PEPIN G. L'évolution des teneurs en THC dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annales de Toxicologie Analytique* 2001, **13**, sous presse.

NAHAS G, LEGER C, TOCQUE B, HOELLINGER H. The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to the brain and testis. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 208S-214S

NAKAHARA Y. Hair analysis for abused and therapeutic drugs. *J Chromatogr B* 1999, **733** : 161-180

OHLSSON A, LINDGREN JE, ANDERSON S, AGURELL S, GILLEPSIE H, HOLLISTER LE. Single-dose kinetics of deuterium-labeled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986, **13** : 77-83

PARIS M, TRAN N. The existence of « Nederwiet », a new fact in the history of cannabis. *Ann Pharm Fr* 1998, **56** : 264-267

PEACE MR, TARNAI LD, POKLIS A. Performance evaluation of four on-site drug-testing devices for detection of drugs of abuse in urine. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 589-594

PELISSIER AL, LEONETTI G, VILLANI P, CIANFARANI F, BOTTA A. Cannabis : toxicokinetic focus and methodology of urinary screening. *Therapie* 1997, **52** : 213-218

QUINTELA O, BERMEJO AM, TABERNERO MJ, STRANO-ROSSI S, CHIAROTTI M, LUCAS AC. Evaluation of cocaine, amphetamines and cannabis use in university students through hair analysis : preliminary results. *Forensic Sci Int* 2000, **107** : 273-279

ROSS SA, MEHMEDIC Z, MURPHY TP, ELSOHLY MA. GC-MS analysis of the total delta-9 THC content of both drug- and fiber-type cannabis seeds. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 715-717

SACHS H, KINTZ P. Testing for drugs in hair. Critical review of chromatographic procedures since 1992. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 147-161

SAMPERIZ S, MILLET V, ARDITTI J, LACROZE V, MASSET D, et coll. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples (urine, meconium, hair). *Arch Pediatr* 1996, **3** : 440-444

SAMYN N, VAN HAEREN C. On-site testing of saliva and sweat with Drugwipe and determination of concentrations of drugs of abuse in saliva, plasma and urine of suspected users. *Int J Legal Med* 2000, **113** : 150-154

SCHOU J, PROCKOP LD, DAHLSTROM G, ROHDE C. Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977, **41** : 33-38

SEGURA J, VENTURA R, JURADO C. Derivatization procedures for gas chromatographic-mass spectrometric determination of xenobiotics in biological samples, with special attention to drugs of abuse and doping agents. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 61-90

SMITH-KIELLAND A, SKUTERUD B, MORLAND J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999, **23** : 323-332

SPARACINO CM, HYLDBURG PA, HUGHES TJ. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *Nida Res Monogr* 1990, **99** : 121-140

STAUB C. Chromatographic procedures for determination of cannabinoids in biological samples, with special attention to blood and alternative matrices like hair, saliva, sweat and meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999, **733** : 119-126

STEINAGLE GC, UPFAL M. Concentration of marijuana metabolites in the urine after ingestion of hemp seed tea. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 510-513

STILLMAN R, GALANTER M, LEMBERGER L, et coll. Tetrahydrocannabinol (THC) : metabolism and subjective effects. *Life Sci* 1976, **19** : 569-576

STRANO-ROSSI S, CHIAROTTI M. Solid-phase microextraction for cannabinoids analysis in hair and its possible application to other drugs. *J Anal Toxicol* 1999, **23** : 7-10

STRUEMPLER RE, NELSON G, URRY FM. A positive cannabinoids workplace drug test following the ingestion of commercially available hemp seed oil. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 283-285

TSAI S, ELSOHLY M, DUBROVSKY T, TWAROWSKA B, TOWT J, SALAMONE S. Determination of five abused drugs in nitrite-adulterated urine by immunoassays and gas chromatography mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 474-480

UHL M. Determination of drugs in hair using GC/MS/MS. *Forensic Sci Int* 1997, **84** : 281-294

WAYNE H, WENDY S. The THC content of cannabis in Australia : evidence and implications. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2000, **24** : 503-508

WALL ME, BRINE DR, PEREZ REYES M. The metabolism of Delta9 tetrahydrocannabinol, 11 hydroxy-Delta9 THC and 8beta hydroxy Delta9 THC in man. 1973, **33** : 258

WALL ME, SADLER BM, BRINE D, TAYLOR H, PEREZ-REYES M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983, **34** : 352-363

WELLER JP, WOLF M, SZIDAT S. Enhanced selectivity in the determination of delta9-tetrahydrocannabinol and two major metabolites in serum using ion-trap GC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 359-364

WENNIG R. Threshold values in toxicology. Useful or not ? *Forensic Sci Int* 2000, **113** : 323-330

WILKINS D, HAUGHEY H, CONE E, HUESTIS M, FOLTZ R, ROLLINS D. Quantitative analysis of THC, 11-OH-THC, and THC-COOH in human air by negative ion chemical ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1995, **19** : 483-491

WILSON JF, SMITH BL. Evaluation of detection techniques and laboratory proficiency in testing for drugs of abuse in urine : an external quality assessment scheme using clinically realistic urine samples. Steering Committee for the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Drugs of Abuse in Urine. *Ann Clin Biochem* 1999, **36** : 592-600

WINGERT WE. Lowering cutoffs for initial and confirmation testing for cocaine and marijuana : large-scale study of effects on the rates of drug-positive results. *Clin Chem* 1997, **43** : 100-103

8

Consommation de cannabis et circulation routière

Depuis les travaux du Livre blanc en France sur le thème de la relation entre drogues et sécurité routière (Lagier, 1996), les connaissances tant en France qu'en Europe se sont considérablement étoffées, avec une formidable accélération ces dernières années, sous l'égide du groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite de stupéfiants (Groupe Pompidou) et sous l'impulsion de la commission « Drogues et conduite automobile » de la Société française de toxicologie analytique (SFTA).

Le séminaire organisé au printemps 1999 par le Groupe Pompidou pour faire le point des connaissances sur les drogues dans la circulation routière en Europe (Groupe Pompidou, Anonyme, 1999), s'est largement appuyé sur le réseau européen d'experts de l'ICADTS (*International committee on alcohol, drugs and traffic safety*), association internationale qui rassemble plusieurs centaines de chercheurs, et contribue depuis maintenant cinquante ans à la diffusion des connaissances dans le champ de l'alcool et des drogues en rapport avec la sécurité routière.

Bon nombre de travaux menés principalement aux États-Unis et en Australie, certains dès les années soixante-dix, ont fait l'objet de synthèses partielles ; en ce qui concerne le cannabis, on peut citer celles de Moskowitz (1985), de Smiley (1998), de Bates et Blakely (1999) et de Ward et Dye (1999). Les recherches récentes, celles de Robbe (1998), Sexton et coll. (2000) et Longo et coll. (2000a et b), ainsi que plusieurs études menées en France viennent compléter l'ensemble des résultats déjà disponibles.

À travers ces travaux qui tentent de cerner la nature et l'ampleur réelles du problème que pose l'usage des drogues, et en particulier l'usage du cannabis lors de la conduite, on dispose de résultats de deux approches complémentaires : l'expérimentation et l'épidémiologie. Ces deux démarches méthodologiques sont du reste associées selon une ligne générale de recherche qui tend à se calquer sur le « modèle alcool », y compris dans la mise en œuvre de modalités préventives sur route. Pourtant, concernant les effets du cannabis sur les performances de conduite, certaines données incitent à se démarquer du modèle alcool. Dans le cas de l'alcool, les seuils légaux d'imprégnation ont été fixés sur la base de solides études épidémiologiques et l'action préventive a

été facilitée par les propriétés de l'alcool, qui permettent de mesurer les niveaux d'alcool dans l'air expiré, le rapport de concentration air/sang étant relativement constant. Des raisons d'ordre pharmacologique rendent difficile de suivre les mêmes options avec le cannabis. Par ailleurs, la question de l'altération de la conduite provoquée par l'usage du cannabis n'offre pas, comme dans le cas de l'alcool, de conclusions univoques. Les études de laboratoire ont toujours montré une altération de la performance survenant dès des doses basses qui devient importante et persistante à des doses plus élevées : poursuite ou contrôle de trajectoire, attention partagée et vigilance sont particulièrement vulnérables aux effets du cannabis. Ces effets pourtant ne sont pas toujours ceux observés en situation réelle (Robbe, 1994). Les réponses tirées des études épidémiologiques sont alors d'une grande importance dans le débat sur le danger routier affectant l'usager de cannabis. Mais là de réelles difficultés liées à l'outil d'observation apparaissent. Le mouvement actuel de l'action réglementaire sur la route en Europe, qui pousse à plus de précision sur les usages du cannabis et leurs effets (consommations et doses, mélanges) renforce l'importance mutuelle de ces deux approches dans la connaissance de l'insécurité routière actuelle ou potentielle.

Détection et prévalence de cannabis au sein de populations de conducteurs

Lors d'investigations auprès de conducteurs, que ces derniers soient ou non impliqués dans les accidents, les cannabinoïdes apparaissent régulièrement au premier rang des drogues illicites détectées. Les taux de présence du cannabis dépendent des populations d'enquête. Leurs estimations sont largement tributaires du mode de sélection des échantillons faisant l'objet des tests et de l'utilisation des moyens de détection du cannabis.

Si les États-Unis se distinguent incontestablement par l'antériorité des études avec une importante activité de publication dès les années soixante-dix, se poursuivant durant les années quatre-vingt, l'Europe a largement comblé son retard au cours des années quatre-vingt-dix. Les résultats concernant la prévalence s'appuient sur les revues déjà effectuées par des chercheurs confirmés (Bates et Blakely, 1999 ; De Gier, 2000) et sur les recherches nouvellement publiées (1998-2001).

Détection de cannabis et signification

Le métabolisme du cannabis est complexe et la possibilité d'en déceler la présence en dépend. Rappelons que l'agent psychoactif majeur est le Δ^9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9-THC) qui est rapidement métabolisé en 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-Δ^9-THC), également psychoactif. Les niveaux dans le sang du THC comme du 11-OH-Δ^9-THC décroissent

rapidement. Le 11-OH-Δ^9-THC n'est présent dans le sang que très transitoirement et à de faibles concentrations (sauf dans le cas de cannabis ingéré) ; il est de ce fait rarement mentionné dans la recherche en sécurité routière. Le 11-OH-Δ^9-THC est ensuite oxydé en 11-nor-9-carboxy-Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC-COOH), le principal métabolite trouvé dans l'urine et qui, lui, n'est pas psychoactif.

Les niveaux auxquels le Δ^9-THC ou ses métabolites sont présents dans les fluides du corps ainsi que la durée des effets dépendent de la dose consommée, du mode de consommation et de l'expérience de l'usager. Le Δ^9-THC est plus rapidement absorbé quand il est fumé, mode de consommation le plus courant, et les effets psychoactifs sont immédiats (quelques minutes). La durée des effets physiologiques et émotionnels et le changement des facultés perceptives sont rarement de plus de 2 à 3 heures après la consommation d'une cigarette ; certains effets subjectifs peuvent durer jusqu'à 12 heures (Huestis et coll., 1992). Robbe (1998), qui a étudié l'influence du cannabis sur des tâches de conduite effectuées en situation réelle, indique que les effets du Δ^9-THC sont liés à la dose (100, 200 ou 300 µg/kg) et peuvent persister durant 2,5 heures après le dosage ; mais, selon Robbe, la corrélation entre les concentrations de cannabis dans le plasma et la performance de conduite se révèle nulle, en partie en raison de la cinétique particulière du Δ^9-THC (le Δ^9-THC atteint le cerveau rapidement et y reste bien après que les concentrations dans le sang sont proches de zéro). Ceci rejoint les conclusions de Barnett et coll. (1985) plus de dix ans auparavant, qui constatait que, bien que le niveau de performance de certaines tâches psychomotrices soit lié à la concentration de Δ^9-THC dans le plasma, aucune relation entre les niveaux du Δ^9-THC ou de ses métabolites dans le sang et la performance de conduite n'était démontrée.

Les cannabinoïdes sont généralement détectés dans le sang ou dans les urines. Les niveaux de concentration de Δ^9-THC dans le sang augmentent rapidement pour atteindre un pic au bout de 9 minutes, après la période d'administration de cannabis (Huestis et coll., 1992). Le Δ^9-THC a déjà chuté d'un tiers de sa valeur maximum 10 minutes après la fin de la cigarette, il atteint 5 % à 10 % de la valeur initiale au bout d'une heure (d'après Ward et Dye, 1999) et atteint des valeurs proches des limites de détection 2 heures après (Moskowitz, 1985). Le Δ^9-THC-COOH est décelable dans le sang dans les minutes qui suivent la consommation et dans l'urine dans les 30 minutes. Il peut rester présent dans le sang plusieurs heures après la consommation de cannabis et dans l'urine plusieurs jours, bien après que les effets psychoactifs ont disparu. De hauts niveaux de concentration dans l'urine suggèrent une consommation récente ; cependant la présence du Δ^9-THC-COOH dans l'urine durant plusieurs jours, aussi bien chez les sujets naïfs que chez les sujets expérimentés, rend imprécise la détermination de l'instant de consommation.

D'après la revue de Ward et Dye (1999), des niveaux de Δ^9-THC dans le plasma de 10-15 ng/l suggèrent une consommation récente sans que l'on sache exactement à quand elle remonte ; une mesure plus précise serait le rapport

Δ^9-THC/Δ^9-THC-COOH, qui indiquerait pour des concentrations similaires une utilisation dans les 20 à 40 minutes précédant le prélèvement, et donc une forte probabilité d'intoxication. Si les niveaux de Δ^9-THC-COOH sont supérieurs à ceux du Δ^9-THC, il est probable que la consommation remonte à plus de 30 minutes, mais seulement pour des consommateurs naïfs. Par ailleurs, des valeurs de Δ^9-THC-COOH supérieures à 40 µg/l indiqueraient une consommation chronique ; ces niveaux de base des consommateurs réguliers rendent quasiment impossible l'estimation du moment de la consommation.

Les cannabinoïdes peuvent être aussi recherchés dans des milieux dits « alternatifs » (voir Kintz et coll., dans Mura, 1999). Les progrès de l'analyse toxicologique permettent de proposer une grande variété de dispositifs de dépistage, que le projet Rosita (*Roadside testing assessment*, projet européen coordonné par Verstraete) a eu pour mission d'inventorier et d'évaluer. La salive apparaît d'ores et déjà comme un milieu plus favorable que la sueur en raison du bon rapport de Δ^9-THC salive/sang, mais seule une détection qualitative y semble possible du fait des faibles concentrations.

Que la recherche s'effectue dans sang, la sueur, la salive ou les urines, la collecte, la manipulation et le transport des échantillons, ainsi que les dosages toxicologiques utilisés soulèvent des difficultés : par exemple, dans l'étude allemande de Krüger et coll. (1995) un tiers des échantillons de salive étaient secs avant analyse ; s'agissant de l'urine, le taux de refus ou d'impossibilité est important (Dussault et coll., 2000 ; Kintz et coll., 2000).

Sur le plan médico-légal, les experts judiciaires s'accordent à reconnaître le sang comme le milieu de choix pour caractériser une éventuelle conduite automobile sous l'influence d'une substance psychoactive, bien qu'à ce jour il soit admis qu'il est difficile de fixer un seuil définitif de concentration au-delà duquel la vigilance est modifiée (Kintz et coll., 2000). Néanmoins, le prélèvement urinaire conserve son intérêt dans un but épidémiologique. Car, si la mise en évidence de marqueurs dans les urines ne signifie en rien que le conducteur roulait sous l'influence du cannabis, inversement une valeur du Δ^9-THC proche de zéro ne signifie pas que l'effet du produit ait disparu (Moskowitz, 1985 ; Robbe, 1998). La performance de conduite peut être déficitaire alors que les concentrations sont près de la limite de détection.

Ainsi, au regard de la cinétique du cannabis, au plan non plus médico-légal, mais au plan d'une connaissance épidémiologique des populations conduisant sous influence, les deux milieux de détection conservent leur intérêt. Les valeurs respectives des concentrations de Δ^9-THC et de Δ^9-THC-COOH dans le sang ou les urines, lorsqu'elles sont mesurées, peuvent apporter une information sur le statut de l'intoxication (proximité de la consommation, usage chronique…).

Dans la pratique, on considère généralement que la présence du 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 remonter à plusieurs jours, voire plusieurs semaines, sans lien avec d'éventuels effets sur le comportement de conduite.

Prévalence chez les conducteurs accidentés

Lors des enquêtes sur les sujets accidentés, ces derniers sont soumis à un prélèvement de sang ou d'urine (parfois les deux) et le cannabis est détecté par recherche et dosage du Δ^9-THC dans le sang ou du Δ^9-THC-COOH dans le sang ou dans l'urine ; le 11-OH-Δ^9-THC est recherché exceptionnellement (Gerostomoulos et Drummer, 1993). Le processus d'analyse toxicologique, différent d'une étude à l'autre, peut comprendre deux étapes, le dépistage et sa confirmation, ou alors se réduire au simple dépistage ou directement à l'analyse de confirmation. Les méthodologies utilisées combinent différemment le choix des milieux de dépistage ou de confirmation et les substances recherchées (Δ^9-THC ou Δ^9-THC-COOH) ; elles emploient des techniques de dosage aux sensibilités (un test est sensible lorsqu'il y a peu de faux négatifs) et spécificités (un test est spécifique lorsqu'il y a peu de faux positifs) différentes. 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.

Plusieurs biais peuvent par ailleurs affecter la représentativité des échantillons recueillis. En cas d'accident, un alcootest positif suffit généralement pour engager les poursuites ; c'est pourquoi il n'est souvent pas procédé en plus à un test de dépistage de drogue, beaucoup plus onéreux et, en cas de résultat positif, difficile à interpréter. La part des drogues dans les accidents est de ce fait mal estimée. En ce qui concerne les accidents mortels, les données sont souvent incomplètes dans la mesure ou les tests destinés à déceler la présence de drogues ne sont pas effectués en temps voulu (ou ne le sont pas du tout) sur les conducteurs victimes d'accidents mortels. Seul un prélèvement systématique parmi les accidentés peut prévenir de tels biais.

Les chiffres de prévalence issus des enquêtes sur les conducteurs accidentés sont à interpréter au regard des choix et des précautions méthodologiques adoptés qui diffèrent d'une enquête à l'autre.

En Europe

Le bilan effectué par le Groupe Pompidou (Anonyme, 1999) n'inclut que les études publiées au cours des années quatre-vingt-dix, mais peu d'études avaient été publiées en Europe avant cette date. De vastes échantillons de conducteurs impliqués dans des accidents ont été soumis à un contrôle de drogues en Italie au cours des années quatre-vingt, puis en Belgique et Angleterre à la fin des années quatre-vingt-dix. En France, l'étude de plus grande ampleur (Schermann, 1992 *in* Lagier, 1996) remonte au début des années

quatre-vingt-dix ; plus récemment, plusieurs études (sur des échantillons de petite taille) mettent en avant la prévalence du cannabis dans les accidents (Pépin et coll., 1999 ; Mura et coll., 1999, 2001 ; et Kintz et coll., 2000) à des niveaux supérieurs à ceux trouvés par Schermann.

Le tableau 8.I rassemble les données de prévalence de cannabis au sein de populations de conducteurs accidentés dans les différents pays d'Europe. On a retenu les études de meilleure qualité (informative ou innovante) décrites par De Gier (1999) et on y a ajouté les études françaises peu présentes dans le bilan. Les éléments de méthode propres à chaque étude sont rappelés sur ce tableau : type de population analysée, taille de l'échantillon et méthode de détection du cannabis.

La possibilité de comparer les pays entre eux reste limitée : ces comparaisons n'auraient de sens que si l'on utilisait des méthodes de collecte normalisées, ce qui n'est pas le cas (voir méthodes de détection dans le tableau 8.I). Plusieurs facteurs politiques, juridiques, et économiques conditionnent les possibilités d'analyse des chercheurs dans les différents pays et conduisent à des méthodes différentes en matière de sélection d'échantillons et de collecte de données (Groupe Pompidou, Anonyme, 1999). La comparaison d'une étude à l'autre dans un même pays est également difficile, dans la mesure où la sélection et la représentativité des échantillons, le milieu de détection du cannabis et la méthode d'analyse toxicologique peuvent différer.

Au sein d'échantillons relativement représentatifs de conducteurs impliqués dans les accidents en Europe (Ferrara, 1990 ; Schermann, 1992 ; Meulemans et coll., 1997 ; Marquet et coll., 1998 ; Tunbridge et coll., 2000 ; Mura et coll., 2001), les proportions estimées de cas positifs au cannabis varient entre 5 % et 16 % : de 4 % à 6 % en Belgique et Italie, de 10 % à 12 % en Angleterre, et de 6 % à 14 % en France. Les fourchettes de variation reflètent à la fois un phénomène réel et les choix de méthodes.

En France

Les études françaises reflètent bien la diversité des approches et n'échappent donc pas à la difficile comparaison des résultats. La caractérisation de la présence du cannabis dans le sang (sang total, sérum, plasma et type de molécule : Δ^9-THC, Δ^9-THC-COOH, voire 11-OH Δ^9-THC) n'est pas toujours nettement spécifiée par les auteurs.

Dans l'étude de Schermann (1992), réalisée sur un échantillon représentatif d'environ 2 500 conducteurs, de 6 % à 7 % des dosages sanguins s'étaient révélés positifs aux dérivés du cannabis, 4,4 % ayant un taux positif au cannabis seul et 1,2 % ayant un taux positif au cannabis et une alcoolémie illégale. Certains toxicologues émettent aujourd'hui des réserves sur les résultats en raison des méthodes de détection du Δ^9-THC employées dans cette étude (Pépin et coll., 1999). Toutefois, selon Schermann, la méthode était appropriée par rapport à la technologie de l'époque et la nature massive de l'enquête, même si, dans le cadre d'un protocole à vocation judiciaire et

Tableau 8.I : Détection et prévalence du cannabis en Europe chez les conducteurs impliqués dans les accidents, données du Groupe Pompidou (Anonyme, 1999)

Pays Référence	Population	Méthode de détection	Échantillon (N)	Prévalence cannabis (%)
Belgique(1995-1996) Meulemans et coll., 1997 Charlier et coll., 1998	Impliqués dans les accidents corporels (2 roues et voitures)	Dépistage : urine FPIA Confirmation : urine CG/SM (et comparaison urine /sang)	1 879 (sur 2 143)	6 (urine) 3,6 (sang)
Espagne (1994-1996) Alvarez et coll., 1997	Conducteurs tués dans les accidents et soupçonnés sous influence	Dépistage : immuno-essai sang Confirmation : CG/SM sang	979	1,5 peu fiable
Italie, (1978-1988) Ferrara, 1990	Conducteurs blessés Contrôle vendredi soir	Dépistage : EMIT urine	4 350 500	5,5
Norvège, (1993) Christophersen, 1995	Blessés dans les accidents non mortels	Dépistage : immuno-essai sang Confirmation : CG/SM sang	394	7,5
Royaume-Uni, (1996-1999) Tunbridge et coll., 2000	Victimes d'accidents mortels (dont 516 conducteurs)	Dépistage : immuno-essai urine Confirmation : CG/SM sang	1 138 516	12 10
France (1989-1990) Schermann, 1992	Conducteurs accidentés hospitalisés	Dépistage : immuno-essai plasma Pas de confirmation	2 471	6,3
France Pélissier et coll., 1996	Conducteurs blessés de 18 à 35 ans (et groupe de contrôle : patients)	Dépistage : FPIA urine Confirmation : CG/SM urine	60 (296)	10 (12)
France Marquet et coll., 1998	Conducteurs blessés de 18 à 35 ans (et groupe de contrôle : patients)	Dépistage : FPIA urine Confirmation : CG/SM urine	296 (278)	13,8 (7,6)
France (1998) Pépin et coll., 1999	Impliqués dans un accident corporel grave ou mortel	Pas de dépistage Confirmation : CG /SM sang	94 164	34 * 16
France Mura et coll., 1999	Impliqués dans un accident corporel grave ou mortel	Pas de dépistage Confirmation : CG /SM sang	169	26 *
France Mura et coll., 2001	Impliqués dans un accident corporel (et groupe témoin : patients)	Sans dépistage Confirmation : CG /SM sang	420 (381)	11,2 (10,8)
France Kintz et coll., 2000 (Projet Rosita)	Impliqués dans les accidents corporels	Dépistage : FPIA urine Confirmation : CG/SM urine et sang, Tests salive et sueur	198	13,6 (urine) 9,6 (sang)

FPIA : *Fluorescence polarization immuno assay*, CG/SM : Chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse ; EMIT : *Enzyme multiplied immunoassay technique* ; * Échantillon : réquisitions à la demande du procureur ; THC : Δ^9-THC

réglementaire, cela peut paraître insuffisant. Les études suivantes portent sur des échantillons beaucoup plus restreints, de 100 à 400 conducteurs.

Les études de Pélissier et coll. (1996) et Marquet et coll. (1998) portent sur des conducteurs blessés plutôt jeunes, et utilisent l'urine comme milieu de dépistage et de confirmation. Pélissier et coll. insistent sur les avantages et les difficultés liés au choix de l'urine comme milieu biologique et tentent de poser

les bases d'un dépistage rapide sensible et spécifique applicable à des populations étendues. À leur suite, Marquet et coll. mettent en évidence la forte prévalence de cannabinoïdes (traces de Δ^9-THC-COOH au seuil de 50 ng/l) chez les conducteurs (13,8 %), avec deux fois plus d'usagers de cannabis chez les hommes (16 %) que chez les femmes (8,3 %) ; la différence apparente dans la comparaison cas-témoins (13,8 % parmi les conducteurs et 7,6 % parmi les patients témoins) s'avère non significative après redressement en fonction de l'âge et du sexe, sauf chez les femmes qui présentent relativement plus souvent des traces de cannabis.

L'étude de Mura et coll. (1999) est dévolue à la recherche et au dosage de stupéfiants sur des échantillons sanguins de conducteurs impliqués dans un accident grave ou mortel, dont le comportement dangereux inexpliqué laissait présumer qu'ils conduisaient sous l'effet de drogues ; les dosages sont effectués à la demande d'officiers de police judiciaire : la fréquence de cannabis (présence de Δ^9-THC et/ou de Δ^9-THC-COOH) est de 26 %. Dans un peu plus de 50 % des cas le cannabis était associé à la consommation d'alcool (on note que la recherche de stupéfiants n'était pas demandée lorsque l'alcool était jugé responsable de l'accident). Le cannabis s'avère particulièrement présent chez les jeunes conducteurs : de 35 % à 43 % chez les moins de 30 ans, soit largement chez plus d'un conducteur sur trois, avec une prévalence un peu plus forte chez les moins de 20 ans (43 %), tandis qu'au-delà de 35 ans la prévalence tombe à 3 %.

L'étude postérieure de Mura et coll. (2001) porte sur un échantillon de 420 conducteurs accidentés, *a priori* représentatif, auquel est associé un échantillon de 380 patients témoins. Les prévalences de cannabis (présence de Δ^9-THC et/ou Δ^9-THC-COOH) sont globalement proches chez les accidentés et les témoins, respectivement 11,2 % et 10,8 % ; ce constat demeure si l'on ne considère que les cas considérés comme positifs au Δ^9-THC (respectivement 6,9 % et 5,8 %). En revanche, des différences significatives apparaissent lorsque l'on prend l'âge en compte : dans la tranche 18-20 ans le Δ^9-THC est retrouvé chez 18,6 % des conducteurs et 8 % des sujets témoins. Dans environ la moitié des cas, le Δ^9-THC est présent seul.

Kintz et coll. (2000), impliqués dans le projet européen Rosita, ont mis en place une étude analytique permettant d'évaluer l'intérêt comparé de quatre milieux biologiques, le sang, l'urine, la salive et la sueur dans la détection de substances psychoactives « au bord de la route ». Après l'alcool (13,6 % des cas), le cannabis est le produit le plus souvent consommé par les conducteurs accidentés (9,6 % des cas, par détection dans le sang), les concentrations de Δ^9-THC variant entre 0,4 ng/l et 5,4 ng/l. Le métabolite urinaire est trouvé plus souvent dans les urines (13,6 %) que le Δ^9-THC dans le sang (9,6 %), confirmant le constat de l'étude belge (6 % urine *vs* 3,6 % sang). Kintz et coll. (2000) remarquent que l'incidence du cannabis mesuré par prélèvement sanguin (9,6 %) se révèle proche de l'incidence de l'alcool illégal (> 0,5g/l) sur le même échantillon (10,6 %). Les prélèvements sanguins, selon Kintz

sont toujours disponibles alors que, même à l'hôpital, le recueil des urines est difficile : dans 16 % des cas, celles-ci étaient manquantes. Les échantillons de salive et de sueur sont pratiquement toujours disponibles. Les analyses de salive et de sueur ont démontré la présence de la substance-mère Δ^9-THC dans ces deux milieux, alors que les métabolites n'y ont jamais été trouvés. Néanmoins, la caractérisation « au bord de la route » de l'usage de substances psychoactives à l'aide de milieux alternatifs doit attendre des outils adaptés à ces milieux.

L'ensemble de ces études menées sur des échantillons d'origines diverses mettent en évidence la présence de cannabis chez plus d'un conducteur accidenté sur dix. Les prévalences trouvées chez des patients témoins, dans deux de ces études sont du même ordre. La dernière étude de Mura et coll. (2001) indique cependant une différence significative chez les jeunes conducteurs (au-dessous de 30 ans), que n'avait pas mise en évidence l'étude de Marquet et coll. (1998) sur des échantillons de conducteurs de 18 à 35 ans.

Hors Europe

Une synthèse récente des études de prévalence réalisées aux États-Unis, au Canada et en Australie a été réalisée par Bates et Blakely (1999). Les résultats en sont rapportés sur le tableau 8.II.

Les pourcentages (alcool ou cannabis) figurant sur le tableau 8.II indiquent les taux de conducteurs positifs à la substance, quelle que soit la concentration de cette substance et la présence d'autres substances. Les études ne sont pas directement comparables dans la mesure où les seuils définissant l'usage d'alcool ne sont pas les mêmes, les méthodes testant la présence de Δ^9-THC ou de ses métabolites n'ont pas les mêmes sensibilité et spécificité, et où les délais entre accident et collecte des échantillons de sang varient d'une étude à l'autre.

Dans les enquêtes les plus récentes (dernière décennie), l'usage de cannabis, détecté par la présence de cannabinoïdes dans le sang, est mis en évidence chez un peu plus de 10 % des conducteurs blessés ou tués dans un accident et l'alcool l'est souvent aussi lorsque le cannabis est détecté (28 % à 63 % des sujets positifs au cannabis).

L'étude australienne de Longo et coll. (2000a) est intéressante à plusieurs égards : la taille de l'échantillon (2 500 conducteurs blessés), le caractère obligatoire en Australie du prélèvement sanguin qui garantit la représentativité de l'échantillon, la distinction dans les analyses entre le Δ^9-THC et le Δ^9-THC-COOH (y compris à différentes concentrations). La procédure de mesure utilisée par Longo et coll. est la suivante : dépistage de cannabinoïdes (Δ^9-THC et Δ^9-THC-COOH) par radio-immuno-essai sur des échantillons sanguins et élimination des résultats négatifs (c'est-à-dire ici inférieur au seuil de 40 ng/ml) ; confirmation par chromatographie gazeuse/spectromérie de masse avec une limite de détection de 0,5 ng/l. Les cannabinoïdes ont été détectés chez 10,8 % des conducteurs : 8 % positifs pour le Δ^9-THC-COOH

Tableau 8.II : Détection et prévalence du cannabis et/ou de l'alcool hors Europe (États-Unis, Australie, Canada) chez les conducteurs impliqués dans des accidents (d'après Bates et Blakely, 1999)

			Prévalence (%)		
Pays Référence	Population	Échantillon (N)	Alcool	Cannabis	Alcool si cannabis
Nouvelle Zélande (1979-1980) Bailey, 1987	Blessés	901	20	7	29
Canada (1982-1984) Cimbura et coll., 1990	Tués	1 169	57	11	84
Australie (1983-1984) McLean et coll., 1987	Blessés et tués	200	75	6	67
États-Unis (1985-1986) Soderstrom et coll., 1988	Blessés	393	35	32	51
États-Unis (1987-1988) Crouch et coll., 1993	Conducteurs de camions tués	168	13	13	20
Australie (1989-1990) Gerostamoulos et Drummer, 1993	Tués	193		11	11
États-Unis (1990-1991) Soderstrom et coll., 1995	Blessés		37	12	
Australie (1990-1993) Drummer, 1994	Tués	1 045	36	11	59
États-Unis (1992-1993) Logan et Schwilke, 1996	Tués	347	48	11	63
Australie, 1995-1996 Hunter et coll., 1998 ou Longo et coll., 2000a	Blessés (accidents non mortels)	2 500	12	11	28

seul et 2,8 % pour la présence de Δ^9-THC-COOH et de Δ^9-THC. Les auteurs insistent sur le plus faible pourcentage de sujets Δ^9-THC positifs (2,8 % *vs* 8,0 %) comparable aux valeurs trouvées dans les autres études où les auteurs distinguent entre Δ^9-THC et Δ^9-THC-COOH (Perl et coll., 1990 ; Starmer et coll., 1992, cités par Longo et coll., 2000a). L'alcoolémie était positive pour 12,4 % des conducteurs et supérieure à 0,5 g/l pour 10,4 % d'entre eux. L'association cannabis-alcool (28 % des positifs au cannabis conduisaient avec une alcoolémie positive) était la plus fréquente des combinaisons cannabis-autres drogues, avec des niveaux élevés d'alcoolémie. Pour tenir compte du fait que le Δ^9-THC-COOH n'est pas pharmacologiquement actif, Longo et coll. ont effectué des analyses plus fines selon l'âge, le sexe, le type de véhicule, ainsi que des analyses de responsabilité (décrites plus bas) sur les 70 conducteurs seulement positifs au Δ^9-THC. Comparativement au groupe sans substances psychoactives, les Δ^9-THC positifs sont plutôt des hommes et plutôt jeunes ; le Δ^9-THC seul est plus présent chez les deux roues ; le Δ^9-THC seul ou combiné à l'alcool est plus présent chez les automobilistes accidentés sans autre véhicule en cause.

Si l'étude de Longo et coll. (2000a et b) présente de nombreux avantages sur les études antérieures il faut en noter certaines limites : la procédure toxicologique employée (radio-immuno-essai sur des échantillons sanguins) est parfois critiquée en raison principalement d'importants délais entre l'accident et la prise de sang : le délai dans l'étude était en moyenne de 2,7 heures.

Prévalence hors d'un contexte accidentel

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 enquêtes mettant en œuvre, à grande échelle, les méthodes alternatives de collecte d'urine ou de salive à partir de sites routiers font figure d'enquêtes pilotes (Allemagne, Pays-Bas, Québec). Leurs résultats sont incertains en raison de l'importance du taux de refus ou des données manquantes.

Les variations de prévalence sur route, sans doute attribuables aux différents usages du cannabis dans les pays, sont aussi en partie attribuables aux options différentes de sondage des conducteurs dans la circulation et de procédure de détection du cannabis. Le tableau 8.III récapitule les caractéristiques des enquêtes disponibles.

Tableau 8.III : Détection et prévalence du cannabis en Europe et au Québec hors de tout contexte accidentel (données Groupe Pompidou, Anonyme, 1999 ; Dussault et coll., 2000 ; Seymour et Oliver, 1999)

Pays Référence	Population	Méthode de détection	Échantillon (N)	Prévalence (%)
Hors présomption de conduite sous influence de substances psychoactives				
Allemagne (1992-1994) Krüger et coll., 1995	Ensemble des conducteurs	Dépistage : FPIA salive Confirmation : CG/SM salive	2 234 (sur 3 027)	0,6
Pays -Bas (1997) Mathtijssen, 1998	Conducteurs les nuits de week-end	Dépistage : test salive, sueur et urine simultanément	293 (sur 402)	5
Italie (1994-1995) Zancaner et coll., 1995	Conducteurs les nuits de week-end	Dépistage clinique Vérification clinique et toxicologique (sang, urine)	1 237	1,5
Canada (1999) Dussault et coll., 2000	Conducteurs sur route (enquête représentative)	Urine Salive Air expiré (alcool)	2 281 2 260 5 281	5 en cours (> 0,8) 0,8 ; (> 0,1) 3,75
Avec présomption de conduite sous influence de substances psychoactives				
Norvège Skurtveit et coll., 1996	Conducteurs	Dépistage : immuno-essai sang Confirmation : CG/ SM sang	2 529	26
Danemark Worm et Steentoft, 1996	Conducteurs	Dépistage : RIA sang Confirmation : CG/ SM sang	317 221	10 17
Royaume-Uni, Écosse (1995-1998) Seymour et Oliver, 1999	Conducteurs	Dépistage : immuno-essai sang Confirmation : CG/ SM sang	640	26

Les contrôles effectués à partir de sites routiers ne sont pas toujours représentatifs ; ils se font souvent les nuits de week-end (Mathijssen, 1998 ; Zancaner, 1995). Krüger et coll. (1995), dans l'enquête sur route de 1992-1994, à partir d'échantillons de salive prélevés auprès de milliers d'automobilistes pris au hasard dans le flot de circulation, détectent le cannabis dans 0,6 % des cas. Comme un tiers des tests de salive étaient improductifs, un redressement des résultats a été effectué utilisant les vérifications sanguines, ce qui a donné comme nouvelle estimation 1,8 %. Ce serait encore une sous-estimation, le seuil de détection utilisé dans cette étude (20 ng/l) étant plus élevé que les seuils généralement utilisés (d'après Ward et Dye, 1999).

Dussault et coll. (2000), qui ont initié une véritable étude épidémiologique, la plus ambitieuse jusque-là, ont effectué un sondage à vocation représentative des conducteurs en circulation. Environ 70 % des conducteurs ayant refusé le prélèvement urinaire (plus d'un sur deux) ont accepté de fournir un échantillon de salive. Au total, 18 % des données restent manquantes. Seuls ont été publiés les résultats de la détection à partir de l'urine.

Dans l'ensemble, ces enquêtes sur route hors accident et hors présomption de conduite sous influence de substances psychoactives indiquent que 1 % à 5 % des conducteurs conduisent après avoir consommé du cannabis (tableau 8.III) ; ces proportions apparaîtraient inférieures à celles de 5 % à 16 % que l'on détecte lors d'accidents (tableau 8.I). Cependant, le taux de données manquantes étant supérieur aux chiffres de prévalence, il est impossible d'en tirer quelques conclusions : on peut en effet faire l'hypothèse que les refus concernent plutôt les conducteurs usagers de cannabis.

Les taux de détection de cannabis parmi les conducteurs qui sont soupçonnés de conduire sous l'influence de substances psychoactives sont sans surprise globalement plus élevés (tableau 8.III). Ils dépendent avant tout de la sélection qu'opèrent les officiers de police, source d'une certaine partialité. De plus, il n'est souvent procédé à la recherche de substances psychoactives que si le taux d'alcoolémie est inférieur à la limite légale, autre source de biais.

Le fait que les forces de police s'attachent, en Norvège davantage que dans d'autres pays, à la détection des substances psychoactives pourrait être une explication à la forte prévalence trouvée par Skurveit et coll. (1996) : 26 % de cas positifs au cannabis (la mise à jour des données norvégiennes par Christophersen et Morland (1997) sur l'année 1995 indiquant même une prévalence de la détection de cannabis de 31 %). En effet, la prévalence de détection de cannabis au cours d'accidents mortels n'est pas plus importante en Norvège (7,5 % selon Christophersen et coll., 1995) que dans les autres pays.

Alcool et âge, deux facteurs de confusion

L'un des constats, transversal aux données de l'ensemble de ces enquêtes en et hors accident, est une présence du cannabis plus particulièrement fréquente chez les jeunes conducteurs de moins de 25 ans. Le tableau 8.IV indique les

prévalences par catégories d'âge lorsqu'elles sont disponibles dans les publications : les plus fortes proportions apparaissent dans les tranches 20-24 ans et moins de 20 ans. Au Royaume-Uni, le cannabis lors d'accidents reste relativement présent dans la tranche de 40 à 60 ans. L'enquête sur route du Québec montre une plus importante consommation chez les jeunes conducteurs (18-35 ans) la nuit : les fréquences de nuit sont pour cette tranche d'âge deux fois plus importantes que les fréquences de jour.

Tableau 8.IV : Prévalence (%) du cannabis selon l'âge dans différentes populations de conducteurs

Pays Référence	Tranche d'âge (ans) Prévalence (%)							
Belgique (1995-1996) Meulemans et coll., 1997	1 879 conducteurs impliqués dans les accidents corporels							
	14-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Total
	8,5	12, 2	6,1	2,3	1,1	0,0	0,0	6
Québec (1999) Dussault et coll., 2000	2 281 conducteurs en circulation							
	16-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55+		Total
Ensemble	-	-	-	-	-	-	-	5,2
De jour	22,3	9,2	5	5,8	3,7	0,0	-	4,4
De nuit	15,2	21,1	10,5	4,0	0,81	2,6	-	8,7
Ratio/moyenne*	1,7	2,4	1,2	0,5	0,1	0,3	-	-
Grande-Bretagne Tunbridge et coll., 2000	1 138 conducteurs victimes d'accidents mortels							
	16-19	20-24	25-39	40-59	60+			Total
	29,0	24,3	10,2	5,9	0,02			12,0
France Mura, 1999	169 conducteurs soupçonnés de conduitre sous influence							
	16-20	21-25	26-30	31-35	35+			Total
	43,0	35,0	37,0	19,0	3,0			26,0

* : Prévalence de nuit pour chaque tranche d'âge/prévalence de nuit moyenne

Les analyses par produit, disponibles dans la plupart des enquêtes portant sur les conducteurs accidentés, font ressortir que le cannabis est après l'alcool la substance psychoactive la plus fréquemment trouvée chez ces conducteurs. Les données font de plus apparaître qu'une proportion substantielle de conducteurs positifs au cannabis le sont généralement aussi à l'alcool. Sur le tableau 8.II ont été récapitulées les données disponibles rapportées par Bates et Blakely (1999). On peut y ajouter les données des enquêtes de Mura et coll. (1999) (26 % de positifs au cannabis et parmi ces derniers 50 % de positifs à l'alcool) et de Tunbridge et coll. (2000) (12 % de positifs au cannabis et parmi ces derniers 24 % de positifs à l'alcool).

Sur l'ensemble des enquêtes qui ont été réalisées au cours des années quatre-vingt-dix, les taux de détection d'alcool parmi les conducteurs positifs au cannabis vont de 24 % à 60 % et parfois plus.

Étant donné que l'alcool et l'âge sont des facteurs particulièrement déterminants du risque d'accident, du fait de leur association fréquente avec le cannabis, ils constituent des facteurs de « confusion » notables dans l'évaluation du risque associé au cannabis.

Effets du cannabis sur la conduite : un comportement plus dangereux ?

La présence de cannabis chez plus d'un conducteur sur dix hospitalisés pour accident dans la majorité des enquêtes, en France notamment, renvoie à la question cruciale des effets de la consommation de cannabis sur la conduite. Les chercheurs qui ont examiné la relation entre une dose administrée de cannabis et la performance de conduite ont utilisé des tests classiques de laboratoire, des tests sur simulateur, ou encore des tests sur route en situation réelle. Une synthèse capitale des apports de ces recherches, plus particulièrement centrée sur le domaine psychomoteur et cognitif, a été proposée dès 1985 par Moskowitz. Une revue des études sur simulateur et sur route a été actualisée par Smiley (1998). Ward et Dye (1999) ont fait l'état des lieux des différents travaux pour le compte du DETR (*Department of the environment, transport and the regions*, Londres). À ces diverses publications s'ajoutent les résultats des études les plus récentes (Kurtzthaler et coll., 1999 ; Liguori et coll., 1998 ; Robbe, 1998 ; et Sexton et coll., 2000). Ce type d'études est pratiquement inexistant en France en raison des lourdes exigences d'ordre éthique, légal ou pratique auxquelles elles sont soumises.

Tests de laboratoire, hors activité de conduite

Les tests de laboratoire ont permis d'étudier les réponses des conducteurs à une grande variété de tâches supposées requises dans l'activité normale de conduite. Différents aspects de la performance du conducteur ont ainsi été explorés : la coordination motrice, le temps de réaction, l'activité de poursuite, l'attention. D'autres tests (mémoire, jugement et raisonnement) ont également été utilisés. Les modalités d'expérimentation et les effets constatés dans les études récentes sont résumés sur le tableau 8.V.

Il est bien établi que le cannabis détériore la coordination définie par des tâches impliquant la dextérité de la main, l'équilibre du corps et la précision dans l'exécution des mouvements ; cet effet qui existe à faible dose est d'autant plus important que les doses sont plus élevées. L'étude de Liguori et coll. (1998) montre que les scores d'équilibre global sont significativement plus bas

Tableau 8.V : Effets du cannabis sur la conduite automobile constatés en laboratoire

Référence	Sujets/dose/protocole	Tâches	Mesures	Effets
Kurzthaler et coll., 1999	60 volontaires non usagers (fumeurs de tabac)	Perception et lecture rapide (*Trail making test*)	Vitesse de reconnaissance de symboles	Pas d'effet significatif
	Placebo THC 290 µg/kg (voisine de doses dans des études semblables)	Perception et concentration (*Efficiency test system*)	Reconnaître et effacer des symboles sur une liste	Vitesse et précision moindres (disparaît 1 jour après)
	Après 15 min, puis après 24 h	Mémoire verbale et apprentissage (*Intelligence structure test*)	Apprendre des noms et répondre en temps limité	Pas de différence significative
		Mémoire visuelle (*Benton multiple choice form G*)	Reconnaissance de tableaux	Pas de différence significative
		Psychopathologie induite (AMDP)	Concentration, désordre de la pensée, désir sexuel	Scores plus élevés sous THC
Liguori et coll., 1998	10 usagers Placebo	Équilibre (Equitest)	Scores somato-sensoriels et vestibulaires	Scores abaissés pour THC à 3,95 %
	Cigarette NIDA 1,77 % THC (fumée en 5 min)		Scores visuels	Sans effet
	Cigarette NIDA 3,95 % THC (fumée en 5 min) Tests 2 min	Test de fusion critique (20 essais)	Moyennes de 6 épreuves (3 clignotement-fusion et 3 fusion-clignotement)	Pas de relation dose/effet
		Temps de réaction avec choix des tests : 1 h	Temps de reconnaissance du signal ; temps de réponse motrice	Pas de relation dose/effet
Sexton et coll., 2000	15 usagers Placebo Herbe 1,70 % ou 2,67 % THC Résine 1,70 % THC Tests : 75 min et 85 min après dosage	Décision : Vidéo, situations dangereuses (5) impliquant évitement ou anticipation (12 min)	Temps moyen de réaction Proportion de cas détectés	Pas de différence statistique
		Attention partagée : Contrôle de trajectoire avec tâche additionnelle (voyant lumineux périphérique)	Moyenne et écart type de la précision du contrôle	Précision du contrôle décroît à forte dose
			Moyenne et écart type des temps de réponse, proportion de réponses correctes	Proportion de réponses correctes décroît à forte dose

THC : Δ^9-THC

pour le niveau 3,95 % Δ^9-THC que le niveau 1,77 % Δ^9-THC ou le placebo. Toutefois, en raison des marges de manœuvre dont dispose le conducteur dans la plupart des situations de conduite, on ne peut considérer la variabilité de la coordination comme un facteur déterminant du risque d'accident sous cannabis, sauf en situation d'urgence (Moskowitz, 1985).

Alors que le temps de réaction simple n'est que marginalement affecté par le cannabis, le temps de réaction avec choix apparaît plus sensible (Moskowitz, 1985 ; Ward et Dye, 1999). Cependant, Liguori et coll. (1998), testant le temps de réaction total à un dispositif de stimuli lumineux aléatoires, n'observent d'affectation ni du temps moyen de reconnaissance, ni du temps moyen de réponse motrice, ni du temps moyen total. Les expériences assez nombreuses (Moskowitz, 1985) semblent prouver que ni la vitesse de détection initiale ni la vitesse de réponse ne sont elles-mêmes altérées ; il semble plutôt que les sollicitations cognitives plus que la réponse motrice soient sensibles aux effets du cannabis.

L'activité de poursuite (ou contrôle de trajectoire), composante importante de la conduite, est un domaine du fonctionnement psychomoteur extrêmement sensible aux effets préjudiciables du cannabis, pour une large gamme de dosages et d'assez longue durée (Moskowitz, 1985). Mais, si l'altération a pu être observée à de faibles doses (3 mg) et sa durée persister jusqu'à 8 heures, il ne semble pas qu'il y ait une relation dose effet (Ward et Dye, 1999).

Il a été démontré que le cannabis affecte à la fois l'attention partagée et l'attention continue (Ward et Dye, 1999). Les mesures courantes d'attention incluent la vitesse et la précision de la performance. Sexton et coll. (2000) étudient l'effet d'une tâche additionnelle sur une première tâche de poursuite (attention partagée : le sujet, tout en maintenant un curseur dans l'alignement d'une cible, doit répondre en même temps à des stimuli lumineux en appuyant sur un bouton ; cette tâche d'attention partagée simule partiellement les tâches complexes requises lors de la conduite). La précision moyenne de l'ajustement à la trajectoire lors de la tâche de la poursuite, comme la proportion de réponses correctes concernant la tâche additionnelle, diminuent de façon significative à la plus forte dose (2,67 % Δ^9-THC). Ceci suggère une réduction de l'aptitude à partager efficacement l'attention avec une charge mentale accrue pour maintenir la performance de la tâche centrale (primaire). Les études en situation de conduite (Smiley, 1998) confirment cette déficience dans le contrôle d'une tâche subsidiaire.

L'effet du cannabis sur la fonction visuelle et oculomotrice apparaît insignifiant dans la plupart des études ; les résultats concernant l'effet du cannabis sur le système nerveux visuel n'apparaissent pas probants : alors qu'il a été montré que le seuil de fusion critique augmentait après consommation de 15 mg de Δ^9-THC, il a aussi été démontré que ce seuil diminuait après absorption de 19 mg (selon Ward et Dye, 1999). Aucun des seuils mesurés par Liguori et coll. (1998) dans un test de fusion critique ne diffère en fonction de la dose.

De nombreuses études ont démontré que le cannabis affectait le processus de mémoire, particulièrement durant la phase d'apprentissage. Dans l'étude de Kurzthaler et coll. (1999) les tests portant sur la mémoire verbale et l'efficacité de l'apprentissage font apparaître un (léger) défaut d'apprentissage chez les sujets ayant consommé une dose (290 µg/kg) de cannabis ; d'autres tests sur la vitesse et la précision de la perception (*Efficiency test system*) montrent un déficit immédiatement après consommation. L'ensemble des résultats reflète une difficulté à organiser ou redistribuer immédiatement une nouvelle information après consommation de cannabis.

Kurzthaler et coll. (1999) pointent, à l'aide du test psychiatrique de l'AMDP (*Association for methodology and documentation in psychiatry system*), des difficultés de concentration et un désordre de la pensée après consommation du cannabis (disparition un jour après). Les auteurs estiment que ces effets sont susceptibles d'affecter la performance de la conduite.

Sexton et coll. (2000) ont testé, en laboratoire, l'influence du cannabis sur la faculté des conducteurs à détecter des situations dangereuses présentées sur films vidéo et le temps mis pour réagir. Il n'a pas été constaté, relativement au placebo, de différence statistique significative de la proportion des dangers détectés et de la moyenne des temps de réaction : plus forte est la dose plus long est le temps de réaction, mais il y a trop de « bruit » pour déceler une différence significative (si l'effet existe réellement, pour le reconnaître l'échantillon doit être de plus grande taille).

Il apparaît clairement que bon nombre de fonctions perceptives utiles à la conduite se dégradent sous l'effet du cannabis. Le processus de contrôle de l'information y jouerait un rôle important.

Tests sur simulateur et sur route, en activité de conduite

La dernière étude sur simulateur avant celles de Liguori et coll. (1998) et de Sexton et coll. (2000) remontait à 1983 (voir Ward et Dye, 1999). La première étude sur route est celle de Klonoff (1974) aux États-Unis, d'autres ont suivi durant les années quatre-vingt ; les années quatre-vingt-dix sont marquées par les études néerlandaises de Robbe (1994, 1998) et Robbe et O'Hanlon (1999).

La plupart de ces études utilisent un plan d'expérience avec une condition placebo. Les sujets recrutés ont généralement leur permis de conduire depuis au moins trois ans et sont des consommateurs réguliers de cannabis (généralement plusieurs fois par mois mais moins d'une fois par jour). Le cannabis ou le placebo sont fumés selon un minutage très strict, de façon à contrôler au mieux le niveau de Δ^9-THC transmis, mais il n'est malheureusement pas possible d'en déduire exactement la dose réellement reçue ; le nombre de bouffées, leur durée et leur espacement, le volume et la longueur des inhalations ont un impact important sur le degré d'exposition au produit (Huestis et coll., 1992). Les procédures varient d'une étude à l'autre. Les cigarettes et les

placebo sont préparés par le NIDA (*National institute of drug abuse*). Les doses sont préparées à partir de lots titrant 1,70 % à 1,75 % Δ^9-THC pour les doses faibles et 2,57 % à 2,67 % Δ^9-THC ou 3,95 % Δ^9-THC pour les doses modérées ou fortes. Robbe (1998) définit au cours d'une session pilote la dose maximale à administrer correspondant à la dose nécessaire pour atteindre le stade habituel désiré (*high*) : 20,8 mg Δ^9-THC (308 µg/kg poids) ; il utilise des cigarettes contenant trois doses de Δ^9-THC : 100 µg/kg, 200 µg/kg et 300 µg/kg. Bon nombre de ces études ont utilisé des doses comparables à celles indiquées par Robbe qui caractérisent en moyenne, l'usage de consommateurs réguliers. Chez Sexton et coll. (2000) les doses maximales de Δ^9-THC administrées étaient autour de 10 mg pour la dose faible et 20 mg pour la dose forte, et la majorité des participants étaient capables de distinguer dose faible et forte. Avant le traitement, les sujets sont familiarisés avec le matériel (véhicule ou simulateur) et les tâches à effectuer. Plusieurs jours séparent les différentes périodes de traitement. Lors des études sur route, ils sont accompagnés par un moniteur qui a accès aux commandes de freinage. Le temps entre la fin de la consommation et le début de la tâche est un paramètre important des expérimentations. Huestis et coll. (1992) ont montré l'apparition rapide de certains effets dans les minutes qui suivent la consommation. Le choix des procédures, le nombre et le type de sujets, les doses peuvent expliquer certaines incohérences ou surprises dans les résultats. L'information sur la méthodologie et les principaux effets rapportés par les études les plus récentes figurent sur les tableaux 8.VI et 8.VII.

Les effets du cannabis sur la conduite peuvent être décrits en considérant les caractéristiques de performance généralement étudiées : contrôle de la position latérale sur une voie, contrôle de la position longitudinale (vitesse et distance avec le véhicule qui précède), prise de décision en situation d'urgence, style de conduite et prise de risque. Une des préoccupations de certains chercheurs a été de comparer les effets du cannabis avec ceux de l'alcool, séparément ou en association.

Augmentation de la variabilité du contrôle latéral (écart à la bordure de la voie)

Les tests de simulation récents confirment les observations antérieures selon lesquelles le cannabis affecte le contrôle de trajectoire. Sexton et coll. (2000) mesurant l'écart-type de la position latérale lors de virages longs notent que la variabilité de la trajectoire augmente sous l'influence de la dose la plus forte (2,67 % Δ^9-THC), mais n'est pas significativement modifiée à dose plus faible (1,70 % Δ^9-THC).

Les études sur route renforcent ces résultats. Selon Robbe (1998), la variabilité de la position latérale sur autoroute en circuit fermé (étude 1) augmente de façon significative quelle que soit la dose de cannabis administrée, 100, 200 ou 300 µg/kg de Δ^9-THC. Les effets du cannabis (Δ^9-THC 100 à 300 µg/kg)

Tableau 8.VI : Effets du cannabis sur la conduite automobile constatés sur simulateur

Référence	Sujets/dose/protocole	Tâches	Mesures	Effets
Liguori et coll., 1998	10 usagers de cannabis Placebo Cigarette NIDA 1,77 % THC (fumée en 5 min) Cigarette NIDA 3,95 % THC (fumée en 5 min) Test : 2 min après Durée des tests : 1 h	Barrière : à vitesse maintenue entre 55 et 60 mph, éviter en freinant une barrière apparue soudainement (5 essais)	Temps total de freinage	↗ faiblement significatif à 1,77 % THC, légèrement plus à 3,95 % THC
			Temps de latence pour lâcher l'accélerateur (reconnaissance) et pour appuyer sur le frein (réaction motrice)	Pas de différence
		Jugement : maintenir une vitesse à 30 mph sur une voie définie par des cônes, et choisir la voie la plus large à embranchement	Vitesse moyenne Nombre de cônes renversés Nombre de choix réussis	Pas d'effet
Sexton et coll. 2000	15 usagers de cannabis Placebo	Section d'autoroute avec véhicule déboîtant devant (5 événements)	Temps de réaction moyen	↗ à faible dose (forte variabilité à forte dose : ns)
	Herbe Dose faible 1,70 % THC Dose forte 2,67 % THC 1 cigarette résine 1,70 % THC	Section d'autoroute avec véhicule freinant devant (50 m, 3 événements)	Temps de réaction moyen	↗ à faible dose (ns)
		Section d'autoroute de 16,7 km	Vitesse maximum, minimum et moyenne	↘ moyenne de 6 mph à faible et forte dose (de 2 mph sous résine : ns)
	Echantillon de sang et de salive 10 min après début du dosage (pic) Test : 30 min après Durée des tests : 25 min	Virages à gauche, à droite	Écarts-type de la déviation/ligne parfaite	↗ variation à forte dose *vs* faible dose ou placebo
		Carrefour avec feux sur route à 2 fois 2 voies	Temps de réponse au passage à l'orange	↘ à forte dose
			Temps moyen d'atteinte d'un point à 10 m de la ligne stop	↘ à forte dose (grande variabilité : ns)

Mph : *miles per hour* (miles par heure) ; ns : non significatif ; THC : Δ^9-THC

sont équivalents aux effets trouvés pour l'alcool (BAC – *blood alcohol concentration* 0,3 à 0,7 g/l) dans une étude similaire (Louwerens et coll., 1987 cités par Robbe, 1998). Robbe remarque que les concentrations de Δ^9-THC dans le plasma sont corrélées aux doses administrées mais non à l'altération de la performance de conduite. On retrouve des conclusions analogues lors du test de conduite sur autoroute en présence de trafic (étude 2).

Tableau 8.VII : Effets du cannabis sur la conduite automobile constatés sur route

Référence	Sujets/dose/protocole	Tâches	Mesures	Effets
Robbe, 1998 Pays-Bas, étude n°1 Portion fermée d'autoroute (cannabis)	24 usagers Placebo 100 µg/kg THC 200 µg/kg THC 300 µg/kg THC Test : 40 min et 1 h 40 après	Maintenir une vitesse constante à 90 km/h et contrôler la trajectoire sur 22 km	Écart type de de la déviation latérale	↗ instabilité de la trajectoire aux trois doses (effets équivalents à 0,3-0,7 g/l d'alcool)
			Moyenne de la déviation latérale	Pas d'effet
			Moyenne et écart type de la vitesse	Pas d'effet
Robbe, 1998 Pays-Bas, étude n°2 Trafic normal sur autoroute (cannabis)	16 usagers Doses étude n°1 Test : 45 min après	Contrôle de trajectoire (idem) 64 km, 50 min	Mesures *idem*	Effets *idem*
		Suivi de véhicule : se tenir à 50 m d'un véhicule de vitesse variable (entre 80 et 100 km/h) 16 km, 15 min	Temps moyen de réaction aux mouvements du véhicule	↗ ns
			Moyenne et écart type des distances	Distance allongée de 8 m, 6 m et 2 m pour 100, 200 et 300 µg/kg
Robbe, 1998 Pays-Bas, étude n°3 Conduite en ville (cannabis)	16 usagers (cannabis) Placebo 100 µg/kg THC Test : 30 min après	Parcours en ville de 17,5 km	Observations externes (*molecular*)	Pas de modification significative
		Trafic dense, moyen ou léger	Observation interne (*molar*) : contrôle des autres véhicules, maîtrise de son véhicule, manœuvres ; virages	Pas d'effet
Robbe, 1998 Pays-Bas, étude n°3 Conduite en ville (alcool)	16 usagers (alcool) Placebo Alcoolémie 0,5 g/l	*Idem*	Observation externes (*molecular*)	Pas de modification significative
			Observations internes (*molar*)	Alcool 0,34 g/l modifie maîtrise et manœuvres
Robbe, 1998 voir Anonyme, 2000 Pays-Bas, étude n°4 Conduite sur autoroute (cannabis et alcool)	18 usagers THC 100, 200 µg/kg Alcoolémie : 0,4 g/l 6 traitements : Alcool 0 + THC 0 Alcool 0 + THC 100 Alcool 0 + THC 200 Alcool 0,4 + THC 0 Alcool 0,4 + THC 100 Alcool 0,4 + THC 200 Alcool puis cannabis 60 min après Tests : 30 min après Tests entre 21 h et 23 h 15	Trajectoire : maintenir la vitesse à 100 km/h et une position latérale constante	Écart-type de la déviation latérale	↗ variabilité de la trajectoire dans tous les cas *vs* placebo Faible : alcool 0,4 seul, THC 100 seul Modérée : THC 200 Forte : alcool 0,4 et THC aux deux doses
		Suivi : Suivre un véhicule à 50 m dont la vitesse varie de plus ou moins 15 km/h toutes les 5 min	Temps de réaction aux mouvements du véhicule	↗ temps de réaction pour alcool 0,4 et THC 200
		Conduite avec trafic	Moyenne et écart type des distances	↗ variabilité de l'interdistance dans tous les cas
Lamers et Ramaekers, 2000 voir Anonyme, 2000 Conduite en ville (cannabis et alcool)	16 usagers THC 100 µg/kg Alcoolémie 0,5 g/l 4 traitements : Alcool 0 + THC 0 Alcool 0,5 + THC 0 THC 100 + alcool 0 THC100 + alcool 0,5 Tests : 15 min après Durée du test 45 min	Conduire en ville 15 km en contrôlant les routes adjacentes	Fréquence de mouvements appropriés des yeux	Pas d'affectation avec alcool seul ou cannabis seul ; ↘ performances si alcool + cannabis
		Contrôle de la recherche visuelle	Qualité de conduite (*Royal dutch proficiency test*)	Non affectée

THC : Δ^9-THC

La variabilité de la position latérale, mesurée par les tests de contrôle de trajectoire, est la variable la plus sensible aux effets du Δ^9-THC. Cela pourrait être expliqué, selon Robbe (1998), par le processus d'information mobilisé dans chacun des tests. Le contrôle de trajectoire est à la base guidé par un système automatique du traitement de l'information qui opère en dehors du contrôle conscient. Le processus est relativement indifférent aux changements de l'environnement mais hautement vulnérable aux facteurs internes (Δ^9-THC et autres drogues) qui retardent le flot d'informations à travers le système. Lorsque ces derniers interfèrent avec le processus qui restreint l'erreur de contrôle de la trajectoire sur route, l'individu est impuissant à restaurer la situation. En comparaison, le suivi de véhicule, et plus encore la conduite en ville dépendent plus d'un traitement de l'information contrôlé et sont donc plus accessibles aux mécanismes de compensation qui réduisent les déficiences.

Augmentation du temps de décision pour évaluer une situation et déterminer une réponse appropriée en situation d'urgence

La capacité de prendre des décisions a été testée dans quelques études assez anciennes citées par Smiley (1998). Il apparaît que, lorsque les sujets sous cannabis ont quelque indication qu'ils doivent répondre ou savent qu'ils auront à répondre (anticipation possible), ils peuvent rassembler leurs ressources et proposer la bonne réponse. En revanche, lorsque la réponse doit faire face à une situation totalement inattendue le comportement est altéré.

Lors d'une étude sur route, Smiley (1986) a examiné la réponse de sujets à une tâche dans laquelle les sujets approchaient d'une rangée de tubes verticaux qui tombaient brutalement, bloquant entièrement le passage ou permettant une manœuvre à droite ou à gauche. Aucun effet n'a été constaté, mais l'anticipation était ici possible.

Le test de jugement proposé par Liguori et coll. (1998) consistait pour le sujet à maintenir sa vitesse sur une voie définie par des cônes et à choisir la bonne voie à un embranchement : ni le nombre de cônes renversés ni le nombre de choix réussis ne sont significativement modifié par la consommation de cannabis.

Liguori et coll. (1998) testent la faculté d'éviter en freinant une barrière surgissant de façon imprévisible sur un fond de paysage. Le temps total de freinage augmente après consommation de cannabis mais la différence reste marginale. La différence est plus nettement significative pour la dose à 3,95 % Δ^9-THC que pour la dose à 1,77 % Δ^9-THC. L'augmentation du temps de freinage constatée à la dose 3,95 % Δ^9-THC est équivalente à celle constatée dans une étude antérieure où les sujets avaient une BrAC (*Breath alcohol concentration*) de 0,5 mg/l (BAC de 1 g/l).

Les situations étudiées par Sexton et coll. (2000), soit un véhicule qui déboîte subitement, soit un véhicule qui freine sans raison apparente, impliquent une manœuvre d'évitement ou un freinage dans des conditions peu faciles à

anticiper mais laissant au conducteur la place et le temps de répondre ; il n'y a pas de différences significatives des temps de réaction bien qu'à faible dose le temps paraisse légèrement allongé. La seule explication à cet effet surprenant serait la variabilité des données.

Dans le test des carrefours avec feux étudié par Sexton et coll. (2000), les sujets qui conduisent sur une route traversent quatre carrefours dont le feu est rouge lorsqu'ils s'en approchent ; ils s'arrêtent et doivent repartir lorsque le feu passe à l'orange. Contre toute attente, le temps moyen pour redémarrer est moindre après consommation de cannabis que sous placebo (les participants mettent en moyenne 2,2 s pour réagir, soit 0,5 s de moins que sous placebo). Plusieurs explications sont avancées par les auteurs : les sujets sont conscients qu'ils peuvent rater le passage à l'orange et donc réagissent plus vite ou alors leur horloge interne leur laisse penser qu'ils ont attendu au feu plus longtemps qu'en réalité, et donc ils intensifient leur attention au changement imminent.

Les résultats ne sont dans l'ensemble pas très cohérents sur ces temps de décision ou de réaction. La comparaison entre l'effet observé par Liguori et coll. dans le cas de la barrière avec l'effet observé par le même auteur dans une tâche de reconnaissance avec choix (tableau 8.V) montre que, si la consommation d'une cigarette dosée à 3,95 % Δ^9-THC provoque l'augmentation du temps total de freinage, elle n'altère pas de la même manière une tâche de réaction avec choix moins complexe. Une explication à ce phénomène a été proposée par Moskowitz (1985) : le facteur affecté par le cannabis n'est pas la vitesse de réaction mais le processus d'information ; l'identification de la barrière parmi les stimuli (route, ciel, paysage…) sollicite davantage le processus d'intégration de l'information que l'identification d'un voyant lumineux dans la tâche de réaction avec choix. Le caractère soudain de l'événement apparaît être une condition importante de l'affectation de la performance.

Style de conduite et prise de risque (manœuvres, distances, ville)

Dans la moitié des études revues par Smiley (1998) où était mesurée la vitesse, une diminution de celle-ci était associée à la prise de cannabis, en dépit de la consigne donnée dans toutes ces études de maintenir la vitesse constante.

Une modification de vitesse est aussi remarquée par Sexton et coll. (2000) en conduite simulée sur autoroute : la vitesse moyenne, de 72 mph (*miles per hour*) en condition placebo, est abaissée de façon significative de 6 mph quelle que soit la dose, 1,70 % Δ^9-THC et 2,67 % Δ^9-THC (Sexton remarque que les niveaux moyens de Δ^9-THC à 30 min sont très proches, 100 à 110 ng/ml quelle que soit la dose administrée) ; la consommation de résine induit une diminution non significative de 2 mph. Cette réduction de la vitesse confirme les résultats de nombreuses études antérieures, suggérant que les participants sont conscients de leur déficience et compensent par une conduite plus prudente.

Certains exemples relatés par Smiley (1998) montrent que les sujets traités au cannabis s'engagent moins souvent dans des manœuvres de dépassement.

D'autres montrent que l'interdistance augmente dans une tâche de suivi de véhicule, à la fois sur simulateur et sur route, ce qui indiquerait également une moindre prise de risque sous cannabis.

Le test de suivi de véhicule (Robbe, 1998) consiste à harmoniser vitesse et distance avec le véhicule qui précède dont la vitesse varie (étude 2). La distance est allongée de 8, 6, et 2 mètres respectivement dans les conditions Δ^9-THC 100, 200 et 300 µg/kg. Il semble que la prudence des sujets soit plus grande la première fois qu'ils entreprennent le test. La durée des tests, jusqu'à 2 heures après consommation, pourrait avoir une influence sur les résultats. Les temps de réaction aux mouvements du véhicule (accélérations ou décélérations aléatoires) augmentent par rapport au placebo mais de façon non significative.

Dans les études de conduite en ville de Robbe (étude 3), les notes d'un observateur jugeant de la qualité de la conduite montrent que le cannabis à dose 100 µg/kg n'altère pas la performance, bien que d'après leurs déclarations les sujets perçoivent leur conduite comme altérée. En revanche, les notes des observateurs ont montré que, comparativement au placebo, une alcoolémie (BAC) de 0,4 g/l altérait la performance alors que les sujets ne se percevaient pas comme atteints.

Ainsi, contrairement à l'alcool qui induit une conduite plus risquée, le cannabis, selon les études rapportées, induirait une conduite plus prudente dont rendent compte moins de tentatives de dépassement, de plus grandes distances avant de dépasser, des vitesses moindres et des interdistances plus grandes.

Cette prudence peut résulter par exemple d'altérations de la perception et du contrôle, comme elle peut être une stratégie délibérée de prendre moins de risques. Ces deux possibilités ne sont pas exclusives l'une de l'autre.

Cannabis et alcool

Robbe (1998) et Lamers et Ramaekers (2000) ont essayé de déterminer les effets séparés et combinés du cannabis et de l'alcool dans des parcours sur autoroute ou en ville. Les concentrations d'alcool sont exprimées en concentrations dans le sang (en g/l) ou dans l'air expiré (en mg/l).

Une faible dose d'alcool (0,4 g/l) détériore la performance dans pratiquement tous les tests de conduite : instabilité de la trajectoire, maîtrise et manœuvres en ville, temps de réaction aux manœuvres d'accélération ou de décélération du véhicule qui précède (seul le contrôle visuel des intersections n'est pas affecté). Les effets du cannabis seul sur les performances de conduite sont faibles (à la dose 100 µg/kg) ou modérés (à la dose 200 ou 300 µg/kg). Cependant, lorsque des doses faibles à modérées de cannabis (100 ou 200 µg/kg) sont prises en combinaison avec une faible dose d'alcool, suffisante pour atteindre 0,4 g/l, la conduite réelle est plus gravement altérée (étude 4) : plus forte instabilité de la trajectoire, augmentation du temps de réaction aux manœuvres des autres véhicules. Concernant le contrôle de trajectoire, le déficit

observé pour la combinaison alcool (0,4 g/l)-Δ^9-THC (100 µg/kg) est équivalent au déficit résultant d'une alcoolémie de 0,9 g/l ; pour la combinaison alcool (0,4 g/l)- Δ^9-THC (200 µg/kg) le déficit est équivalent au déficit résultant d'une alcoolémie de 1,4 g/l.

Les effets de faibles doses séparées de Δ^9-THC (100 µg/kg) ou d'alcool (BAC < 0,5 g/l) sur la recherche visuelle (contrôle des intersections) et sur la qualité de la conduite sont insignifiants, mais leur combinaison altère l'efficacité de la recherche visuelle, de façon peu spectaculaire toutefois (81 % de bons contrôles *versus* 84 %).

Liguori et coll. (1998) estiment que vis-à-vis des altérations constatées sur le temps de réaction en situation d'urgence (barrière) et sur l'équilibre, les effets de 10 bouffées à 3,95 % Δ^9-THC apparaissent analogues à ceux d'une BrAC à 0,5 mg/l (soit une BAC de 1 g/l).

Limites des résultats expérimentaux

Qu'il s'agisse d'études sur route ou sur simulateur, les tâches de conduite restent malgré tout fictives. Le simulateur a l'avantage d'autoriser des situations dangereuses autant par la situation que par l'interaction avec le cannabis à des dosages plus forts. Les effets rapportés du cannabis sur la performance de conduite simulée sont à interpréter au regard des limitations des méthodologies employées dans les études. L'utilisation de valeurs imposées de vitesse et d'interdistance entraîne une restriction qui n'est pas cohérente avec la nature autoprogressive de la tâche de conduite. Ceci peut limiter l'ampleur des effets observés. On peut noter que les expériences sont menées avec des consommateurs de cannabis et de ce fait n'apportent pas de résultats sur l'effet du cannabis sur des sujets non consommateurs. En réalité seule la différenciation des effets en fonction des doses, conditionnellement à une population de départ dont les performances se distinguent peut-être de la normale, est étudiée. Il n'existe pas par ailleurs de forme unifiée de présentation des résultats comme la relation entre la dose administrée et le niveau de cannabis présent au moment du test. Certains auteurs insistent beaucoup sur la variabilité des résultats, particulièrement importante dans le cas du cannabis. La difficulté à mettre en évidence des résultats significatifs sur la performance de conduite, comparativement à l'alcool, pourrait provenir de cette variabilité.

Enfin, quelle que soit la validité des résultats expérimentaux, la question reste de savoir si tous les aspects du comportement et en particulier ceux qui sont affectés au moment de l'accident sont bien décrits par les tests et les réponses que l'on mesure. Et, sur ce point, on n'est pas encore en mesure de fournir une liste de tâches permettant de penser que les principaux domaines comportementaux d'une conduite sûre sont couverts (Moskowitz, 2000).

L'ensemble des résultats montre une nette détérioration de certaines facultés sous l'influence du cannabis : capacité de contrôle d'une trajectoire amoindrie, temps de décision allongés, mécanismes d'attention en déficit, réponses

en situation d'urgence détériorées ou inappropriées. Sur simulateur ou en situation réelle les effets sont parfois peu sensibles, et le sont généralement plus nettement aux fortes doses. Toutefois, les conducteurs conscients d'une diminution de leurs capacités modifieraient leur comportement en conséquence par une moindre prise de risque : ils allongeraient les interdistances sur autoroute, seraient moins enclins à dépasser, et rouleraient à des vitesses moindres. Les effets défavorables du cannabis sur la conduite peuvent ainsi apparaître relativement restreints en situation normale, mais il est des situations où l'influence de la consommation de cannabis peut être très dangereuse : les situations d'urgence, la conduite prolongée monotone, et le cannabis mélangé avec d'autres drogues, particulièrement l'alcool.

Lien entre consommation de cannabis et risque d'accident

La proportion de conducteurs conduisant sous l'influence du cannabis et impliqués dans des accidents est suffisamment importante et la nocivité du produit dans certaines situations assez bien établie pour que le cannabis puisse être considéré comme un facteur potentiel d'accident d'importance. Pourtant, faute d'études épidémiologiques fiables, il est aujourd'hui encore impossible d'affirmer l'existence d'un lien causal, au sens d'une corrélation statistique solidement établie, entre l'usage du cannabis et les accidents. 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 dans le sang ou les urines et ses effets sur le comportement. Bates et Blakely (1999) ont fourni une revue critique des données d'épidémiologie analytique disponibles à partir des années quatre-vingt aux États-Unis et en Australie.

Difficultés de l'approche épidémiologique

L'identification de l'usage récent du cannabis implique un prélèvement sanguin de la part du sujet témoin. Alors qu'un échantillon est couramment prélevé sur des sujets morts ou blessés par accident, il n'est, pour des raisons éthiques, pas possible de contraindre un sujet témoin à un tel prélèvement. Aussi dans la plupart des pays, à l'exception de l'Allemagne et du Québec, il n'existe pas de données de prévalence pour l'ensemble de la population. Une étude épidémiologique utilisant des échantillons de salive, parallèllement à ceux d'urine et de sang, est en cours au Québec (Dussault et coll., 2000).

Il est, par ailleurs, difficile de se fonder sur la seule valeur du Δ^9-THC pour classer les sujets entre ceux qui sont « exposés au risque cannabis » et ceux qui ne le sont pas. Le niveau de Δ^9-THC peut être proche de zéro et l'effet préjudiciable perdurer (Moskowitz, 1985). Robbe (1998) insiste sur le fait que les concentrations de Δ^9-THC et Δ^9-THC-COOH dans le plasma sanguin ne

sont pas prédictives de l'altération des performances rejoignant les conclusions de Barnett et coll. (1985) plus de dix ans auparavant. Bates et Blakely (1999) insistent également sur le déclin rapide du niveau de Δ^9-THC dans le sang qui rend extrêmement difficile sa détection à moins que le prélèvement ne soit très proche de l'accident.

En raison de ces difficultés, les quelques études qui ont tenté d'établir une relation cannabis-accidents ont utilisé une approche fondée sur l'analyse de la responsabilité comparant un groupe de responsables (cas) avec un groupe de non responsables (témoins). 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. Or la sélection responsable/non responsable reste sous le contrôle des enquêteurs et il se peut que leur jugement tende à être corrélé à la consommation d'alcool ou de drogues. Il suffit alors d'exclure de l'analyse les sujets avec alcool, mais alors les échantillons deviennent extrêmement petits. Enfin, il existe des facteurs de style de vie associés à l'usage du cannabis qui sont des facteurs de risque indépendants, d'où la nécessité de contrôler ces facteurs, l'âge et la consommation d'alcool notamment. Chacune de ces considérations méthodologiques a un impact sur l'interprétation des résultats.

Analyse de responsabilité et *ratio* de risque

Plusieurs recherches ont, nonobstant ces difficultés, utilisé l'approche de responsabilité. Leurs modalités et leurs résultats figurent sur le tableau 8.VIII. Aux études rapportées par Bates et Blakely (1999) ont été ajoutées les données de Schermann (1992) et les données récentes de Drummer et coll. (2001, communication personnelle). Les études y sont classées par ordre chronologique. L'indice de surreprésentation relative de responsables d'accidents parmi les consommateurs de cannabis (*ratio* de responsabilité ou *odds ratio*) tient lieu d'indicateur d'accroissement du risque d'être responsable de l'accident. Dans ces études, la recherche du cannabis se fait généralement sur des échantillons sanguins, sauf dans les études de Drummer (1994) et Drummer et coll. (2001, communication personnelle) qui utilisent plutôt des échantillons d'urine. La plupart du temps, aussi bien le Δ^9-THC-COOH que le Δ^9-THC sont détectés et la présence de l'alcool correspond à une alcoolémie non nulle ; les études de Terhune et coll. (1982, 1992) font exception : seul le Δ^9-THC est détecté et le taux d'alcool est supérieur à 1 g/l.

La partition entre responsables et non responsables dépend de l'information disponible : plusieurs critères ont été utilisés dans les différentes études, impliquant des variations dans la constitution des groupes à comparer. Terhune et coll. (1992) et Drummer (1994) ont défini une responsabilité à trois niveaux (responsable, contribuant, non responsable) en tenant compte d'éventuels facteurs atténuants (conditions de la route, du véhicule et conditions générales de la conduite) ; si les conducteurs tenus pour partiellement responsables

Tableau 8.VIII : Responsabilité et *ratios* de risque relatif au cannabis dans les principales études (d'après Bates et Blakely, 1999)

				Substance(s) psychoactive(s) présente(s) (n)				
Référence	Population (N)	Milieu de détection	Responsabilité	Aucune	Alcool	Cannabis	Alcool + cannabis	Total
Terhune et Fell, 1982 États-Unis	497 blessés	Sang Alcool > 1 g/l THC	Oui	94	45	9	-	148
			Non	179	16	8	- -	203
			Odds ratio[1]	1,0	5,4	2,1		
Williams et coll., 1985 États-Unis	440 tués (décédés dans les 2 h)	Sang Alcool > 0 THC, THC-COOH	Oui	55	120	10	123	308
			Non	23	10	9	6	48
			Odds ratio	1,0	5	0,5	8,6 (1,7[2] ns)	
Terhune et coll., 1992 États-Unis	1 882 tués (décédés dans les 4 h)	Sang Alcool > 1 g/l THC	Oui	541	587	11	35	1 174
			Non	258	38	8	2	306
			Odds ratio	1,0	7,4	0,7	8,35	
Schermann, 1993 France	2 471 hospitalisés	Sang	Oui	1 015	-	66	27	1 532
			Non	799	- -	48	5	939
			Odds ratio	1,0		1,1	6,9	
Drummer, 1994 Australie	1 045 tués (plusieurs états)	Urine (THC-COOH), parfois sang (THC) Alcool > 0	Oui	339	245	21	54	659
			Contribuant	53	16	8	5	82
			Non	140	17	14	4	175
			Odds ratio	1,0	6	0,6	5,6 (0,9[2] ns)	
Hunter et coll., 1998[3] Australie	2 500 conducteurs blessés	Sang THC et THC-COOH	Oui	944	173	83	66	1 266
			Non	821	22	81	5	929
			Odds ratio	1,0	6,8	0,9[4]	11,5 (1,7[2] ns)	
Drummer et coll., 2001 Australie	2 564 tués	Urine (THC-COOH) Sang (THC) Alcool > 0	Oui	924	562	84	-	-
			Non	279	29	25	- -	-
			Odds ratio	1,0	5,8	1,0[4]		

[1] : Les données permettant le calcul d'un *odds ratio* pour la combinaison alcool + cannabis ne sont pas présentées, mais l'indice de responsabilité cannabis + alcool serait peu différent de celui de l'alcool ; [2] : alcool + cannabis *vs* alcool seul (ns : non significatif) ; [3] : cité par Bates et Blakely, 1999 ; [4] : on peut différencier les échantillons selon THC-COOH et THC : *odds ratio* respectivement 0,8 et 0,9 chez d'après les données de Hunter et coll (1998) et 1,0 et 2,1 chez Drummer et coll. (2001) ; THC : Δ^9-THC

sont ensuite éliminés de l'analyse, cela aide à réduire les erreurs de classification. Williams et coll. (1985) fondent leur classification sur un diagramme et des narrations de l'accident fournis par l'officier enquêteur. Schermann (1992) utilise le critère responsable/non responsable proposé par les forces de l'ordre.

L'étude de responsabilité de plus grande ampleur, et dont les résultats sont les plus précis, est celle de Longo et coll. (2000b) : sur 2 500 conducteurs blessés, 8 % sont positifs au Δ^9-THC-COOH seul et 2,8 % à la fois pour le Δ^9-THC-COOH et le Δ^9-THC. Les analyses de responsabilité ont porté sur les conducteurs positifs au cannabis (tableau 8.VIII) et secondairement seulement sur les conducteurs positifs au Δ^9-THC (61 répartis entre responsables et non responsables).

On peut signaler certaines données récentes de Drummer et coll. (2001, communication personnelle) qui ont effectué l'analyse de responsabilité sur une base de données australienne de conducteurs mortellement blessés dans les accidents (2 564 conducteurs, issus d'enquêtes réalisées entre 1990 et 1999) en distinguant la positivité selon le Δ^9-THC (1,3 %) et le Δ^9-THC-COOH (7,4 %).

Odds ratios relatifs au cannabis

Sur les sept études rapportées sur le tableau 8.VIII, quatre portent sur des conducteurs tués et trois sur des conducteurs blessés. Concernant les conducteurs tués, trois des ratios de responsabilité (0,5, 0,7, et 0,6) sont inférieurs à 1, le quatrième étant égal à 1. Concernant les conducteurs blessés, deux des *odds ratios* se situent autour de 1, le troisième étant égal à 2,1 ; devant ces résultats en apparence contradictoires, on remarque que l'*odds ratio* de 2,1 dans Terhune et Fell (1982), avec un intervalle de confiance 0,7-6,6 est moins précis que celui de 0,9, calculé par Bates et Blakely d'après les données de Hunter et coll. (1998) avec un intervalle de confiance 0,6-1,2.

Bates et Blakely (1999) interprètent l'apparente réduction de risque en cas d'accident mortel à la lumière des données expérimentales : les conducteurs qui conduisent sous l'influence du cannabis compenseraient leurs déficiences en adoptant une conduite moins risquée (réduisant leur vitesse notamment) et de ce fait seraient impliqués dans des accidents moins graves. Que cette réduction soit le fait du hasard n'est pourtant pas exclu, aucun des *odds ratios* n'étant significativement différent de l'unité. Cependant, selon Bates et Blakely, les deux biais majeurs qui peuvent affecter les résultats, l'incertitude sur la partition responsable/non responsable et surtout l'incertitude sur l'« exposition au risque cannabis » auraient pour effet de rapprocher l'*odds ratio* de 1, mais non de le réduire. La convergence des résultats de trois des enquêtes sur les conducteurs tués favoriserait donc l'hypothèse d'un effet réel de réduction du risque d'être responsable d'un accident mortel. Cette conclusion reste spéculative.

Les données plus précises de Longo et coll. (2000a et b) font apparaître une relation entre la concentration de Δ^9-THC et le *ratio* de responsabilité ; les *odds ratios* valent respectivement 0,4, 0,5, et 1,8 pour les concentrations au-dessous de 1 ng/l, entre 1 ng/l et 2 ng/l et au-dessus de 2 ng/l ; la relation reste toutefois non significative, de même qu'est non significative la différence entre les concentrations moyennes chez les responsables (2,2 ng/l) et les non-responsables (1,6 ng/l). La relation croissante entre concentrations et ratios de responsabilité est moins claire pour les concentrations croissantes de Δ^9-THC-COOH : l'*odds ratio* apparaît néanmoins plus élevé au-delà de 30 ng/ml. Enfin, quel que soit le niveau de concentration, le Δ^9-THC en combinaison avec d'autres drogues accroît le risque d'être responsable de l'accident et ceci de façon significative.

Les résultats récents de Drummer et coll. (2001, communication personnelle) confirment certaines des tendances non significatives trouvées par Longo et coll. : alors que le ratio de responsabilité des conducteurs positifs au cannabis (Δ^9-THC ou métabolite) est égal à 1, ce ratio s'établit à 2 pour les conducteurs positifs au Δ^9-THC, et si l'on ne conserve que les concentrations supérieures à 5 ng/l il s'établit à 2,8.

Si aucune relation générale claire n'apparaît entre la présence de Δ^9-THC et la responsabilité de l'accident, ce défaut de relation est plus évident aux faibles niveaux de concentration de Δ^9-THC. Les données les plus récentes évoquent la possibilité d'un effet plus radical des cannabinoïdes à des concentrations suffisamment élevées. L'absence au niveau global de relation statistique entre l'usage du cannabis et l'implication dans les accidents est-elle à imputer aux biais de méthode ou à d'autres données sociales de l'usage du cannabis sur la route ? La question reste ouverte.

Odds ratios relatifs à la combinaison cannabis/alcool

De façon générale, les *odds ratio* relatifs à la combinaison alcool et cannabis ne sont pas significativement différents des *odds ratios* relatifs à l'alcool seul. En raison du fort taux de responsabilité du groupe alcool la méthode de responsabilité a peu de pouvoir discriminant pour séparer les effets de combinaison alcool-cannabis des effets de l'alcool seul.

En combinant les résultats des trois études portant sur les conducteurs tués (Williams et coll., 1985 ; Terhune et coll., 1992 ; Drummer, 1994), Bates et Blakely concluent que l'effet de la combinaison cannabis et alcool est probablement plus néfaste que l'effet de l'alcool seul, mais soulignent que cette inférence reste limitée en raison de la faible discrimination statistique.

Les études expérimentales suggèrent que de faibles niveaux d'alcool combinés au cannabis peuvent conduire à un risque équivalent aux hauts niveaux d'alcool. En stratifiant les résultats des différentes études selon le niveau d'alcool, Bates et Blakely (1999) n'ont pas réussi à mettre en évidence la même conclusion.

Ainsi, l'effet combiné du cannabis et de l'alcool sur le risque d'accidents mortels ou corporels graves, comparativement au risque alcool seul, est assez peu clairement mis en évidence par les études de responsabilité (Bates et Blakely, 1999). Au terme de ces analyses, il n'est pas non plus démontré à l'échelle de la population des conducteurs d'association entre la consommation le cannabis, en l'absence de celle d'autres substances psychoactives et notamment de l'alcool, et un risque plus grand d'être responsable d'un accident mortel ou corporel grave. Cela ne signifie pas nécessairement que le cannabis n'affecte pas le risque d'accidents moins graves. Si, en effet, une moindre « prise de risque », postulée par plusieurs chercheurs, réduit la gravité des accidents potentiels sous cannabis de même que le risque d'être impliqué comme responsable, l'altération des performances pourrait néanmoins augmenter le risque global d'accident.

Les résultats, en définitive, 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 mortel ou corporel grave. Les difficultés d'ordre méthodologique, qui rendent cette démonstration malaisée, contribuent pour une grande part à l'absence de résultats statistiquement indiscutables. Les analyses de responsabilité permettent néanmoins d'inférer que l'association entre l'alcool et le cannabis augmente le risque d'être responsable d'un accident par rapport à la consommation d'alcool seule ; ce résultat demande toutefois à être consolidé. Enfin, les données les plus récentes tendent à montrer que le risque d'être responsable augmente aux fortes concentrations de Δ^9-THC. Cela concernerait notamment la consommation de cannabis précédant immédiatement la conduite, et peut-être les consommations chroniques.

En conclusion, les cannabinoïdes sont les drogues illicites le plus fréquemment détectées au sein de populations de conducteurs. Les données expérimentales permettent de préjuger d'une dangerosité routière liée à la consommation de cannabis, mais, faute d'études épidémiologiques rigoureuses et fiables, il est aujourd'hui encore impossible de parvenir à des conclusions prouvant que l'usage du cannabis est facteur d'accidents d'ampleur significative.

Aucune étude n'est parvenue à démontrer que la consommation de cannabis seule augmente le risque d'être responsable d'un accident corporel ou mortel grave. Les résultats des tests expérimentaux et les données épidémiologiques sont néanmoins en cohérence sur le fait que la dangerosité routière serait associée à des modes de consommation du cannabis qui se traduisent soit par des niveaux de concentration élevés, soit par des mélanges avec l'alcool.

Au-delà des interrogations qui demeurent sur le rôle du cannabis comme facteur du 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. Les corrélations entre concentrations salive/sang pour le Δ^9-THC (analogues des concentrations air/sang pour l'alcool) font espérer l'émergence de dispositifs utilisables dans les enquêtes sur route ouvrant la voie à des études épidémiologiques en bonne et due forme. Mais il reste une difficulté de fond liée au fait que le Δ^9-THC seul n'est pas prédictif de la déficience de la performance.

En définitive, si l'on peut présager d'une parenté entre l'action préventive routière qui tend à se mettre en place pour le cannabis et celle qui existe pour l'alcool, le substrat scientifique dans le cas du cannabis semble encore fragile.

BIBLIOGRAPHIE

ALVAREZ FJ, SANCHO M, VEGA J, DEL RIO MC, RAMS MA, QUEIPO D. Drugs other than alcohol (medecine and illicite drugs) in people involved in fatal road accidents in Spain. *In :* T'97 Proceedings of the International conference on alcohol, drugs and traffic safety. MERCIER-GUYON CH, ed. CERMT, Annecy, France, 1997 : 677-682

ANONYME. Groupe Pompidou. Circulation routière et drogues. Actes du Séminaire de Strasbourg, 19-21 avril 1999, organisé par le Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite de stupéfiants. Éditions du Conseil de l'Europe, décembre 1999

ANONYME. National highway traffic safety administration (NHTSA) notes. Marijuana and alcohol combined severely impede driving performance. *Ann Emerg Med* 2000, **35** : 398-399

BAILEY J. The role of alcohol and drugs in injury road accident in New Zealand. *In :* Proceedings of the 10th International conference on alcohol, drugs and traffic safety, NOORDZIJ PC, ROSZBACH R, eds, 1987 : 279-281

BARNETT G, LICKO V, THOMPSON T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology* 1985, **85** : 51-56

BATES MN, BLAKELY TA. Role of cannabis in motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 1999, **21** : 222-232

CHARLIER C, VERSTRAETE A, MAES V, WENNIG R, PLOMTEUX G. Drogues stupéfiantes et sécurité routière en Belgique. *Toxicorama* 1998, **X** : 27-31

CHRISTOPHERSEN AS, BEYLICH K, BJORNEBOE A, FOSSER S, GLAD A, MORLAND J. Prevalence of alcool and drugs in blood samples from norwegian drivers involved in road traffic accident. *In :* Proceeding of the 13th international conference on alcohol, drugs and traffic safety. 1995, **2** : 768-772

CHRISTOPHERSEN AS, MORLAND J. Drugged driving, a review based on the experience in Norway. *Drug Alcohol Depend* 1997, **47** : 125-135

CIMBURA G, LUCAS DM, BENNETT RC, DONELSON AC. Incidence and toxicological aspects of cannabis and ethanol detected in 1394 fatally injured drivers and pedestrians in Ontario (1982-1984). *J Forensic Sci* 1990, **35** : 1035-1041

CROUCH DJ, BIRKY MM, GUST SW, ROLLINS DE, WALSH JM, MOULDEN JV, QUINLAN KE, BECKEL RW. The prevalence of drugs and alcohol in fatally injured truck drivers. *J Forensic Sci* 1993, **38** : 1342-1353

DE GIER J. Rapport de synthèse sur les enquêtes relatives à la prévalence des drogues illicites dans le domaine de la circulation routière dans différents pays européens. *In :* Pompidou (Groupe), 1999 : 13-71

DEL RIO MD, JAVIER ALVAREZ F. Illegal drug taking and driving : patterns of drug taking among Spanish drivers. *Drug Alcohol Depend* 1995, **37** : 83-86

DETR. Department of the environment, transport and the regions, 2000

DUSSAULT C, LEMIRE AM, BOUCHARD J, BRAULT M. Drug use among Quebec drivers : the roadside survey. *In :* Proceedings of the 15th International conference on alcohol, drugs and traffic safety, LAURELL AND SCHLYTER eds, 2000, **2**

DRUMMER O. Drugs in drivers killed in australian road accidents : the use of responsability analysis to investigate the contribution of drugs to fatal accidents. Victorian institute of forensic pathology, Department of forensic medicine, Monash university, Victoria, 1994

DRUMMER O, CHU M, GEROSTAMOULOS J. Involment of drugs in accident causation. *J Aust Roads Working Group*, 2001

FERRARA S, ZANCANER S, SNENGHI R, BERTO F. Psychoactive drugs involvement in traffic accidents in Italy. *In* : Proceedings of the 11th international conference on alcohol, drug and traffic safety, National Safety Council, Chicago, 1990 : 260-264

GEROSTOMOULOS J, DRUMMER H. Incidence of psychoactive cannabinoïds in drivers killed in motor vehicle accidents. *J Forensic Sci* 1993, **38** : 649-656

GJERDE H, KINN G. Impairment in drivers due to cannabis in combination with other drugs. *Forensic Sci Int* 1991, **50** : 57-60

HUESTIS MA, SAMPSON AH, HOLICKY BJ, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Characterization of the absorption phase of majijuana smoking. *Clin Pharmacology Ther* 1992, **52** : 31-41

HUNTER CE, LOKAN RJ, LONGO MC, WHITE JM, WHITE MA. The prevalence and role of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants in non-fatal crashes. Adelaïde, South Australia : Forensic Science, Department for administrative and Information Services, 1998

KINTZ P, CIRIMELE V, MAIROT F, MUHLMANN M, LUDES B. Analyses toxicologiques pratiquées sur 198 conducteurs accidentés. *Presse Méd* 2000, **29** : 1275-1278

KLONOFF H. Marijuana and driving in real-life situations. *Science* 1974, **186** : 317-324

KR[F&]GER H, SCHULZ E, MARGERL H. The German Roadside Survey 1992-1994. Saliva analyses from an unselected driver population : licit and illicit drugs. *In* : Proceedings of the 13th International conference on alcohol, drugs and traffic safety. KLOEDEN AND MCLEAN EDS, Australia, 1995, **1** : 55-62

KURZTHALER I, HUMMER M, MILLER C, SPERNER-UNTERWEGER B, GUNTHER V et coll. Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *J Clin Psychiatry* 1999, **60** : 395-399

LAGIER G. Livre blanc : Sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments. RAPPORTS OFFICIELS éds, 1996, 254 p

LAMERS CTJ, RAMAEKERS JG. Visual search and urban city driving under the influence of marijuana and alcohol. Maastricht, the Netherlands. Report DOT HS 809 020. ed NHTSA US DOT, 2000

LIGUORI A, GATTO CP, ROBINSON JH. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav Pharmacol* 1998, **9** : 599-609

LOGAN BK, SCHWILKE EW. Drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *J Forensic Sci* 1996, **41** : 505-510

LONGO MC, HUNTER CE, LOKAN RJ, WHITE JM, WHITE MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants among injured drivers and their role in driver culpability : part I : the prevalence of drug use in drive the drug-positive group. *Accid Anal Prev* 2000a, **32** : 613-622

LONGO MC, HUNTER CE, LOKAN RJ, WHITE JM, WHITE MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants among injured drivers and their role in driver culpability : part II : the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000b, **32** : 623-632

LOUWERENS J, GLOERICH A, DE VRIES G, BROOKHUIS K, O'HANLON J. The relationsip between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving performance during high speed travel. In : Proceedings of the 10th International conference on alcohol, drugs and traffic safety. NOORDZIJ PC, ROSZBACH R, eds., Amsterdam, 1987 : 183-192

MARQUET P, DELPLA PA, KERGUELEN S, BREMOND J, FACY F et coll. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France : a collaborative study. *J Forensic Sci* 1998, **43** : 806-811

MATHIJSSEN MPM. Drug, medecijn en alcoholgebruik van automobilisten in Nederland. Report R-98-14 of the Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeerveiligheid SWOW, Leidschendam, 1998

MCLEAN S, PARSONS RS, CHESTERMAN RB, DINEEN R, JOHNSON MG, DAVIES NW. Drugs, alcohol and road accidents in Tasmania. *Med J Aust* 1987, **147** : 6-11

MEULEMANS A, HOOFT P, VAN CAMP L, DE VRIEZE N, BUYLAERT W et coll. Belgian toxicology and trauma study. Besedim, BLT et IBSR eds, 1997, 83 p

MOSKOVITZ H. Experimental behavioral studies : then, now and future. *In* : Proceedings of the 15th international conference on alcohol, drugs and traffic safety, LAURELL AND SCHLYTER eds, 2000, **1**

MOSKOWITZ H. Marijuana and driving. *Accid Anal Prev* 1985, **17** : 323-345

MURA P. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Elsevier, collection Option Bio, 1999, 239 p

MURA P, PÉPIN G, MARQUET P, GOULLE JP, DEVEAUX M et coll. Place des stupéfiants dans les accidents mortels et corporels de la voie publique. Résultats de 169 analyses sanguines réalisées en 1998 et 1999 à la demande d'une autorité judiciaire. *Toxicorama* 1999, **XI** : 225-231

MURA P, PERRIN M, CHABRILLAT M, GIRARD J, DUMESTRE-TOULET V, PÉPIN G. L'évolution des teneurs en THC dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annales de Toxicologie Analytique* 2001, **13** : sous presse.

PÉLISSIER AL, LEONETTI G, KERGUELEN S, BREMOND J, BOTTA A et coll. Le dépistage urinaire des psychotropes illicites chez les conducteurs de véhicules accidentés. *Ann Biol Clin* 1996, **54** : 365-371

PÉPIN G, MURA P, KINTZ P, DUMESTRE-TOULET V, GHYSEL MH et coll. Recherche de stupéfiants dans le sang de conducteurs d'automobiles : résultats d'une compilation française d'expertises toxicologiques. *Toxicorama* 1999, **XI** : 12-16

PERL J, HODDER A, RAVI B, STARMER G, TATTAM B et coll. Drug usage by drivers in NSW - a new look at the drug-impaired drivers. *In* : Proceedings of the 11th international conference on alcohol, drug and traffic safety, National Safety Council, Chicago, 1990 : 1-10

ROBBE HWJ. Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1998, **13** : S70-S78

ROBBE HWJ, O'HANLON JF. Marijuana, alcohol and actual performance. Maastricht, the Netherlands. Report DOT HS 808 939, Ed NHTSA US DOT, july 1999

ROBBE HWJ. Marijuana use and driving. *J Int Hemp Assoc* 1994, **1** : 44-48

SCHERMANN JM. Evaluation du risque d'accident de la circulation lié à l'absorption de drogues illicites. Convention direction de la sécurité routière. 1993 (cité par LAGIER, Livre blanc)

SEXTON BF,TUNBRIDGE RJ, BROOK-CARTER N, JACKSON PG, WRIGHT K et coll. The influence of cannabis on driving. TRL Report 477, 2000, 106 p

SEYMOUR A, OLIVER JS. Role of drugs and alcohol in impaired drivers and fatally injured drivers in the Strathclyde police region of Scotland, 1995-1998. *Forensic Sci Int* 1999, **103** : 89-100

SJOGREN H, BJORNSTIG U, ERIKSSON A, OHMAN U, SOLARZ A. Drug and alcohol use among injured motor vehicle drivers in Sweden : prevalence, driver, crash, and injury characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 968-973

SKURVEIT S, CHRISTOPHERSEN AS, MORLAND J. Driving under influence of alcohol and other drugs in Norway. Proceedings of the Conference Road Safety in Europe and Strategic Highway Research Program. Prague, Czech Republic, september 20-22 1995. *VTI Konferens 4A* 1996, **3** : 40-44

SMILEY A. Marijuana : on-road and driving simulator studies. *In* : The heath effects of cannabis, chapter 5, Kalant H eds, Toronto - Centre for addiction and mental health, 1998, 526 p

SMILEY A. Marijuana : on-road and driving simulator studies. *Alcohol Drugs Driving Abstr Rev*, 1986, **2** : 121-134

SODERSTROM CA, TRIFILLIS AL, SHANKAR BS, CLARK WE, COWLEY RA. Marijuana and alcohol use among 1023 trauma patients. A prospective study. *Arch Surg* 1988, **123** : 733-737

SODERSTROM CA, DISCHINGER PC, KERNS TJ, TRIFILLIS AL. Marijuana and other drug use among automobile and motorcycle drivers treated at a trauma center. *Accid Anal Prev* 1995, **27** : 131-135

STARMER G, CAIRNS D, MASCORD D, PERL J, TATTTAM B et coll. Effects of psychoactive drugs on car driving performance : drugs in crashinvolved drivers. *Clin Neuropharmacology* 1992, **15** : 598A-600A

TERHUNE K, FELL J. The role of alcohol, marijuana, and other drugs in the accidents of injured drivers. Report DOT HS 5 01179, NHTSA ed, 1982

TERHUNE K, IPPOLITO C, HENDRIKS D, MICHALOVIC J, BOGEMA S, SANTINGA P. The incidence and role of drugs in fatally injured drivers. Report DOT HS 808 065, NHTSA ed, 1992

TUNBRIGDGE R J, ROWE D J, KEIGAN M, JACKSON PG. The incidence of drugs in road accident fatalities in Great Britain. *In* : Proceedings of the 15th International conference on alcohol, drugs and traffic safety, LAURELL AND SCHLYTER eds, 2000, 2

WALLER PF, BLOW FC, MAIO RF, SINGER K et coll. Crash characteristics and injuries of victims impaired by alcohol versus illicit drugs. *Accid Anal Prev* 1997, **29** : 817-827

WARD NJ, DYE L. Cannabis and driving. A review of the literature and commentary. Ed Department of the Environment, transport and the regions. London road safety research report n° 12, 1999, 94 p

WILLIAMS A, PEAT M, CROUCH D, WELLS J, FINKLE B. Drugs in fatally injured young male drivers. *Public Health Report* 1985, **100** : 19-25

WORM K, STEENTOFT A. Drugs and narcotics in danish drivers. *J Traffic Med* 1996, **24** : 39-42

ZANCANER S, GEORGETTI R, FENATO F, ROSSI A, TEDESCHI L et coll. Psychoactive substances and driving disability : epidemiological road side survey in nortern Italy. *In* : Proceedings of the 13th International conference on alcohol,drugs and traffic safety. KLOEDEN AND MCLEAN eds, Australia, 1995, **2** : 773-779

9

Effets de la consommation de cannabis sur les fonctions cognitives et psychomotrices

La consommation de cannabis entraîne des effets neuropsychiques qui sont dus au principe actif le Δ^9-THC. Ces effets apparaissent environ 15 à 20 minutes après l'inhalation chez les individus naïfs et un peu plus tard chez les consommateurs réguliers. Après ingestion orale de cannabis, ils ne sont observés qu'au bout de 4 à 6 heures. Les effets sont évolutifs pendant la période d'imprégnation : certains apparaissent ou sont majorés avec l'augmentation de la concentration en Δ^9-THC. Toutefois, avec la même dose, l'effet obtenu est très variable selon les individus : la manière de fumer intervient dans la proportion de Δ^9-THC absorbée (de 10 % à 30 % selon les fumeurs) ; des facteurs individuels peuvent perturber le métabolisme hépatique (alcoolisme, prise de médicaments…). En général, les effets neuropsychiques disparaissent 4 heures après la consommation d'une dose inférieure à 20 mg de Δ^9-THC par inhalation.

Parallèlement à ces effets, des troubles de l'attention, de la mémoire immédiate apparaissent. Ils peuvent être accompagnés de troubles de la perception sensorielle (vision, ouïe), ainsi que de perturbations de la coordination psychomotrice. Ces troubles surviennent 15 minutes après le début d'une consommation ponctuelle et peuvent se prolonger plusieurs heures.

Effets immédiats ou à court terme liés à la prise de cannabis

La consommation de cannabis altère les performances cognitives et psychomotrices avec toutefois de substantielles variations interindividuelles.

Études expérimentales des troubles cognitifs sous influence

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 (Ferraro, 1980 ; Hollister, 1986 ; Hall et coll., 1994). Les troubles de la mémoire évalués par les épreuves de libre rappel sont caractérisés par l'intrusion de nouveaux items et des persévérations (Borg et coll, 1975 ; Miller et coll., 1976, 1978 ; Block et coll., 1992, 1998 ; Ameri, 1999). La performance des volontaires lors des tests autres que ceux destinés à évaluer la mémoire est peu ou pas modifiée selon les études (Dornbush et Kokkevi, 1976 ; Clark et Nakashima, 1968 ; Block et coll., 1992, 1998). Les perturbations mises en évidence sous l'emprise de cannabis sont sensiblement les mêmes chez les consommateurs chroniques et chez les consommateurs occasionnels (Dornbush et Kokkevi, 1976).

Études expérimentales des effets sur les performances psychomotrices dans l'accomplissement des tâches complexes

L'administration de cannabis chez des volontaires naïfs ou consommateurs réguliers met en évidence des perturbations des performances psychomotrices. Une revue (Chait et Pierri, 1992) fait le point sur l'ensemble des études réalisées, souligne les inconsistances de certaines d'entre elles, les difficultés méthodologiques inhérentes à ce type de recherche et rappelle que les caractéristiques individuelles peuvent être à l'origine des différences observées. D'après l'ensemble des études, la prise de cannabis entraîne une altération des performances psychomotrices lors de l'accomplissement de tâches complexes liée aux troubles de l'attention, de la coodination perceptivomotrice et à l'allongement du temps de réaction (Hall et Solowij, 1998 ; Ameri, 1999 ; Solowij, 1999). Les mouvements oculaires sont des indicateurs très sensibles du fonctionnement cérébral et peuvent être considérés comme marqueurs de l'intoxication. Fant et coll. (1998) décrivent une diminution de vitesse de la poursuite visuelle dans le champ central et périphérique après 15 minutes d'inhalation de cannabis se maintenant pendant plus de 5 heures. Cependant, ils n'observent pas d'effet résiduel le lendemain.

Les perturbations psychomotrices associées à la prise de cannabis limitent donc les activités que les individus sont susceptibles de faire de manière efficace ou en toute sécurité comme la conduite automobile ou le pilotage d'avion.

Relations doses-effets

Les effets cognitifs et psychomoteurs sont corrélés à la quantité de cannabis inhalée (Borg et coll., 1975) ou ingérée (Chesher et coll., 1990) et à la concentration plasmatique lorsqu'elle est recherchée (Azorlosa et coll.,

1992). Une quantité correspondant à 25 bouffées altère les compétences psychomotrices et les performances cognitives, cela de façon plus nette que la consommation de 10 bouffées ou de 4 bouffées (Azorlosa et coll., 1992). Les taux plasmatiques maximaux passent alors de 57 ng/ml (pour 4 bouffées d'une cigarette contenant 1,75 % de Δ^9-THC) à 268 ng/ml (pour 25 bouffées d'une cigarette contenant 3,55 % de Δ^9-THC). Heishman et coll. (1997) établissent une équivalence approximative entre 16 bouffées à 3,55 % de Δ^9-THC et environ 70 g d'alcool. A ces doses, l'altération porte sur la mémoire, les performances cognitives et psychomotrices et sur l'humeur.

Selon certaines études, la durée des altérations cognitives peut se poursuivre pendant 24 heures (Chait, 1990 ; Heishman et coll., 1990, 1997). Les effets résiduels du lendemain sont d'autant mieux observés, avec une batterie de tests simples, que la dose est supérieure à une ou deux cigarettes. Cependant, pour la réalisation de tâches complexes, en simulateur de vol par exemple, une étude (Yesavage et coll., 1985) mettait en évidence une altération des performances psychomotrices des pilotes 24 heures après la prise d'une cigarette contenant 19 mg de Δ^9-THC : déviation de l'altitude, difficultés à maîtriser le plan de vol et à apprécier la durée des manœuvres ainsi qu'à les effectuer correctement.

Apport de l'imagerie fonctionnelle

Plusieurs études ont recherché les effets du cannabis sur les potentiels évoqués et sur l'électroencéphalogramme (pour revue Struve et coll., 1990). 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 du lobe temporal (O'Leary et coll., 1997, 2000). La consommation de cannabis modifie également le flux sanguin dans d'autres régions du cerveau telles que le lobe frontal et le cervelet latéral (Mathew et coll., 1992). Le métabolisme du glucose cérébral a également été évalué par tomographie à émission de positrons avant et après la prise de cannabis chez des sujets naïfs et chez des consommateurs abusifs de cannabis. Le Δ^9-THC induit une augmentation du métabolisme cérébelleux chez tous les sujets (le niveau de base du métabolisme est inférieur chez les sujets abuseurs) et une augmentation du métabolisme dans le cortex orbitofrontal et préfrontal, et les ganglions de la base uniquement chez les sujets abuseurs (Volkow et coll., 1996).

Effets observés chez les consommateurs hors laboratoire

Les données issues des tests effectués en laboratoire pourraient ne pas être rigoureusement identiques aux effets du cannabis dans un environnement naturel. Néanmoins, 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. Ces perturbations sont donc susceptibles de retentir sur le travail scolaire chez les adolescents.

Effets cognitifs liés à la consommation chronique de cannabis

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.

Études à la Jamaïque, en Grèce, au Costa Rica et en Inde

Des études américaines et canadiennes, réalisées dans les années soixante-dix à la Jamaïque, en Grèce, au Costa Rica, pays où l'usage de cannabis est traditionnel et où il était possible de constituer des groupes homogènes de consommateurs, ne montraient pas de différences entre les usagers chroniques et les non-usagers en ce qui concerne la détérioration des fonctions cognitives (Bowman et Pihl, 1973 ; Satz et coll., 1976).

Des études de suivi plus récentes dans les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix (Page et coll., 1988 ; Fletcher et coll., 1996) menées avec de nouveaux tests au Costa Rica montraient néanmoins des différences entre usagers de cannabis et non-usagers. En particulier, les usagers de longue date se rappelaient moins de mots d'une liste présentée auparavant et le temps de réponse était plus long. En Inde, une évaluation des fonctions cognitives effectuée dix ans après les premiers tests sur une cohorte d'usagers et de témoins mettait également en évidence des différences dans les scores entre usagers et non-usagers (Mendhiratta et coll., 1988).

Études aux États-Unis

Des études anciennes rapportaient des déficiences mnésiques chez de forts consommateurs de cannabis (Entin et Goldzung, 1973 ; Gianutsos et Litwak, 1976). D'autres études ne confirmaient pas ces résultats (Weckowick et Janssen, 1973 ; Schaeffer et coll., 1981) ou mettaient en évidence des perturbations de faible ampleur (Carlin et Trupin, 1977).

Quelques travaux plus récents ont rapporté des déficits subtils des fonctions cognitives chez les grands consommateurs adultes ou adolescents, détectés

après une brève (24 heures) période d'abstinence (Schwartz et coll., 1989 ; Block et Ghoneim, 1993 ; Pope et coll., 1995 ; Pope et Yurgelun-Todd, 1996). Les perturbations cognitives, lorsqu'elles sont observées 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…), les compétences verbales et mathématiques établies d'après des tests standardisés.

L'étude de Schwartz et coll. (1989) menée chez des adolescents met en évidence une persistance des perturbations objectivées par deux tests (*Wechsler Memory Prose Passage* ; *Benton Visual Retention Test*) après 6 semaines d'abstinence. On peut noter que c'est également le temps que met le flux sanguin cérébral régional pour se normaliser, la consommation importante de cannabis étant responsable d'une diminution de ce flux (Tunving et coll., 1986).

Apport des techniques spécialisées d'encéphalographie

Quelques études utilisant des techniques spécialisées d'encéphalographie ont révélé des anomalies d'amplitude de certaines ondes en réponse à des stimuli visuels ou auditifs chez des usagers chroniques de cannabis. L'étude des potentiels « cognitifs » (ou *Event Related Potentials*) peut, en effet, apporter des informations sur certains aspects du fonctionnement cognitif. Une équipe a mis en évidence, chez les consommateurs chroniques de cannabis, une diminution de l'amplitude de l'onde P300 (Solowij et coll., 1991, 1995a), suggérant un dysfonctionnement dans la capacité à traiter efficacement l'information. Cet effet n'est pas relié au temps écoulé depuis le dernier usage ni au taux de métabolite urinaire suggérant que les perturbations peuvent durer au-delà d'une courte période d'abstinence. On sait que l'amplitude de l'onde P300 est trouvée constamment abaissée chez les schizophrènes (Pfefferbaum et coll., 1989 ; Michie et coll., 1990) et les alcooliques (Porjesz et Begleiter, 1989).

D'autres auteurs ne retrouvent pas les altérations de l'onde P300 chez les consommateurs de cannabis (ne présentant pas de troubles psychiatriques) après ajustement sur l'âge avec les témoins (Patrick et coll., 1995). En revanche, ces auteurs montrent que l'amplitude de l'onde P50 est différente chez les usagers de cannabis et chez les témoins (Patrick et coll., 1999 ; Patrick et Struve, 2000). Le degré de ce dysfonctionnement, parmi les usagers, est significativement corrélé avec la fréquence de l'usage hebdomadaire.

Séquelles liées à la consommation chronique ?

Si la consommation chronique altère bien le fonctionnement cognitif, la question de la persistance des altérations après la cessation de la consommation reste posée.

Au début des années soixante-dix, certaines études suggéraient que le cannabis pourrait être à l'origine d'une neurotoxicité lésionnelle (Campbell et coll., 1971 ; Natrass, 1971 ; Tennant et Groesbeck, 1972 ; Kolansky et Moore, 1972). Des études plus récentes utilisant des techniques avancées de neuroimagerie n'ont confirmé ces résultats ni chez l'homme (Kuehnle et coll., 1977) ni chez le babouin (Ames et coll., 1979).

Plusieurs études montrent que les ex-consommateurs récupèrent globalement des fonctions cognitives normales, mais que selon la durée d'usage des perturbations subtiles sur la capacité à traiter les informations complexes pourraient persister (Solowij et coll., 1995). Ces effets résiduels demandent à être confirmés sur des populations plus importantes.

Une étude récente met en évidence une corrélation entre certaines perturbations persistantes et l'âge de début de la consommation : les usagers ayant commencé à consommer avant l'âge de 16 ans présentaient un temps de réaction plus long dans un test de balayage visuel que les usagers ayant consommé après l'âge de 16 ans. Ces derniers ne présentaient pas de différence avec des sujets témoins (Ehrenreich et coll., 1999). D'après les auteurs, ces données suggèrent qu'un début de consommation à la préadolescence peut conduire à des effets persistants sur des fonctions spécifiques d'attention à l'âge adulte. L'hypothèse d'une interférence avec les systèmes cannabinoïdes endogènes durant la phase de développement péripubertaire est évoquée. Signalons enfin qu'il a été montré des effets résiduels sur la mémoire visuospatiale plus marqués et plus prolongés chez la femme (Pope et coll., 1997) qui pourraient éventuellement être liés au sevrage.

L'altération des compétences cognitives pourrait correspondre à un dysfonctionnement préfrontal temporaire (Lundqvist, 1995a). Ces altérations sont bien moins évidentes que celles liées à une consommation chronique élevée d'alcool (Solowij, 1998).

Études sur la motivation

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.

Études menées auprès d'élèves

Plusieurs études menées auprès d'élèves du secondaire mettent en relation un usage intensif de cannabis et de mauvais résultats scolaires (Jessor et coll., 1980 ; Kandel et coll., 1984 ; Brook et coll. 1985 ; Block et coll., 1988). Cependant, certains auteurs soulignent que les élèves consommateurs intensifs de cannabis sont souvent en situation d'échec avant même le début de la

consommation (Shedler et Block, 1990) et présentent divers troubles d'ordre émotionnel, psychologique ou comportemental (Donovan et Jessor, 1985 ; Kleinman et coll., 1988 ; Dembo et coll., 1990 ; Scheier et Newcombe, 1991 ; Musty et Kabak, 1995).

Études menées en milieu professionnel

Les études anciennes menées dans les pays à forte consommation de cannabis comme au Costa Rica, en Jamaïque ou en Grèce (Carter et Doughty, 1976 ; Comitas, 1976 ; Boulougouris et coll., 1976) n'ont pas apporté de données convaincantes quant à une moindre activité professionnelle chez les gros consommateurs. Au Costa Rica, le nombre de chômeurs était cependant supérieur parmi les usagers (Carter et Doughty, 1976). De même, aux États-Unis, une étude signale des périodes plus longues et plus fréquentes de chômage chez les consommateurs (Kandel et Davies, 1990).

Études menées en laboratoire

Les études menées en milieu résidentiel chez des volontaires pendant plusieurs jours avaient pour objet d'étudier les effets du cannabis sur le comportement des personnes au cours de différentes phases de travail, d'activités sociales et récréationnelles imposées. Ces études, peu nombreuses et difficiles à interpréter, indiquent que les performances comportementales, y compris dans les activités sociales et récréationnelles pourraient être altérées par une consommation de cannabis (Foltin et coll., 1986, 1988, 1990).

Observations cliniques

Plusieurs auteurs (Mc Glothin et West, 1968 ; Smith, 1968 ; Miles, 1975 ; Voth, 1982) ont décrit un syndrome « amotivationnel » selon la dénomination française (Deniker et coll., 1979) qui se traduit par un déficit de l'activité professionnelle ou scolaire, mais également par une pauvreté idéatoire et une indifférence affective chez les gros consommateurs. Les relations entre une décroissance des performances instrumentales mises en évidence dans les études expérimentales et le syndrome amotivationnel observé en clinique restent peu claires (Chait et Pierri, 1992). Pour savoir si ces troubles des comportements sont postérieurs ou antérieurs à la consommation de cannabis, il faudrait de grandes études prospectives.

En conclusion, les altérations de la mémoire, de l'attention et de la concentration dues à la prise de cannabis 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, par exemple, les pilotes d'avion, les contrôleurs aériens, les conducteurs de poids lourds, mais

évidemment aussi les conducteurs de voitures. Les effets sur la mémoire à court terme doivent être connus des adolescents et notamment de ceux qui ont un usage répété. Cet effet peut perturber l'apprentissage des connaissances et les possibilités d'accomplissement scolaire des adolescents.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMEC C, PIHL RO, LEITER L. An analysis of the subjective marijuana experience. *Int J Addict* 1976, **11** : 295-307

ADAMS IB, MARTIN BR. Cannabis : pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996, **91** : 1585-1614

AMERI A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999, **58** : 315-348

AMES FR, BROWNELL B, ZVURMOND TJ. Effects of the oral administration of cannabis Sativa (dagga) on charma baboons (Papio ursinus). *S Afr Med J* 1979, **55** : 1127-1132

AZORLOSA JL, HEISHMAN SJ, STITZER ML, MAHAFFEY JM. Marijuana smoking : effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 114-122

BLOCK J, BLOCK JH, KEYES S. Longitudinally foretelling drug usage in adolescence : early childhood personality and environmental precursors. *Child Development* 1988, **59** : 336-355

BLOCK RI, FARNHAM S, BRAVERMAN K, NOYES R JR, GHONEIM MM. Long-term marijuana use and subsequent effects on learning and cognitive functions related to school achievement : preliminary study. *Nida Res Monogr* 1990, **101** : 96-111

BLOCK RI, FARINPOUR R, BRAVERMAN K. Acute effects of marijuana on cognition : relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **43** : 907-917

BLOCK RI, GHONEIM MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology* 1993, **110** : 219-228

BLOCK RI, ERWIN WJ, FARINPOUR R, BRAVERMAN K. Sedative, stimulant, and other subjective effects of marijuana : relationships to smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 405-412

BORG J, GERSHON S, ALPERT M. Dose effects of smoked marihuana on human cognitive and motor functions. *Psychopharmacologia* 1975, **42** : 211-218

BOULOUGOURIS JC, LIAKOS A, STEFANIS C. Social traits of heavy hashish users and matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 17-23

BOWMAN M, PIHL RO. Cannabis : psychological effects of chronic heavy use : a controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Pharmacologia* 1973, **29** : 159-170

BROOK JS, GORDON AS, WHITEMAN M. Stability of personality during adolescence and its relationship to stage of drug use. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1985, **111** : 317-330

BUDNEY AJ, BICKEL WK, AMASS L. Marijuana use and treatment outcome among opioid-dependent patients. *Addiction* 1998, **93** : 493-503

BUDNEY AJ, RADONOVICH KJ, HIGGINS ST, WONG CJ. Adults seeking treatment for marijuana dependence : A comparison with cocaine-dependent treatment seekers. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998, **6** : 419-426

CAMPBELL AM, EVANS M, THOMSON JL, WILLIAMS MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971, **2** : 1219-1224

CAMPBELL I. The amotivational syndrome and cannabis use with emphasis on the Canadian scene. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 33-36

CARLIN AS, TRUPIN EW. The effect of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. *Int J Addict* 1977, **12** : 617-624

CARTER WE, DOUGHTY PL. Social and cultural aspects of cannabis use in Costa Rica. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 2-16

CHAIT LD. Subjective and behavorial effects of marijuana the morning after smoking. *Psychopharmacology* 1990, **100** : 328-333

CHAIT LD, PIERRI J. Effects of smoked marijuana on human performance : a critical review. *In* : Marijuana/Cannabinoids : neurobiology and neurophysiology. MURPHY LBARTKE A eds. BOCA RATON CRC Press, 1992 : 387-423

CHESHER GB, BIRD KD, JACKSON DM, PERRIGNON A, STARMER GA. The effects of orally administered delta 9-tetrahydrocannabinol in man on mood and performance measures : a dose-response study. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **35** : 861-864

CLARK LD, NAKASHIMA EN. Experimental studies of marihuana. *Am J Psychiatry* 1968, **125** : 135-140

CO BT, GOODWIN DW, GADO M, MIKHAEL M, HILL SY. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA* 1977, **237** : 1229-1230

COHEN S. The 94-day cannabis study. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 211-220

COMITAS L. Cannabis and work in Jamaica : a refutation of the amotivational syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 24-32

DEMBO R, WILLIAMS L, LA VOIE L, GETREU A, et coll. A longitudinal study of the relationships among alcohol use, marijuana/hashish use, cocaine use, and emotional/psychological functioning problems in a cohort of high-risk youths. *Int J Addictions* 1990, **25** : 1341-1382

DENIKER P, COLONNA L, LOO H, PETIT M. Pharmacopsychoses et syndrome déficitaire. *Evol Psychiatr* 1979, **44** : 283

DONOVAN JE, JESSOR R. Structure of problem behavior in adolescence and young adulthood. *J Consult Clin Psychol* 1985, **53** : 890-904

DORNBUSH RL, KOKKEVI A. Acute effects of cannabis on cognitive, perceptual, and motor performance in chronic hashish users. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 313-322

EHRENREICH H, RINN T, KUNERT HJ, MOELLER MR, POSER W et coll. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 1999, **142** : 295-301

ENTIN EE, GOLDZUNG PJ. Residual effects of marihuana usage on learning and memory. *Psychol Rec* 1973, **23** : 169-178

FANT RV, HEISHMAN SJ, BUNKER EB, PICKWORTH WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 777-784

FERRARO DP. Acute effects of marijuana on human memory and cognition. *NIDA Res Monogr* 1980, **31** : 98-119

FLETCHER JM, PAGE JB, FRANCIS DJ, COPELAND K, NAUS MJ et coll. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1051-1057

FOLTIN RW, FISCHMAN MW, BRADY JV, BERNSTEIN DJ, CAPRIOTTI RM et coll. Motivational effects of smoked marijuana : behavioral contingencies and low-probability activities. *J Exp Anal Behav* 1990, **53** : 5-19

FOLTIN RW, FISCHMAN MW, NELLIS MJ, BERNSTEIN DJ, RUIZ MR, BRADY JV. Marijuana effects and behavioral contingencies. *Nida Res Monogr* 1986, **67** : 355-361

FOLTIN R, FISCHMAN M, BRADY J. Interactions between social behavior and smoked marijuana. *Nida Res Monogr* 1988, **81** : 47-52

GIANUTSOS R, LITWAK AR. Chronic marijuana smokers show reduced coding into long-term storage. *Bulletin of the Psychonomic Society* 1976, **7** : 277-279

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

HALL W, BABOR F. Cannabis use and public health : assessing the burden. *Addiction* 2000, **95** : 485-490

HALL W, SOLOWIJ N, LEMON L. The health and psychological consequences of cannabis use. Monograph series. Department of human services and health eds, 1994

HEATH RG. Marijuana : effects on deep and surface electroencephalograms of rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1973, **12** : 1-14

HEISHMAN SJ, HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Acute and residual effects of marijuana : profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **37** : 561-565

HEISHMAN SJ, ARASTEH K, STITZER ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 93-101

HOCHMAN JS, BRILL NQ. Chronic marijuana use and psychosocial adaptation. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 132-140

HOGAN R, MANKIN D, CONWAY J, FOX S. Personality correlates of undergraduate marijuana use. *J Consult Clin Psychol* 1970, **35** : 58-63

HOLLISTER LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-20

JESSOR R, CHASE JA, DONOVAN JE. Psychosocial correlates of marijuana use and problem drinking in a national sample of adolescents. *Am J Public Health* 1980, **70** : 604-613

KANDEL DB, LOGAN JA. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood. I. Periods of risk for initiation, continued use, and discontinuation. *Am J Public Health* 1984, **74** : 660-666

KANDEL DB, DAVIES M. Labor force experiences of a national sample of young adult men. Youth and Society 1990, **21** : 411-445

KLEINMAN PH, WISH ED, DEREN S, RAINONE G, et coll. Daily marijuana use and problem behaviors among adolescents. *Int J Addict* 1988, **23** : 87-107

KOLANSKY H, MOORE WT. Toxic effects of chronic marihuana use. *JAMA* 1972, **222** : 35-41

KUEHNE J, MENDELSON JH, DAVIS KR, NEW PF. Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA* 1977, **237** : 1231-1232

KUPFER DJ, DETRE T, KORAL J, FAJANS P. A comment on the « amotivational syndrome » in marijuana smokers. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 1319-1322

LUNDQVIST T. Specific thought patterns in chronic cannabis smokers observed during treatment. *Life Sci* 1995a, **56** : 2141-2144

LUNDQVIST T. Chronic cannabis use and the sense of coherence. *Life Sci* 1995b, **56** : 2145-2150

LYKETSOS CG, GARRETT E, LIANG KY, ANTHONY JC. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 794-800

MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS DF, LOWE JV, WIETHE KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992, **12** : 750-758

MC GLOTHIN WH, WEST LJ. The marijuana problem. An overview. *Am J Psychiatry* 1968, **125** : 1126-1134

MENDELSON JH, KUEHNLE JC, GREENBERG I, MELLO NK. Operant acquisition of marihuana in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1976, **198** : 42-53

MENDHIRATTA SS, VARMA VK, DANG R, MALHOTRA AK, DAS K, NEHRA R. Cannabis and cognitive functions : a re-evaluation study. *Br J Addict* 1988, **83** : 749-753

MICHIE PT, FOX AM, WARD PB, CATTS SV, MCCONAGHY N. ERP indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology* 1990, **27** : 209-227

MILES DR. A selective review of studies of long-term use of cannabis behaviour : personality and cognitive functioning. *In* : Cannabis and Man. CONNELL PH, DORN N, eds. Churchill Livingston, Edinburgh, 1975 : 66-86

MILES DR, VAN DEN BREE MB, GUPMAN AE, NEWLIN DB, GLANTZ MD, PICKENS RW. A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 57-68

MILLER L, CORNETT T, BRIGHTWELL D, MCFERLAND D, DREW WG, WIKLER A. Marijuana and memory impairment : the effect of retrieval crues on free recall. *Pharmacol Biochem Behav* 1976, **6** : 639-643

MILLER, CORNETT T, MCFERLAND D. Marijuana : an analysis of storage and retrieval deficit in memory with the technique of restricted reminding. *Pharmacol Biochem Behav* 1978, **8** : 327-332

MIRANNE AC. Marihuana use and achievement orientations of college students. *J Health Soc Behav* 1979, **20** : 194-199

MUSTY RE, KABACK L. Relationships between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sciences* 1995, **56** : 2151-2158

NATTRASS FJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971, **2** : 374

O'LEARY DS, BLOCK RI, FLAUM M, SCHULTZ SK, BOLES PONTO LL et coll. Acute marijuana effects on rCBF and cognition : a PET study.[In Process Citation(. *Neuroreport* 2000, **11** : 3835-3841

O'LEARY DS, ANDREASEN NC, HURTIG RR, TORRES IJ, FLASHMAN LA, et coll. Auditory and visual attention assessed with PET. *Hum Brain Mapping* 1997, **5** : 422-436

PAGE JB, FLETCHER JM, TRUE WR. Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use : The Costa Rican follow-up. *J Psychoactive Drugs* 1988, **20** : 57-65

PATRICK G, STRAUMANIS JJ, STRUVE FA, NIXON F, FITZ-GERALD MJ et coll. Auditory and visual P300 event related potentials are not altered in medically and psychiatrically normal chronic marihuana users. *Life Sciences* 1995, **56** : 2135-2140

PATRICK G, STRAUMANIS JJ, STRUVE FA, FITZ-GERALD MJ, LEAVITT J, MANNO JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marihuana users : a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1307-1312

PATRICK G, STRUVE FA. Reduction of auditory P50 gating response in marihuana users : further supporting data. *Clin Electroencephalogr* 2000, **31** :88-93

PETERS BA, LEWIS EG, DUSTMAN RE, STRAIGHT RC, BECK EC. Sensory, perceptual, motor and cognitive functioning and subjective reports following oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia* 1976, **47** : 141-148

PFEFFERBAUM A, FORD JM, WHITE PM, ROTH WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 1035-1044

POPE HG JR, YURGELUN-TODD D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996, **275** : 521-527

POPE HG JR, GRUBER AJ, YURGELUN-TODD D. The residual neuropsychological effects of cannabis : the currents status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 25-34

POPE HG JR, IONESCU-PIOGGIA M, COLE JO. Drug use and life-style among college undergraduates. Nine years later. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 588-591

POPE HG JR, IONESCU-PIOGGIA M, AIZLEY HG, VARMA DK. Drug use and life style among college undergraduates in 1989 : a comparison with 1969 and 1978. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 998-1001

POPE HG JR, JACOBS A, MIALET JP, YURGELUN-TODD D, GRUBER S. Evidence for a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. *Psychother Psychosom* 1997, **66** : 179-184

PORJESZ B, BEGLEITER H. Evoked brain potentials and alcoholism. *In :* Neuropsychology of alcoholism : implications for diagnosis and treatment. PARSONS O, BUTTERS N, NATHAN PE, Eds. New York, Guilford Press 1987

ROSSI AM, KUEHNLE JC, MENDELSON JH. Effects of marihuana on reaction time and short-term memory in human volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **6** : 73-77

SATZ R, FLETCHER JM, SUTKER LS. Neuropsychologic, intellectual, and personality correlates of chronic marijuana use in native Costa Ricans. *Ann N Y Acad Med* 1976, **282** : 266-306

SCALLET AC. Neurotoxicology of cannabis and THC : a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 671-676

SCHAEFFER J, ANDRYSIAK T, UNGERLEIDER JT. Cognition and long-term use of ganja (Cannabis). *Science* 1981, **213** : 465-466

SCHEIER LM, BOTVIN GJ. Cognitive effects of marijuana. *JAMA* 1996, **275** : 1547

SCHEIER LM, NEWCOMBE MD. Psychosocial predictors of drug use initiation and escalation : an expansion of the multiple risk factors hypothesis using longitudinal data. *Contemporay Drug Problems* 1991, **18** : 31-73

SCHWARTZ RH, GRUENEWALD PJ, KLITZNER M, FEDIO P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child* 1989, **143** : 1214-1219

SHEDLER J, BLOCK J. Adolescent drug use and psychosocial health. *Am Psychol* 1990, **45** : 612-630

SMITH DE. Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs* 1968, **2** : 37-47

SOLOWIJ N, MICHIE PT, FOX AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention : an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 683-688

SOLOWIJ N, MICHIE PT, FOX AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry* 1995a, **37** : 731-739

SOLOWIJ N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use ? *Life Sci* 1995b, **56** : 2119-2126

SOLOWIJ N. Cannabis and cognitive functioning. 1998, 308p

SOLOWIJ N. Long term effects of cannabis on the central nervous system. *In :* The health effects of cannabis. KALANT H, CORIGAL WA, HALL W, SMART RG, Eds. Toronto, Addiction Research Fundatrion 1999 : 195-265

STRUVE FA, STRAUMANIS JJ, PATRICK G. Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use : a replication study and initial discriminant function analysis. *Clin Electroencephalogr* 1994, **25** : 63-75

STRUVE FA, STRAUMANIS JJ. Electroencephalographic and evoked potential methods in human marijuana research : historical review and future trends. *Drug Dev Res* 1990, **20** : 369-388

SULLIVAN JM. Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids. *Learn Mem* 2000, **7** : 132-139

TENNANT FS JR, GROESBECK CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **27** : 133-136

TUNVING K, THULIN SO, RISBERG J, WARKENTIN S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res* 1986, **17** : 15-21

VARMA VK, MALHOTRA AK, DANG R, DAS K, NEHRA R. Cannabis and cognitive functions : a prospective study. *Drug Alcohol Depend* 1988, **21** : 147-152

VOLKOW ND, GILLESPIE H, MULLANI N, TANCREDI L, GRANT C et coll. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996, **67** : 29-38

VOTH HM. The effects of marijuana on the young. *In :* Marijuana and youth. Clinical observations on motivation and learning. US Government Printing Office, Washington DC, 1982 :51-55

WALTERS PA JR, GOETHALS GW, POPE HG JR. Drug use and life-style among 500 college undergraduates. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **26** : 92-96

WECKOWICZ TE, JANSSEN DV. Cognitive functions, personality traits, and social values in heavy marijuana smokers and non smokers controls. *J Abnorm Psychol* 1973, **81** : 264-269

YESAVAGE JA, LEIRER VO, DENARI M, HOLLISTER LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance : a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1325-1329

10

Effets somatiques à court et à long terme de la consommation de cannabis

L'intoxication aiguë ou chronique par le cannabis est essentiellement due aux effets du Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC), même si d'autres constituants de la plante *Cannabis sativa indica* peuvent également en être responsables. Les symptômes cliniques présentés par les consommateurs chroniques et dus aux effets des substances actives du cannabis sont différents en fonction des modalités de prise : une utilisation très épisodique est suivie de signes identiques à la première expérience ; en revanche, si les intervalles d'usage du cannabis sont rapprochés, les symptômes d'imprégnation présentent des caractéristiques et une intensité différentes de l'intoxication aiguë. Enfin, la durée de régression des effets du cannabis après arrêt de la consommation est fonction de la pharmacocinétique des différents constituants du produit.

Signes cliniques aigus

Sous sa forme mineure, l'intoxication cannabique aiguë entraîne une ivresse légère, euphorique et onirogène associée à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence, elle est recherchée par l'utilisateur. Pour des doses plus élevées de cannabis ou chez des sujets plus sensibles aux effets des cannabinoïdes, les perturbations neuropsychiques peuvent être plus importantes.

Il n'a pas été publié chez l'être humain de cas de décès après intoxication aiguë isolée par le Δ^9-THC inhalé. Chez l'enfant, la prise orale involontaire d'une grande quantité de cannabis (cigarette ou tout autre produit contenant du Δ^9-THC) peut entraîner des troubles de conscience avec hypotonie généralisée et mydriase : dans quelques cas seulement, une ingestion massive de Δ^9-THC chez le jeune enfant a été suivie de troubles de la conscience avec dépression respiratoire et coma (Bro et coll., 1975 ; MacNab et coll., 1989). La découverte de fragments de la cigarette dans la bouche de l'enfant a dans ce cas orienté vers le diagnostic d'intoxication.

Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en Δ^9-THC : 10 minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque (Weiss et coll., 1972) et cérébral augmentent : la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez les sujets coronariens (Aronow et Cassidy, 1974). La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées.

Manifestations bronchopulmonaires

Les effets bronchopulmonaires aigus du cannabis fumé, malgré une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (au moins 60 minutes) du Δ^9-THC, sont proches de ceux du tabac. Cette action bronchodilatatrice transitoire du Δ^9-THC, chez le volontaire sain (Tashkin et coll., 1973) comme chez l'asthmatique (Tashkin et coll., 1974), est liée à une action parasympatholytique périphérique. Celle-ci n'évite pas les conséquences inflammatoires bronchiques du cannabis fumé ni l'hyperréactivité bronchique secondaire ; ces signes inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux. Cet effet est lié à l'action directe du Δ^9-THC mais aussi au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés) (Tashkin, 2001).

Autres manifestations somatiques

Les effets oculaires sont fréquents avec hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivales ; une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie sont rarement signalés. On peut noter également une augmentation de l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement (Williams et coll., 1998). Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis. Une rétention vésicale d'urines, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites (Liskow, 1971). Ces différents effets sont surtout présents lors des premières prises.

Des observations isolées ont signalé un trouble de la thermorégulation, hypothermie chez l'enfant en cas d'ingestion massive (Bro et coll., 1975) ou hyperthermie chez l'adulte fumant du cannabis (Walter et coll., 1996). Les cas d'hyperthermie doivent faire rechercher d'autres causes non toxiques, ainsi qu'une éventuelle inhalation associée d'agents infectieux comme c'est parfois le cas avec du cannabis contaminé par *Aspergillus fumigatus* (Kagen, 1981 ; Kagen et coll., 1983).

Les variations cardiovasculaires, le réflexe pupillaire et les variations de poursuite oculaire régressent dans les heures qui suivent l'arrêt de la consommation (Fant et coll., 1998).

Effets cliniques d'une consommation chronique

Les effets cliniques d'une utilisation chronique de cannabis correspondent au syndrome appelé autrefois « cannabisme chronique ».

Tolérance pharmacodynamique au cannabis

Après l'expérimentation de cannabis, le consommateur chronique recherche les effets ressentis la première fois. Les effets agréables et certains effets indésirables éventuels surviennent alors avec une intensité variable, qui est fonction de la quantité de substances inhalées et résorbées (en particulier de Δ^9-THC), de la fréquence des prises et de la pharmacocinétique des différentes substances psychoactives du cannabis. Les phénomènes de tolérance pharmacodynamique (« accoutumance », ou diminution de l'effet lors de la réadministration d'une même dose de Δ^9-THC) vont atténuer les effets agréables ainsi que certaines manifestations indésirables.

Le « cannabisme chronique » rassemble donc des signes rencontrés au cours de l'intoxication cannabique aiguë, avec toutefois une intensité diminuée en raison de la tolérance pharmacodynamique. Ainsi, la tachycardie enregistrée à la suite d'une nouvelle prise de cannabis est moins importante que lors de la première prise (Gibbins et coll., 1976). Ces différences dans les effets entre prise aiguë et prise chronique sont plus marquées lorsque la quantité de Δ^9-THC régulièrement consommée s'élève : plus la dose incorporée est importante, plus la tolérance est manifeste (Jones, 1978). Celle-ci se traduit par une diminution des effets du cannabis sur les constantes cardiovasculaires, la pression intraoculaire, l'activité électroencéphalographique et l'humeur (Jaffe, 1990).

Manifestations cardiovasculaires

Une prise prolongée de quantités importantes de Δ^9-THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque : dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie enregistrées sont généralement attribuées à la réduction du tonus sympathique central. Comme le suggèrent certaines études expérimentales, elles pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB1 par le Δ^9-THC (Vidrio et coll., 1996) et la diminution secondaire d'un

facteur endothélial, l'*endothelium derived hyperpolarizing factor* (EDHF) (Fleming et coll., 1999). La diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être liée au Δ^9-THC mais également à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO) enregistrée chez les consommateurs de marijuana (Wu et coll., 1988).

Une publication récente (Disdier et coll., 1999) signale deux cas d'artériopathie associée à une consommation de cannabis par inhalation, les rapprochant des cas plus anciens d'« artérite » chez les fumeurs de cannabis en Afrique du Nord. Les auteurs mettent en cause les nombreux constituants, autres que le Δ^9-THC, retrouvés dans la fumée de cannabis. Le rôle du monoxyde de carbone (CO) et celui des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques, bien décrites lors du tabagisme, sont moins signalées au cours du cannabisme. En revanche, une étude expérimentale comparant des sujets fumant une cigarette de tabac ou une cigarette de cannabis (sous forme de marijuana) montre une augmentation de l'inhalation d'hydrocarbures en cas de consommation de cannabis (Wu et coll., 1988).

Manifestations bronchopulmonaires

L'exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques indiscutables : cette exposition est associée à une bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. De même, la voix des fumeurs peut être enrouée en raison d'une laryngite chronique liée au cannabis fumé. Une étude néo-zélandaise récente (Taylor et coll., 2000) a montré des signes fonctionnels bronchiques et thoraciques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier de cannabis que chez le non-fumeur. Certains signes bronchopulmonaires (expectoration, râles sibilants) sont même significativement plus fréquents, selon Bloom et coll. (1987), chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac, tous sujets américains âgés de moins de 40 ans. L'atteinte bronchique est confirmée par vidéobronchoscopie, lavage alvéolaire et biopsie muqueuse : l'atteinte inflammatoire se manifeste par un épaississement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une hyperplasie vasculaire, une infiltration muqueuse cellulaire, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intraalvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8 (Gong et coll., 1987 ; Fligiel et coll., 1997). L'atteinte inflammatoire bronchique induite pourrait être due, au moins partiellement, à une stimulation de la production de radicaux libres (Sarafian et coll., 1999) par la fumée de cannabis. Des études expérimentales ont montré que le cannabis fumé perturbe l'activité macrophagique alvéolaire pulmonaire normale et celle du « tapis ciliaire » bronchique qui permet l'évacuation des particules inhalées. Une étude en microscopie électronique (Beals et coll., 1989) a montré des inclusions cytoplasmiques à l'intérieur des macrophages alvéolaires chez les fumeurs de cannabis ou de tabac.

Une altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé, les études étant contradictoires et la responsabilité du tabagisme associé insuffisamment précisée. Les grands fumeurs de cannabis de l'étude néo-zélandaise (Taylor et coll., 2000), tous âgés de 21 ans, ont une altération des fonctions respiratoires mesurées par spirométrie. En particulier, le rapport VEMS/CV (volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale) est nettement diminué dans ce travail. De même, des sujets américains de l'Arizona (Bloom et coll., 1987), fumeurs de cannabis, ont une altération de ces mêmes valeurs spirométriques significativement plus élevée que les non-fumeurs. Les perturbations pulmonaires sont même plus importantes que chez les fumeurs de tabac, sans être significatives. Plusieurs auteurs, dont Tashkin (2001), critiquent ces travaux, n'écartant pas la possibilité, dans l'étude néo-zélandaise, d'une prise en compte insuffisante du tabagisme associé. À l'opposé de ces deux études, Tashkin et coll. (1987a), à Los Angeles, n'ont pas mis en évidence de troubles ventilatoires ni d'altération de la diffusion alvéolo-capillaire, même chez les grands fumeurs de cannabis ; les fumeurs de tabac avaient, eux, des anomalies spirométriques et de la diffusion évocatrices d'une atteinte des bronches de petite taille et des alvéoles. Tashkin et coll. (1997) ont plus récemment étudié des grands fumeurs de cannabis pendant un à huit ans : il n'y a pas de déclin supplémentaire, avec le temps, du VEMS, même chez les fumeurs de 3 cigarettes de cannabis par jour ; en revanche, les sujets tabagiques ont, au cours de la même période, une diminution du VEMS, évocatrice d'une bronchopneumopathie chronique obstructive. Il n'y a pas d'argument pour suggérer un effet additif du cannabis dans la survenue de la bronchopathie tabagique.

Outre ces effets bronchopulmonaires, des cas isolés de pneumothorax (Feldman et coll. 1993), de pneumomédiastin (Miller et coll., 1972) ou de bulle pulmonaire (emphysème paraseptal) (Johnson et coll., 2000) ont été associés avec un usage de cannabis. Ces cas rares pourraient être liés à un barotraumatisme secondaire à l'inhalation profonde de fumée, à glotte fermée.

Manifestations endocriniennes

La publication ancienne (Harmon et Aliapoulos, 1972) de cas de gynécomastie chez les grands fumeurs de cannabis a justifié les nombreuses études expérimentales, mais aussi cliniques, ultérieures. Les anomalies biologiques sur le système endocrinien sont bien répertoriées chez l'animal : on note ainsi, au cours de l'administration chronique de Δ^9-THC, une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire (Chan et coll., 1996), des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité, et une modification du comportement sexuel chez le rat mâle (Merari et coll., 1973). Le cycle ovulatoire des femelles est altéré. L'ovariectomie chez la souris entraîne une augmentation de la réponse hormonale hypophysaire, avec élévation des concentrations sériques des deux hormones hypophysaires FSH

(*follicle stimulating hormone*) et LH (*luteinizing hormone*) ; l'administration de Δ^9-THC diminue les taux plasmatiques de LH et de FSH (Dalterio et coll., 1983).

Les modifications biologiques endocriniennes du cannabis sont des données anciennes, mais les conséquences cliniques sont souvent limitées et discutées. Chez l'homme, une consommation chronique importante de cannabis a été associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes (Kolodny et coll., 1974 ; Harris, 1979), sans preuve clinique actuelle d'hypofertilité associée. La consommation régulière et chronique serait de plus dans d'autres études associée à une diminution de la taille de la prostate chez les hommes et des cycles anovulatoires chez les femmes, troubles réversibles à l'arrêt de la substance (Cohen et Stillman, 1976 ; Relman, 1982). Diverses perturbations endocriniennes (réduction des concentrations sanguines de testostérone, lors d'une prise aiguë ou chronique, d'hormones hypophysaires comme la LH) ont été affirmées (Kolodny et coll., 1976 ; Vescovi et coll., 1992, Mendelson et coll., 1986) ou contestées (Mendelson et coll., 1978). La FSH et la prolactine ne sont pas différentes de celles des sujets contrôles pour Vescovi et coll. (1992), alors que la LH (basale et après stimulation par administration de *Thyrotropin releasing hormone*) est diminuée, signant peut-être une perturbation du contrôle hypothalamique. Ces diverses réductions sont toutefois souvent à la limite de la normale et leurs conséquences cliniques restent discutées. En réalité, on notera l'absence presque totale de publications récentes signalant des troubles endocriniens sous cannabis : une sous-notification des nouveaux cas éventuels est possible, mais la question de la relation entre modifications biologiques et signes cliniques reste posée. Si les modifications du comportement sexuel animal ont bien été explorées, le signalement d'un effet aphrodisiaque (Halikas et coll., 1982), lors d'une prise unique de cannabis, et la suspicion d'éventuels troubles sexuels lors d'une consommation chronique de Δ^9-THC n'ont pas été suivis d'études cliniques pour confirmer ou infirmer ces effets.

Effets sur le système immunitaire

Les cannabinoïdes, y compris le Δ^9-THC, modifient l'immunité cellulaire et humorale et diminuent la résistance à certaines infections chez le rongeur : la mortalité chez la souris, induite par *Legionella pneumophila,* est majorée par l'administration de cannabinoïdes (Smith et coll., 1997). Cette activité expérimentale immunosuppressive ou parfois stimulante, pour des concentrations élevées de cannabinoïdes, a-t-elle des correspondances en clinique humaine ? Quelques données expérimentales, parfois anciennes montrent que l'immunité humorale et cellulaire n'est pas modifiée chez des fumeurs de cannabis (Rachelefsky et coll., 1976). Malgré les modifications immunitaires expérimentales, il y a peu de travaux effectués chez l'homme à la recherche d'une association éventuelle entre une pathologie infectieuse et l'utilisation de

cannabis. Une immunodépression éventuelle pourrait induire une vulnérabilité, en particulier pulmonaire, d'autant que les cigarettes de cannabis peuvent être contaminées par des levures telles qu'*Aspergillus fumigatus* (Kagen et coll., 1983). Dans le passé, plusieurs publications de cas cliniques ont fait état de complications infectieuses (aspergillose disséminée pulmonaire...) sévères chez des patients fumeurs de cannabis, mais également atteints d'immunodépression (sida, chimiothérapie anticancéreuse...). Quelques études souvent anciennes ont entrepris l'évaluation chez l'homme de conséquences cliniques d'éventuelles modifications immunitaires par les cannabinoïdes ; certains travaux (Newell et coll., 1985 ; Caiaffa et coll., 1994) ont mis en évidence le rôle du cannabis associé au développement d'infections pulmonaires opportunistes chez des patients sidéens ; d'autres études n'ont pas montré d'association entre l'usage du cannabis (qu'il soit pris isolément ou associé à d'autres substances psychoactives) et l'évolution de maladies infectieuses comme le passage, au cours du sida, de la séropositivité à la survenue de signes cliniques (Kaslow et coll., 1989 ; Coates et coll., 1990).

Effets sur le développement de cancers

Alors que les effets immunologiques expérimentaux des cannabinoïdes et les effets cancérogènes de la fumée de cannabis sont bien évalués actuellement, la part éventuelle de responsabilité du Δ^9-THC dans la survenue d'une pathologie cancéreuse est encore méconnue. Si des substances contenues dans la fumée de cannabis ont des effets initiateurs d'une mutagenèse, promoteurs d'une cancérogenèse ou immunomodulateurs, avec perte des processus de contrôle et de réparation, le processus de cancérisation pourra se développer.

Une revue de la littérature sur les relations entre cannabis et cancer a récemment été effectuée en France (Carriot et Sasco, 2000).

Goudrons et autres dérivés de la pyrolyse du cannabis

Les goudrons issus de la combustion du cannabis entraînent, après application expérimentale sur la peau de souris (Cottrel et coll., 1973), une métaplasie des glandes sébacées et des modifications cellulaires évocatrices d'un potentiel cancérogène. Ces goudrons seraient plus cancérogènes que ceux induits par la combustion du tabac (Jaffe, 1990), en raison de leur plus grande quantité et de leur mode d'inhalation plus important quand le cannabis est fumé.

Ainsi, les goudrons sont présents dans la fumée d'une cigarette de cannabis à des quantités variables comprises entre 40 et 56 mg/cigarette (Busch et coll., 1979), alors que la dose maximale admissible pour une cigarette de tabac européenne est de 12 mg. Le pourcentage moyen de goudron inhalé et déposé dans les poumons est plus élevé après consommation de cannabis fumé (> 80 %) qu'après inhalation de tabac (64 %) (Matthias et coll., 1997).

Lorsque les cigarettes de cannabis sont moins concentrées en Δ^9-THC (1,77 % au lieu de 3,95 %), le dépôt de goudrons augmente encore plus par rapport à la cigarette à 3,95 % (86,9 ± 3,2 % en moyenne pour la cigarette à 1,77 % contre 83,6 ± 2,4 % pour la cigarette à 3,95 %) (Matthias et coll., 1997) : une des explications pourrait être une plus grande inhalation de fumée en cas de moins grande concentration en Δ^9-THC dans la fumée des cigarettes. Le dépôt pulmonaire de goudrons, issus de la combustion de cannabis, est environ trois fois supérieur à celui induit par la fumée de tabac (Wu et coll., 1988). Les effets bronchodilatateurs du Δ^9-THC pourraient être un facteur supplémentaire, en favorisant la rétention (supérieure à celle induite par le tabagisme) des goudrons au niveau des voies aériennes. La présence, en grande concentration, de composés cancérogènes (benzopyrène, benzanthracène, nitrosamines, aldéhydes) retrouvés dans la fumée de cannabis pourrait en partie expliquer l'augmentation des cas publiés de cancers bronchopulmonaires et des voies aérodigestives supérieures. En effet, ces substances favorisent tous les stades de la cancérogenèse : ils sont des agents initiateurs (benzopyrène, dibenzopyrène), responsables de la modification du génome, mais aussi des agents promoteurs (dérivés phénoliques, naphtalène, benzopyralène). La fumée de cannabis induit la production de l'*Aryl hydrocarbon hydroxylase* (AHH) (Cohen, 1981), enzyme transformant les hydrocarbures en produits au potentiel cancérogène accentué. Dans les goudrons de cannabis, la concentration du benzopyrène (2,9 microgrammes/100 cigarettes), comme celle d'autres hydrocarbures, est plus élevée que celle mesurée dans le tabac fumé (benzopyrène dosé à 1,7 microgrammes/100 cigarettes). Le benzopyrène, hydrocarbure polycyclique aromatique, se lie préférentiellement au gène suppresseur humain p53 (Denissenko et coll., 1996) : la prolifération tumorale peut ainsi être favorisée.

Mutagénicité du Δ^9-THC et de la fumée de cannabis

Les effets mutagènes ont été recherchés sur le principe actif isolé (Δ^9-THC) comme sur la fumée de cannabis, riche en composés potentiellement mutagènes ou cancérogènes.

In vitro

Le Δ^9-THC n'est pas considéré comme mutagène selon la majorité des auteurs. L'expression des gènes histones et la prolifération cellulaire seraient préférentiellement inhibées par le Δ^9-THC (Stein et Stein, 1984). Le Δ^9-THC à des concentrations élevées (jusqu'à 10^{-3} M) n'a pas d'effet *in vitro* sur la synthèse d'ADN des lymphocytes humains normaux, même si ceux-ci sont stimulés par la phytohémagglutinine (Rachelefsky et coll., 1976).

Sur le plan expérimental, les propriétés mutagènes de la fumée de cannabis ont été démontrées *in vitro* et *in vivo* (Wehner et coll., 1980 ; Leuchtenberger, 1983 ; Hall et Solowij, 1998). Ces études ont concerné le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*. La mutagénicité induite par la fumée de cannabis est

plus manifeste en présence d'homogénats hépatiques (Busch et coll., 1979), suggérant le rôle d'éventuels facteurs inducteurs hépatiques. En raison de leur structure cyclique, les cannabinoïdes présents dans le cannabis sont pourvoyeurs, lors de la combustion, d'une quantité importante d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Cela explique la plus grande présence d'hydrocarbures dans la fumée de cannabis que dans celle de tabac (Novotny et coll., 1976).

In vivo

Chez les fumeurs de cannabis, des effets mutagènes cellulaires sont retrouvés : la prévalence de certains biomarqueurs évocateurs d'une mutagenèse, détectés par immunohistochimie, est supérieure à celle des sujets témoins. Les modifications de l'épithélium bronchique (Fligiel et coll., 1997) surviennent pour un nombre de cigarettes de cannabis fumé de l'ordre de 3 à 4 par jour, alors que ces modifications sont notées pour une consommation quotidienne supérieure ou égale à 20 cigarettes de tabac, et plus. Le remplacement des cellules ciliées par des cellules mucosécrétantes hyperplasiques ou un épithélium métaplasique squameux peut expliquer les symptômes de bronchite chronique ; ces cellules sont par ailleurs des précurseurs d'un cancer bronchogénique (Tashkin et coll., 1987a). L'augmentation de l'expression dans l'épithélium bronchique de divers marqueurs associés à un risque élevé de cancer bronchique est rapportée chez des patients exposés à la fumée du cannabis (Barsky et coll., 1998). L'expression accentuée du récepteur à l'EGF (*Epidermal growth factor*) et du Ki-67 (un marqueur de la prolifération cellulaire) dans l'épithélium bronchique de ces patients est associée à une majoration du risque de cancer. La prévalence de ces deux marqueurs est supérieure chez les fumeurs exclusifs de cannabis par rapport aux fumeurs de tabac et aux non-fumeurs. Chez 11 % des patients fumeurs de cannabis et de tabac, le gène p53, gène suppresseur codant pour la protéine p53, est muté et s'exprime anormalement. Ce gène p53, altéré, perd son rôle protecteur contre la prolifération cellulaire maligne. La plupart des études (Dorrance et coll., 1970 ; Stenchever et coll., 1974) n'ont pas retrouvé d'anomalies chromosomiques significativement différentes de celles des sujets-témoins dans les lymphocytes sanguins périphériques de fumeurs de cannabis, à l'exception de l'étude de Vassiliades et coll. (1986) et celle de Sherman et coll. (1995). Vassiliades et coll. (1986), mais pas Jorgensen et coll. (1991), ont trouvé, chez les fumeurs chroniques de cannabis, une augmentation de fréquence d'échange de chromatides sœurs de lymphocytes humains et une accentuation des lésions de l'ADN de macrophages alvéolaires. Les différences entre usagers et non-usagers de cannabis pourraient être liées à d'autres facteurs pouvant avoir des effets chromosomiques comme des différences alimentaires peuvent le faire (Jorgensen et coll., 1991).

Cancérogénicité du Δ^9-THC et de la fumée de cannabis

Le cannabis fumé a été depuis longtemps suspecté d'être cancérogène ; le risque de survenue de cancer de la langue, des voies aériennes supérieures et des bronches a été souligné plus récemment (pour revue, Carriot et Sasco, 2000). Il est néanmoins difficile d'évaluer précisément le potentiel cancérogène de chaque substance psychoactive contenue dans le cannabis, celui des nombreux produits de combustion présents dans la fumée et de toutes les substances associées (produits de coupe…).

Études expérimentales

Le Δ^9-THC, administré à doses élevées (jusqu'à 50 mg/kg pour les rats et 500 mg/kg pour les souris) par voie digestive (étude de gavage réalisée dans le cadre du Programme national de toxicologie (NTP) américain), n'a pas eu d'effet cancérogène observé, au cours et au décours de prises prolongées, chez les rats Fischer mâles et femelles (durée du suivi 2 ans) et les souris B6C3F1 (Chan et coll., 1996). Dans cette étude, l'interprétation de la diminution de l'incidence, chez le rat mâle, des adénomes aux dépens des cellules interstitielles testiculaires, des glandes pancréatique et hypophysaire, est difficile. Les auteurs évoquent le rôle de la perte de poids des animaux. De même, chez la rate, les adénomes mammaires et les polypes stromaux utérins ont une incidence diminuée. À l'inverse, il est signalé une augmentation de l'incidence des cas d'hyperplasie des follicules thyroïdiens chez la souris. Ces données ont conduit le NTP à parler d'« *equivocal evidence of carcinogenic activity* » pour le Δ^9-THC chez la souris, signifiant que les travaux montrent une augmentation marginale de certains cancers, qui pourrait être liée au produit testé.

D'autres recherches rapportent le développement de fibrosarcomes au point d'injection de Δ^9-THC chez la souris (Szepsenwol et coll., 1978), ou bien encore une augmentation des cas d'adénocarcinomes mammaires chez des rats femelles ovariectomisées et irradiées, auxquelles ont été injectées du Δ^9-THC par voie intrapéritonéale (Montour et coll., 1981).

Des travaux réalisés *in vitro* ont montré que l'exposition de cellules d'hépatome murin à des goudrons de marijuana induisait l'expression d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques carcinogènes, le cytochrome P4501A1, d'une façon supérieure à celle enregistrée lorsque les cellules étaient exposées, dans les mêmes conditions, à des goudrons de tabac (Roth et coll., 2001). Le Δ^9-THC est responsable de cette induction accrue, qui s'effectue par l'intermédiaire du récepteur *arylhydrocarbon*. Le Δ^9-THC semble toutefois exercer une régulation complexe du CYP1A1, puisqu'il est également capable d'inhiber de façon compétitive son activité enzymatique. Ces résultats préliminaires suggèrent que le Δ^9-THC pourrait jouer un rôle régulateur, indépendant, dans les processus de cancérogenèse associés à la consommation de cannabis fumé.

Études chez l'homme

Il a été rapporté des cas de cancers chez des enfants exposés indirectement au cannabis fumé par la mère : une étude cas-témoins (Grufferman et coll., 1993) montre un risque relatif augmenté de rhabdomyosarcome ; l'association d'un astrocytome (Kuijten et coll., 1990) chez l'enfant avec une consommation maternelle de cannabis est soit à la limite de la significativité statistique, soit significative si l'usage maternel du cannabis inclut ou non le mois précédant la grossesse. Une autre étude cas-témoins (Robison et coll., 1989) montre un risque relatif très augmenté de leucémie non lymphoblastique (myélomonocytaire et monocytaire) chez l'enfant exposé pendant la phase anténatale au cannabis : toutefois, le tabagisme maternel ou paternel n'a pas été pris en compte dans cette étude. Aucune publication récente ne rapporte de telles associations entre cannabisme maternel durant la grossesse et développement de ces pathologies cancéreuses chez l'enfant.

Des cas de cancers de la langue, de l'amygdale mais aussi du larynx et des voies aériennes supérieures ont été signalés, depuis les années quatre-vingt, chez les fumeurs de cannabis et de tabac associés, ainsi que chez de jeunes fumeurs exclusifs de cannabis. La localisation de ces cancers chez des sujets jeunes et la fréquence de carcinomes à cellules squameuses ont attiré l'attention des auteurs, malgré l'existence d'un éthylotabagisme souvent associé (Donald, 1986 ; Taylor, 1988 ; Caplan et Brigham, 1990 ; Almadori et coll., 1990 ; Caplan, 1991 ; Donald, 1991 ; Endicott et coll., 1993 ; Sridhar et coll., 1994 ; Fung et coll., 1999). Ces derniers auteurs rapportent que, parmi 110 patients porteurs d'un cancer bronchique, tous les fumeurs cancéreux de moins de 45 ans ont fumé du cannabis ; en revanche, aucun fumeur de tabac seul n'avait de cancer avant 45 ans. Ces auteurs estiment que le cannabis pourrait raccourcir la latence de développement du cancer.

Deux études rétrospectives, l'une dans les prisons américaines (Colon, 1980) et l'autre dans un hôpital (Taylor, 1988), mettent en évidence respectivement des lésions papillomateuses linguales et buccales chez des jeunes fumeurs de cannabis, et des lésions cancéreuses des voies aériennes. Dans une autre étude rétrospective californienne (Sidney et coll., 1997), l'usage du cannabis passé ou actuel n'est pas associé à une augmentation du risque global de cancer (tous cancers confondus) ; cependant, dans un sous-groupe de sujets non tabagiques, le risque de cancer de la prostate était augmenté chez les fumeurs de cannabis : cette donnée nécessite toutefois confirmation.

Dans une étude cas-témoins (Zhang et coll., 1999) comparant 173 patients porteurs d'un cancer de la tête ou du cou à 176 sujets témoins, l'usage du cannabis est associé à un risque significativement augmenté de cancer. Ce risque augmente encore (relation dose-effet) avec la fréquence des prises, le nombre d'années d'exposition, avec des ajustements pour de nombreux facteurs de confusion potentiels : ainsi, quand la fréquence est supérieure à 1 cigarette de cannabis par jour et la consommation dure plus de 5 ans, le risque de cancer augmente nettement. La plus forte prévalence de l'usage du

cannabis fumé est observée chez les patients porteurs d'un carcinome à cellules squameuses du larynx ou de la langue. Une fois ajusté sur le sexe, l'âge, le groupe ethnique, le niveau éducatif, l'éthylisme chronique, le nombre de paquets-années de tabagisme et le tabagisme passif, l'*odds ratio* (OR) estimé pour l'effet de l'usage du cannabis sur les cancers des voies aériennes et digestives supérieures est égal à 2,6 (IC 95 % : 1,1-6,6). Les effets du cannabis et du tabac seraient multiplicatifs. Une étude cas-témoins récente ne retrouve toutefois aucune des associations observées par l'équipe de Zhang (Rosenblatt et coll., 2001).

Dans une autre étude cas-témoins (Hsairi et coll., 1993) menée en Tunisie, comparant 110 patients porteurs d'un cancer bronchique à 110 sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe et la consommation de tabac (5 cigarettes par jour, en moyenne), l'usage du cannabis était associé à un risque significativement augmenté de cancer (OR de 8,2 ; IC à 95 % : 1,3-15,5).

D'après l'analyse des différents constituants de la fumée de cannabis et de la manière de fumer, Wu et coll. (1988) estiment qu'une exposition journalière à une ou deux cigarettes de cannabis pourrait être suffisante pour augmenter le risque de cancer bronchique.

En conclusion, le caractère chronique de la consommation de cannabis modifie l'amplitude de certains effets aigus observés lors des premières prises, en raison d'une tolérance pharmacodynamique. C'est le cas par exemple des perturbations cardiovasculaires qui, nettes lors de la première prise, s'atténuent rapidement ensuite. La plupart des effets somatiques aigus du cannabis régressent dans les heures qui suivent la consommation, que celle-ci soit isolée ou répétée.

À long terme, la consommation chronique de cannabis pourrait exposer, comme le tabac, au risque d'athérosclérose. Si la fonction ventilatoire et les échanges gazeux pulmonaires, selon les études les plus récentes, ne sont pas perturbés par le cannabis, la bronchopathie cannabique est manifeste. Les multiples propriétés immunomodulatrices du Δ^9-THC (stimulantes ou suppressives) ont été étudiées expérimentalement. En revanche, il manque des données épidémiologiques sur l'éventuel accroissement de la vulnérabilité des consommateurs de cannabis à différentes infections ; il semble toutefois que la consommation de cannabis ne soit pas associée à l'évolution du sida. Si le Δ^9-THC n'est pas considéré comme cancérogène, la fumée de cannabis est quant à elle mutagène et cancérogène. Certaines données épidémiologiques suggèrent que la fumée de cannabis pourrait exposer les consommateurs à un risque de cancer bronchique et des voies aériennes et digestives supérieures.

Bibliographie

ALMADORI G, PALUDETTI G, CERULLO M, OTTAVIANI F, D'ALATRI L. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otol* 1990, **104** : 896-899

ARONOW WS, CASSIDY J. Effects of marihuana and placebo marihuana on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974, **291** : 65-67

BARSKY SH, ROTH MD, KLEERUP EC, SIMMONS M, TASHKIN DP. Similar molecular alterations in bronchial epithelium are observed in habitual smokers of marijuana, cocaine or tobacco. *J Nat Can Inst* 1998, **90** : 1198-1205

BEALS TF, FLIGIEL SEG, STUTH EA. Morphological alterations of alveolar macrophages from marijuana smokers. *Am Rev Respir Dis* 1989, **139** : A 336

BLOOM JW, KALTENBORN WT, PAOLETTI P, CAMILLI A, LEBOWITZ MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987, **295** : 1516-1518

BRO P, SCHOU J, TOPP G. Cannabis poisoning with analytical verification. *N Engl J Med* 1975, **293** : 1049-1050

BUSCH FW, SEID DA, WEI ET. Mutagenic activity of marihuana smoke condensates. *Cancer Lett* 1979, **6** : 319-324

CAIAFFA WT, VLAHOV D, GRAHAM NM, ASTEMBORSKI J, SOLOMON L et coll. Drug smoking, Pneumocystis carinii pneumonia and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus seropositive infection drug users. *Am Rev Respir Dis* 1994, **150** : 1493-1498

CAPLAN GA, BRIGHAM BA. Marijuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association. *Cancer* 1990, **66** : 1005

CAPLAN GA. Marihuana and mouth cancer. *J R Soc Med* 1991, **84** : 386

CARRIOT F, SASCO AJ. Cannabis and cancer. *Rev Épidémiol et Santé Publ* 2000, **48** : 473-483

CHAN PC, SILLS RC, BRAUN AG, HASEMAN JK, BUCHER JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **30** : 109-117

COATES RA, FAREWELL VT, RABOUD J, READ SE, MACFADDEN DK et coll. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1990, **132** : 717-722

COHEN S. Adverse effects of marijuana : selected issues. *Ann N Y Acad Sci* 1981, **362** : 119-124

COHEN S, STILLMAN R. The therapeutic potential of marihana. New York, Plenum press, 1976

COLON PG. Oral papilloma in marijuana users. *Quint Int* 1980, **1** : 1-6

COTTRELL JC, SOHN SS, VOGEL WH. Toxic effects of marihuana tar on mouse skin. *Arch Environ Health* 1973, **26** : 277-278

DALTERIO SL, MAYFIELD DL, BARTKE A. Effects of delta 9-THC on plasma hormone levels in female mice. *Subst Alcohol Actions Misuse* 1983, **4** : 339-345

DENISSENKO MF, PAO A, TANG M, PFEIFER GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996, **274** : 430-432

DISDIER P, SWIADER L, JOUGLARD J, PIQUET P, CHRISTIDES C et coll. Artérites induites par le cannabis *vs* maladie de Leo Buerger. Discussion nosologique à propos de deux nouveaux cas. *Presse Méd,* 1999, **28** : 71-74

DONALD PJ. Advanced malignancy in the young marijuana smoker. *Adv Exp Med Biol* 1991, **288** : 33-46

DONALD PJ. Marijuana smoking-possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, **94** : 517-521

DORRANCE D, JANIGER O, TEPLITZ RL. In vivo effects of illicit hallucinogens on human lymphocyte chromosomes. *JAMA* 1970, **212** : 1488-1491

ENDICOTT JN, SKIPPER P, HERNANDEZ L. Marijuana and head and neck cancer. *Adv Exp Med Biol* 1993, **335** : 107-113

FANT RV, HEISHMAN SJ, BUNKER EB, PICKWORTH WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 777-784

FELDMAN AL, SULLIVAN JT, PASSERO MA, LEWIS DC. Pneumothorax in polysubstance abusing marijuana and tobacco smokers : 3 cases. *J Subst Abuse* 1993, **5** : 183-186

FLEMING I, SCHERMER B, POPP R, BUSSE R. Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists. *Br J Pharmacol* 1999,**126** : 949-960

FLIGIEL SEG, ROTH MD, KLEERUP EC, BARSKY SH, SIMMONS MS, TASHKIN DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana or tobacco. *Chest* 1997, **112** : 319-326

FRIEDMAN JG. Marihuana and testosterone levels. *N Engl J Med* 1975, **292** : 484

FUNG M, GALLAGHER C, MACHTAY M. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori,* 1999, **85** : 140-142

GIBBINS RJ, MCDOUGALL J, MILES CG, MARSHMAN JA. Tolerance to marijuana-induced tachycardia in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1976, **39** : 65-76

GONG H JR, FLIGIEL S, TASHKIN DP, BARBERS RG. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136** : 142-149

GRUFFERMAN S, SCHWARTZ AG, RUYMANN FB, MAURER HM. Parents'use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 217-224

HALIKAS J A, WELLER R A, MORSE C. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J Psychoactive Drugs* 1982, **14** : 59-70

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

HARMON J, HALIAPOULOS MA. Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med* 1972, **287** : 936

HARMON JW, ALIAPOULIOS MA. Marijuana-induced gynecomastia : clinical and laboratory experience. *Surg Forum* 1974, **25** : 423-425

HARRIS L. Cannabinoids as analgesics. *In* : Pain and analgesic compounds. BEERS R, BASSET T, eds. New York, Raven Press, 1979 : 467-473

HOLLISTER L. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-20

HSAIRI M, ACHOUR N, ZOUARI B, BEN ROMDHANE H, ACHOUR A et coll. Etiologic factors in primary branchial carcinome in Tunisia. *Tunis Med* 1993, **71** : 265-268

JAFFE JH. Drug addiction and drug abuse. *In* : Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics. GILMAN AG, RALL TW, NIES AS et coll. Pergamon Press, NY, 1990 : 549-553

JOHNSON MK, SMITH RP, MORRISON D, LASZLO G, WHITE RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000, **55** : 340-342

JONES DL. A case of cannabis ingestion. *N Z Vet J* 1978, **26** : 135-136

JORGENSEN K, WULF HC, HUSUM B, NIEBUHR E. Sister-chromatid exchanges in cannabis smokers. *Mutat Res* 1991, **261** : 193-195

KAGEN SL, KURUP VP, SOHNLE PC, FINK JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1983, **71** : 389-393

KAGEN SL. Aspergillus : an inhalable contaminant of marijuana. *N Engl J Med* 1981, **304** : 483

KASLOW RA, BLACKWELDER WC, OSTROW DG, YERG D, PALENICEK J et coll. No evidence for the role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1- positive individuals. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1989, **261** : 3424-3429

KOLODNY RC, LESSIN P, TORO G, MASTERS WH, COHEN S. Depression of plasma testosterone levels with acute marihuana administration. *In* : The Pharmacology of Marihuana. MC BRAUDE, S SZARA, eds. Raven Press, New York, 1976 : 217-225

KOLODNY RC, MASTERS WH, KOLODNER RM, TORO G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974, **290** : 872-874

KUIJTEN RR, BUNIN GR, NASS CC, MEADOWS AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma : results of a case-control study. *Cancer Res* 1990, **50** : 2608-2612

LEUCHTENBERGER C. Effects of marihuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. *In* : Cannabis and health hazards. FEHR KO, KALANT H, eds. Addiction Research Foundation, Toronto, 1983.

LISKOW B, LISS JL, PARKER CW. Allergy to marijuana. *Ann Intern Med* 1971, **75** : 571

MACNAB A, ANDERSON E, SUSAK L. Ingestion of cannabis : a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care* 1989, **5** : 238-239

MATTHIAS P, TASHKIN DP, MARQUES-MAGALLANES JA, WILKINS JN, SIMMONS MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and 9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol. Biochem Behavior* 1997, **58** : 1145-1150

MENDELSON JH, ELLINGBOE J, KUEHNLE JC, MELLO NK. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. J *Pharmacol Exp Ther* 1978, **207** : 611-617

MENDELSON JH, KUEHNLE J, ELLINGBOE J, BABOR TF. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marihuana smoking. *N Engl J Med* 1974, **291** : 1051-1055

MENDELSON JH, MELLO NK, ELLINGBOE J, SKUPNY AS, LEX BW, GRIFFIN M. Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. J *Pharmacol Exp Ther* 1986, **237** : 862-866

MERARI A, BARAK A J, PALVES M. Effects of ($^{1(2)}$Plasma tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat. *Psychopharmacologia* 1973, **28** : 243-246

MILLER WE, SPIEKERMAN RE, HEPPER NC. Pneumomediastinum resulting from performing valsalva manœuver during marijuana smoking. *Chest* 1972, **62** : 233-234

MONTOUR JL, DUTZ W, HARRIS LS. Modification of radiation carcinogenesis by marihuana. *Cancer* 1981, **47** : 1279-1285

NEWELL GR, MANSELL PW, WILSON MB, LYNCH HK, SPITZ MR, HERSH EM. Risk factors analysis among men referred for possible acquired immune deficiency syndrome. *Preventive Medicine* 1985, **14** : 81-91

NEWTON CA, KLEIN TW, FRIEDMAN H. Secondary immunity to Legionella pneumophila and Thl activity are suppressed by delta-9-tetrahydrocannabinoid injection. *Infect Immun* 1994, **62** : 4015-4020

NOVOTNY M, LEE ML, BARTLE KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976, **32** : 280-282

RACHELEFSKY GS, OPELZ G, MICKEY MR, LESSIN P, KIUCHI M et coll. Intact humoral and cell-mediated immunity in chronic marijuana smoking. *J Allergy Clin Immunol* 1976, **58** : 483-490

RELMAN A. Marijuana justifies serious concern. *In* : Marijuana and health. Washington DC, National Academy Press, 1982

ROBISON LL, BUCKLEY JD, DAIGLE AE, WELLS R, BENJAMIN D et coll. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989, **63** : 1904-1911

ROSENBLATT KA, DOODY DR, FITZGIBBONS ED, DALING JR, SCHWARTZ SM. Marijuana use is not associated with the risk of oral squamous cell carcinoma : results from a population-based study. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001, **42** : 887

ROSENKRANTZ H, FLEISCHMAN RW. Effects of cannabis on lungs. *Adv Biosci* 1978, **22** : 279-299

ROTH MD, MARQUES-MALLAGANES JA, YUAN M, SUN W, TASHKIN DP, HANKINSON O. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta^{9}-tetrahydrocannabinol. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, **24** : 339-344

SARAFIAN TA, MAGALLANES JA, SHAU H, TASHKIN D, ROTH MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, **20** : 1286-1293

SCHAEFER CF, GUNN CG, DUBOWSKI KM. Normal plasma testosterone concentrations after marihuana smoking. *N Engl J Med* 1975, **292** : 867-868

SHERMAN MP, AEBERHARD EE, WONG VZ, SIMMONS MS, ROTH MD, TASHKIN DP. Effects of smoking marijuana, tobacco or cocaine alone or in combination on DNA damage in human alveolar macrophages. *Life Sci* 1995, **56** : 2201-2207

SIDNEY S, QUESENBERRY CP JR, FRIEDMAN GD, TEKAWA IS. Marijuana use and cancer incidence. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 722-728

SMITH MS, YAMAMOTO Y, NEWTON C, FRIEDMAN H, KLEIN T. Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with Legionella pneumophila. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997, **214** : 69-75

SRIDHAR KS, RAUB WA, WEATHERBY NL, METSCH LR, SURRATT HL et coll. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs* 1994, **26** : 285-288

STEIN GS, STEIN JL. Effects of cannabinoids on gene expression. *NIDA Res monograph* 1984, **44** : 5-24

STENCHEVER MA, KUNYSZ TJ, ALLEN MA. Chromosome breakage in users of marihuana. *Am J Obstet Gynecol* 1974, **118** : 106-113

SZEPSENWOL J, FLETCHER J, MURISON GL, TORO-GOYCO E. Long term effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Adv Biosci* 1978, **22-23** : 359-370

TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, FRANK IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral Δ^9- tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med* 1973, **288** : 985-989

TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, FRANK IM. Acute effects of smoked marijuana and oral Δ^9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974, **109** : 420-428

TASHKIN DP, COULSON AH, CLARK VA, SIMMONS M, BOURQUE LB et coll. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987a, **135** : 209-216

TASHKIN DP, SIMMONS MS, COULSON AH, CLARK VA, GONG H JR. Respiratory effects of cocaine « freebasing » among habitual users of marijuana with or without tobacco. *Chest* 1987b, **92** : 638-644

TASHKIN DP, SIMMONS M, SHERRILL D, COULSON AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV_1 with age : a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med Dis* 1997, **155** : 141-148

TASHKIN DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001, **7** : 43-61

TAYLOR DA, POULTON R, MOFFITT TE, RAMANKUTTY P, SEARS MR. The respiratory effects of cannabis in young adults. *Addiction* 2000, **95** : 1669-1677

TAYLOR FM. Marijuana as a potentiel respiratory tract carcinogen : a retrospective analysis of a community hospital population. *South Med J* 1988, **81** : 1213-1216

VASSILIADES N, MOURELATOS D, DOZI-VASSILIADES J, EPIVATIANOS P, HATZITHEODORIDOU P. Induction of sister-chromatid exchanges in heroin-cannabis, heroin and cannabis addicts. *Mutat Res* 1986, **170** : 125-127

VESCOVI PP, PEDRAZZONI M, MICHELINI M, MANINETTI L, BERNARDELLI F, PASSERI M. Chronic effects of marihuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug Alcohol Depend* 1992, **23** : 59-63

VIDRIO H, SANCHEZ-SALVATORI MA, MEDINA M. Cardiovascular effects of (-)-l 1 -OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, **28** : 332-336

WALTER FG, BEY TA, RUSCHKE DS, BENOWITZ NL. Marijuana and hyperthermia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996, **34** : 217-221

WEHNER FC, VAN RENSBURG SJ, THIEL PG. Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 1980, **77** : 135-142

WEISS JL, WATANABE AM, LEMBERGER L, TAMARKIN NR, CARDON PV. Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972, **13** : 671-684

WILLIAMS CM, ROGERS PJ, KIRKHAM TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998, **65** : 343-346

WU TC, TASHKIN DP, DJAHED B, ROSE JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988, **318** : 347-351

ZENOR BN, WEESNER GD, MALVEN PV. Endocrine and other responses to acute administration of cannabinoid compounds to non-stressed male calves. *Life Sci* 1999, **65** : 125-133

ZHANG ZF, MORGENSTERN H, SPITZ MR, TASHKIN DP, YU GP et coll. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev* 1999, **9** : 1043-1049

11

Effets de la consommation de cannabis sur la descendance chez l'homme et l'animal

L'évidence que les composés actifs du cannabis (en particulier le Δ^9-THC) passent la barrière placentaire est bien acquise. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles observées chez la mère. Les concentrations en monoxyde de carbone produit lors de l'inhalation sont également à prendre en considération puisqu'elles peuvent affecter l'oxygénation des tissus fœtaux. La question des effets potentiels du cannabis sur la descendance des femmes consommatrices de cannabis est loin d'être résolue. Si les études sur la croissance fœtale, la durée gestationnelle sont assez cohérentes, celles sur la tératogénicité restent très contradictoires. Quant aux recherches concernant les aspects neurodéveloppementaux chez les enfants à différents âges, seules deux études longitudinales sont disponibles actuellement.

Études chez l'homme

La plupart des études épidémiologiques sont caractérisées par la pauvreté ou l'absence d'informations quant à l'amplitude et la durée de consommation, le temps d'exposition hebdomadaire ou bien encore sur la confirmation analytique. Par ailleurs, le choix des sujets s'effectue souvent dans des milieux dont le niveau socioéconomique est bas, présentant des conditions environnementales postnatales dont on sait qu'elles peuvent altérer l'estimation des effets.

Effets sur la croissance fœtale et l'âge gestationnel

Ces effets sont étudiés après consommation régulière ou occasionnelle des mères pendant la grossesse.

Une consommation régulière et importante de cannabis (6 à 50 joints par semaine) pourrait être associée à une réduction de la croissance fœtale. Une diminution du poids, de la taille et de la durée de la gestation est notée dans de

nombreuses études, après contrôle des autres facteurs de risque. La diminution du poids à la naissance varie de 80 g à 105 g selon les études (Hingson et coll., 1982 ; O'Connell et Fried, 1984, 1991 ; Quazi et coll., 1985 ; Hatch et Bracken, 1986 ; Zuckerman et coll., 1989 ; Sherwood et coll., 1999). Celle de la taille est estimée à 0,5 cm (Zuckerman et coll., 1989), ou n'est pas chiffrée (Quazi et coll., 1985). L'âge gestationnel est diminué (Hingson et coll., 1982 ; O'Connell et Fried, 1984 ; Sherwood et coll., 1999), en moyenne de 0,8 semaine. Une relation dose-réponse est établie pour de fortes consommations (Fried, 1989a et b). Toutefois, Fried et coll. (1999) ne retrouvent pas de diminution du poids de naissance après ajustement sur la consommation maternelle d'alcool et de cigarettes, même pour des consommations supérieures à 6 joints par semaine.

Les études chez les enfants nés de mère consommatrice occasionnelle ne montrent pas de différence significative sur le poids, la taille, le périmètre crânien ou l'âge gestationnel des nouveau-nés (Hatch et Bracken, 1986 ; Day et coll., 1991, 1992 ; Behnke et Eyler, 1993 ; Cornelius et coll., 1995 ; English et coll., 1997 ; Fried et coll., 1999). Day et coll. (1994), dans une étude effectuée sur 149 enfants âgés de 6 ans, exposés de façon modérée en période prénatale, ne notent aucune anomalie staturopondérale. Le risque de prématurité associé à la consommation occasionnelle de cannabis durant la grossesse a été étudié par quelques équipes ; les résultats de ces différentes études restent contradictoires (Hatch et Bracken, 1986 ; Linn et coll., 1983 ; Witter et Niebyl, 1990 ; Sherwood et coll., 1999).

Effets sur le comportement des enfants

Des anomalies du comportement peuvent être observées chez les nouveau-nés de mère consommatrice de cannabis pendant sa grossesse : augmentation des tremblements, atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, altération des pleurs, augmentation de l'impulsivité (Dalterio et coll., 1986 ; Fried, 1989 ; Day et coll., 1991 ; Lester et Dreher, 1989. Ces anomalies pourraient régresser dès le premier mois.

Dans une étude effectuée en Jamaïque, la consommation maternelle de cannabis était associée à de meilleurs scores comportementaux (plus grande vivacité, moindre irritabilité…) chez des nourrissons de 1 mois nés de mère consommatrice, en comparaison de nourrissons nés de mère non consommatrice (Dreher et coll., 1994). Toutefois, les auteurs notent que l'environnement postnatal des nourrissons nés de mère consommatrice pourrait être plus favorable en raison du niveau socioéconomique plus élevé de ces populations.

Les études menées chez des enfants de 1, 2 ou 3 ans exposés en période prénatale ne relèvent ni trouble du langage, ni diminution des performances mentales, ni anomalie du comportement (Day et coll., 1994 ; Chandler et coll., 1996). Cependant, Fried et Watkinson (1990) rapportent la persistance de l'atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux et une diminution

des scores de mémoire chez des enfants de 4 ans exposés en période prénatale, cette anomalie n'étant pas retrouvée chez ces enfants à 5-6 ans (Fried et coll., 1992). Deux études (Fried et Watkinson 1994, Leech et coll. 1999) signalent une augmentation de l'impulsivité et une diminution de l'attention chez des enfants de 6 ans. Des altérations du sommeil sont rapportées chez des enfants de 3 ans exposés en période périnatale, par rapport à un groupe témoin (Dahl et coll., 1995).

Il n'existe actuellement que deux études de cohortes longitudinales qui ont recherché les conséquences possibles d'une exposition prénatale chez les enfants d'âge scolaire. Dans l'étude OPPS (*Ottawa Prenatal Prospective Study)* initiée en 1978 dans une population blanche de classe moyenne, les auteurs (Fried et coll., 1998 ; Fried et Watkinson, 2000) ont mis en évidence, chez les enfants de 9-12 ans, une relation entre exposition et perturbations des processus cognitifs supérieurs en utilisant des tests neuropsychologiques issus du WISC-III permettant d'explorer les fonctions exécutives. Par ailleurs, Goldschmidt et coll. (2000), dans une autre étude prospective sur 636 sujets (*Maternal Health Practices and Child Development*) concluent à une relation significative entre les troubles du comportement (repérés par des tâches complexes de nature visuoperceptive) à l'âge de 10 ans et l'exposition prénatale au cannabis. Si les résultats de ces deux études prospectives semblent bien converger (Fried et Smith, 2001) en ce qui concerne les perturbations des fonctions exécutives repérables à un certain âge, il ne faut toutefois pas oublier que l'environnement postnatal peut jouer un rôle important dans la persistance des anomalies du comportement.

Tératogénicité

D'après les études prospectives ou rétrospectives de recherche de malformations, la fréquence des anomalies physiques mineures n'est globalement pas plus importante que celle attendue chez les enfants de mères non consommatrices (Tennes et Blackard, 1980 ; Linn et coll., 1983 ; O'Connell et Fried, 1984 ; Zuckerman et coll., 1989 ; Witter et Fried, 1990 ; Day et coll., 1991 ; Astley et coll., 1992).

Cornelius et coll. (1995) rapportent que la consommation de cannabis durant le premier trimestre de grossesse est associée, chez des adolescentes de race blanche uniquement, à une augmentation de la fréquence d'enfants présentant trois anomalies mineures ou plus. Quazi et coll. (1985) notent des anomalies structurales mineures chez 5 enfants de mères consommant 2 à 14 joints par semaine. La nature non spécifique de ces anomalies ne permet toutefois pas d'établir une relation certaine avec la consommation de cannabis.

Une étude rétrospective effectuée sur 12 424 femmes ne permet pas de conclure à une incidence significative de la consommation de cannabis sur les malformations majeures, d'autres variables intervenant, en particulier l'alcool

et le tabac (Linn et coll., 1983). Les anomalies de fermeture du tube neural ne sont pas non plus en relation avec la consommation maternelle de cannabis dans une étude cas-témoins pourtant sur 538 enfants (Shaw et coll., 1996). Des gastroschisis (malformation congénitale dans laquelle l'estomac reste ouvert) liées à l'imprégnation prénatale des nouveau-nés sont notées dans une étude cas-témoins portant sur 110 enfants (Torfs et coll., 1994).

Études chez l'animal

Les études animales utilisent des extraits de cannabis ou du Δ^9-THC. Ce sont pour la plupart des études anciennes, menées sur plusieurs espèces animales. Les doses utilisées sont très largement supérieures aux consommations décrites chez l'homme.

La plupart des études montrent qu'à fortes doses la croissance fœtale est retardée, et la mortalité embryonnaire ou fœtale augmentée, quelle que soit l'espèce (Cozens et coll., 1978, 1980 ; Asch et Smith, 1986 ; Nahas et Frick, 1986). Des altérations du comportement (intégration sociale et comportement sexuel) sont observées chez le rat, en particulier chez le mâle (Navarro et coll., 1995, 1996 ; Rubio et coll., 1995).

Les résultats des études animales manquent de cohérence quant aux effets tératogènes associés à l'exposition prénatale des rongeurs et des primates aux extraits de cannabis. Une embryotoxicité, mais pas de tératogénicité, est rapportée chez la souris (Persaud et Ellington, 1967, 1968) et chez le lapin (Nahas et Frick, 1986). Des anomalies des membres, des doigts et de la fermeture du tube neural, retrouvées chez 57 % des rats exposés (Persaud et Ellington, 1967), n'ont jamais pu être reproduites (Pace et coll., 1971). Des extraits de résine injectés à des hamsters n'ont pas induit de fréquences de malformations plus élevées que celles attendues (Gerber et coll., 1969b). Chez les lapins, de fortes doses d'extraits de résine ont induit des anomalies de la fermeture du tube neural et une phocomélie (malformation où les mains et les pieds semblent directement rattachés au tronc) chez 33 % des descendants exposés (Gerber et coll., 1969b), tandis que des doses comparables à celles consommées chez l'homme ne montrent aucune anomalie du squelette ou des tissus mous (Rosenkrantz et coll., 1986).

Les études animales avec le Δ^9-THC seul sont tout aussi contradictoires. Dans de nombreuses études, aucun effet tératogène n'est noté chez les souris (Fleishman et coll., 1975), les rats (Borgen et coll., 1973 ; Barnerjee et coll., 1975), les hamsters (Joneja, 1977), les chimpanzés (Grilly et coll., 1974) ou les lapins (Sofia et coll., 1979 ; Cozens et coll., 1980). Toutefois, l'administration orale de Δ^9-THC à des souris à la dose de 200 mg/kg à J8, J9, J10 produit une augmentation des malformations, en particulier de type hernie ombilicale, pied bot ou fente palatine (Joneja, 1976). Ces malformations ne sont pas

reproduites si l'administration est pratiquée en sous-cutanée ou en intraveineuse. Des fentes palatines sont retrouvées chez 50 % des souris exposées *in utero* (Mantilla-Plata et coll., 1973 ; Fournier et coll., 1976). Enfin, chez le singe rhésus, des injections de Δ^9-THC à la dose de 2,5 mg/kg/j à différents stades de la gestation entraînent des avortements dans les jours qui suivent (Asch et Smith, 1986).

En conclusion, l'analyse de la littérature quant aux effets sur la descendance des femmes ayant eu pendant leur grossesse une consommation régulière et importante de cannabis permet de conclure à l'existence d'une réduction de la croissance fœtale et d'anomalies du comportement en général rapidement régressives, et à l'absence de tératogénicité sévère, les anomalies mineures rencontrées n'étant pas plus importantes que celles attendues chez les enfants de mère non consommatrices.

L'analyse des études animales, pour la plupart anciennes, confirme les données humaines, en dehors des effets tératogènes qui ont été décrits chez l'animal pour des doses bien supérieures à celles consommées par l'homme.

L'accroissement récent et important de la consommation de cannabis rend nécessaire la mise en place d'études de suivi des enfants de mères consommatrices régulières, ce qui permettrait également d'évaluer en France la prévalence, inconnue aujourd'hui, de la consommation de cannabis chez la femme enceinte. L'existence d'effets subtils sur le comportement des enfants d'âge scolaire, relatée dans deux études longitudinales, mériterait d'être prise en considération par le développement d'études à long terme.

Bibliographie

ASCH RH, SMITH CG. Effects of 9-THC, the principle psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *J Reprod Med* 1986, **31** : 1071-1081

ASTLEY SJ, CLARREN SK, LITTLE RE, SAMPSON PD, DALING JR. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol, and/or cocaïne. *Pediatrics* 1992, **89** : 67-77

BANERJEE BN, GALBREATH C, SOFIA RD. Teratological evaluation of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol. *Teratology* 1975, **11** : 99-102

BEHNKE M, EYLER FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn, and young child. *Int J Addict* 1993, **28** : 1341-1391

BORGEN LA, DAVIS WM, PACE HB. Effects of prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol on development of rat offspring. *Pharm Biochem Behav* 1973, **1** : 203-206

CHANDLER LS, RICHARDSON GA, GALLAGHER JD, DAY NL. Prenatal exposure to alcohol and marijuana : effects on motor development of preschool children. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 455-461

CORNELIUS MD, TAYLOR PM, GEVA D, DAY NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents : effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics* 1995, **95** : 738-743

COZENS D, NAHAS G, HARVEY D, HARDY N, WOLFF E. Fetotoxicity of cannabis extracts. *Bull Acad Natl Med* 1980, **164** : 276-281

COZENS DD, CLARK R, PALMER AK, HARDY N, NAHAS GG, HARVEY DJ. The effect of a crude marihuana extract on embryonic and foetal development of the rabbit. *Adv Biosci* 1978, **22-23** : 469-477

DAHL RE, SCHER MS, WILLIAMSON DE, ROBLES N, DAY N. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, **149** : 145-150

DALTERIO S, THOMFORD PJ, MICHAEL SD, DE ANGELOL, MAYFIELD D. Perinatal cannabinoid exposure : Effects on hepatic cytochrome P-450 and plasma protein levels in male mice. *Teratology* 1986, **33** : 195-201

DAY N, CORNELIUS M, GOLDSCHMIDT L. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 407-414

DAY N, SAMBAMOORTHI U, TAYLOR P. Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol teratol* 1991, **13** : 329-334

DAY NL, RICHARDSON GA, GEVA D, ROBLES N. Alcohol, marijuana, and tobacco : effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 786-794

DREHER MC, NUGENT K, HUDGINS R. Prenatal marijuana exposure and neonatal outcomes in Jamaica : an ethnographic study. *Pediatrics* 1994, **93** : 254-260

ENGLISH DR, HULSE GK, MILNE E, HOLMAN CD, BOWER CI. Maternal cannabis use and birth weight : a meta-analysis. *Addiction* 1997, **92** : 1553-1560

FLEISCHMAN RW, HAYDEN DW, ROSENKRANTZ H, BRAUDE MC. Teratologic evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice, including a review of the literature. *Teratology* 1975, **12** : 47-50

FOURNIER E, ROSENBERG E, HARDY N, NAHAS G. Teratologic effects of cannabis extracts in rabbits : a preliminary study. *In :* Marihuana : Chemistry, biochemistry, and cellular effects. NAHAS GG, éd. 1976, 457-468

FRIED PA, O'CONNELL CM, WATKINSON B. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol : cognitive and language assessment. *J Dev Behav Pediatr* 1992, **13** : 383-391

FRIED PA, WATKINSON B, GRAY R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 513-525

FRIED PA, WATKINSON B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990, **11** : 49-58

FRIED PA. Postnatal consequences of maternal marijuana use in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1989a, **562** : 123-132

FRIED PA. Cigarettes and marijuana : are there measurable long-term neurobehavioral teratogenic effects ? *Neurotoxicology* 1989b, **10** : 577-583

FRIED PA, SMITH AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001, **23** : 1-11

GERBER WF, SCHRAMM LC. Effect of marihuana extract on fetal hamsters and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969b, **14** : 276-282

GERBER WF, SCHRAMM LC. Teratogenicity of marihuana extract as influenced by plant origin and seasonal variation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969a, **177** : 224-230

GOLDSCHMIDT L, DAY NL, RICHARDSON GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 325-336

GRILLY DM, FERRARO DP, BRAUDE MC. Observations on the reproductive activity of chimpanzees following long-term exposure to marihuana. *Pharmacology* 1974, **11** : 304-307

GURNACK AM, PAUL W. Factors related to perinatal substance abuse in a California county. *Percept Mot Skills* 1997, **84** : 1403-1408

HATCH EE, BRACKEN MB. Effect of marihuana use in pregnancy on fetal growth. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 986-993

HINGSON R, ALPERT JJ, DAY N, DOOLING E, KAYNE H et coll. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. *Pediatrics* 1982, **70** : 539-546

HUTCHINGS DE, BRAKE SC, BANKS AN, NERO TJ, DICK LS, ZMITROVICH AC. Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat : effects on auditory startle in adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 1991b, **13** : 413-416

HUTCHINGS DE, FICO TA, BANKS AN, DICK LS, BRAKE SC. Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat : effects on postweaning growth. *Neurotoxicol Teratol* 1991a, **13** : 245-248

JONEJA MG. A study of teratological effects of intravenous, subcutaneous and intragastric administration of delta-9- tetrahydrocannabinol in mice. *Toxicol Appl Pharm* 1976, **36** : 151-162

JONEJA MG. Effects of delta-9- tetrahydrocannabinol on hamster fetuses. *J Toxicol Environ Health* 1977, **2** : 1031-1040

LEECH SL, RICHARDSON GA, GOLDSCHMIDT L, DAY NL. Prenatal substance exposure : effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 109-118

LESTER BM, DREHER M. Effects of marijuana use during pregnancy on newborn cry. *Child Dev* 1989, **60** : 765-771

LINN S, SCHOENBAUM SC, MONSON RR, ROSNER R, STUBBLEFIELD PC, RYAN KJ. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983, **73** : 1161-1164

MANTILLA-PLATA IB, CLEWE GL, HARBISON RD. Teratogenic and mutagenic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Fed Proc* 1973, **32** : 746

NAHAS G, FRICK HC. Developmental effects of cannabis. *Neurotoxicology* 1986, **7** : 381-395

NAVARRO M, DE MIGUEL R, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Perinatal cannabinoid exposure modifies the sociosexual approach behavior and the mesolimbic dopaminergic activity of adult male rats. *Behav Brain Res* 1996, **75** : 91-98

NAVARRO M, RUBIO P, DE FONSECA FR. Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology* 1995, **122** : 1-14

O'CONNELL CM, FRIED PA. An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984, **6** : 345-350

O'CONNELL CM, FRIED PA. Prenatal exposure to cannabis : A preliminary report of postnatal consequences in school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 631-639

PACE HB, DAVIS M, BORGEN LA. Teratogenesis and marijuana. *Ann NY Acad Sci* 1971, **191** : 123-131

PERSAUD TVN, ELLINGTON AC. Cannabis in early pregnancy. *Lancet* 1967, **2** : 1306

PERSAUD TVN, ELLINGTON AC. Teratogenic activity of cannabis resin. *Lancet* 1968, **2** : 406-407

QUAZI QH, MARIANO E, MILMAN DH. Abnormalities in offspring associated with prenatal marihuana exposure. *Dev Pharmacol Ther* 1985, **8** : 141-148

ROSENKRANTZ H, GRANT RJ, FLEISCHMAN RW, BAKER JR. Marijuana induced embryotocicity in the rabbit. *Fund Appl Toxicol* 1986, **7** : 236-243

RUBIO P, RODRIGUEZ DE FONSECA F, MUNOZ RM, ARIZNAVARRETA C, MARTIN-CALDERON JL, NAVARRO M. Long-term behavioral effects of perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol in rats : possible role of pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 1995, **56** : 2169-2176

SHAW GM, VELIE EM, MORLAND KB. Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1996, **144** : 1155-1160

SHERWOOD RA, KEATING J, KAVVADIA V, GREENOUGH A, PETERS TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr* 1999, **158** : 488-492

SOFIA RD, STRASBAUGH JE, BANERJEE BN. Teratologic evaluation of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol. *Teratology* 1979, **19** : 361-366

TENNES K, BLACKARD C. Maternal alcohol consumption, birth weight, and minor physical anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1980, **138** : 774-780

TORFS CP, VELIE EM, OECHSLI FW, BATESON TF, CURRY CJ. A population-based study of gastroschisis demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994, **50** : 44-53

WITTER FR, NIEBYL JR. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 36-38

ZUCKERMAN B, FRANK DA, HINGSON R, AMARO H, LEVENSON SM et coll. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989, **320** : 762-768

12

Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes

L'administration de Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC) et d'autres agonistes cannabinoïdes produit chez le rongeur une batterie de réponses bien définies, antinociception, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie (Martin et coll., 1991). De telles réponses somatiques ont été observées après administration du principal cannabinoïde endogène, l'anandamide (Stein et coll., 1996 ; Costa et coll., 1999).

Réponses comportementales aux cannabinoïdes

L'administration de faibles doses de cannabinoïdes produit chez l'animal des réponses comportementales qui sont le produit d'un mélange d'effets stimulateurs et dépresseurs du système nerveux central (Dewey, 1986). Ainsi, des effets biphasiques et même triphasiques ont été observés après administration d'agonistes cannabinoïdes, en fonction de la dose, du temps d'observation après l'administration, de l'espèce animale et des paramètres comportementaux étudiés.

Effets moteurs

L'administration de faibles doses de Δ^9-THC (0,2 mg/kg) diminue l'activité locomotrice chez le rat, ce qui pourrait être associé à des effets sur des récepteurs présynaptiques (Sañudo-Peña et coll., 2000a). Cependant, des doses plus élevées de Δ^9-THC (1-2 mg/kg) augmentent l'activité locomotrice pendant un court laps de temps après l'administration, tandis que des doses encore plus élevées (2,5 mg/kg et plus) induisent une importante diminution de l'activité locomotrice qui est associée aux effets cataleptiques des cannabinoïdes. Ces réponses opposées pourraient être associées à des effets inhibiteurs de la libération de glutamate (1-2 mg/kg de Δ^9-THC) ou de la libération de GABA (2,5 mg/kg et plus de Δ^9-THC), respectivement (Sañudo-Peña et coll., 2000a). Des effets biphasiques ont également été observés après administration d'anandamide chez le rat. Ainsi, l'administration de doses faibles d'anandamide (0,01 mg/kg) peut augmenter l'activité locomotrice, tandis que

l'administration de doses plus élevées (10-100 mg/kg) induit une importante diminution de cette activité (Sulcova et coll., 1998).

À dose élevée, les effets de tous les agonistes cannabinoïdes sont de type dépresseurs (Dewey, 1986). Cependant, ils sont différents de ceux d'autres substances psychotropes. Ainsi, des doses élevées de cannabinoïdes induisent chez la souris une réponse caractéristique, le « *pop corn behavior* » : les souris restent dans un état de sédation apparente, mais sautent en l'air (*hyperreflexia*) et retombent les unes sur les autres après stimuli tactiles ou auditifs. Chez le rat, les doses élevées de cannabinoïdes induisent une conduite de rotation autour du corps, appelée « *barrel rotation* » (Dewey, 1986). Il est nécessaire de noter que l'ensemble de ces effets comportementaux est obtenu chez le rongeur après administration de doses très élevées des agonistes qui ne sont pas comparables aux doses utilisées lors de la consommation de cannabis chez l'homme.

Des études pharmacologiques ont montré que le SR-141716A, antagoniste sélectif des récepteurs CB1, bloque les effets induits par différents agonistes cannabinoïdes (Compton et coll., 1996) et l'anandamide (Costa et coll., 1999) sur une batterie de réponses somatiques. Des études réalisées avec des souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 ont également montré que les récepteurs CB1 sont responsables de ces réponses aux cannabinoïdes (Ledent et coll., 1999 ; Zimmer et coll., 1999). L'antagoniste des récepteurs CB1, SR 141716A n'induit pas d'effets stimulateurs ni dépresseurs sur les réponses motrices chez le rongeur (Miller et Walker, 1998 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1998). Des effets variables ont été observés au niveau de l'activité locomotrice spontanée des souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1. Ainsi, une diminution de l'activité locomotrice a été observée dans une lignée de souris *knock-out* générée sur fond génétique C57Bl/6 (Zimmer et coll., 1999), tandis qu'une hyperlocomotion a été décrite dans une autre lignée générée sur fond génétique CD1 (Ledent et coll., 1999). Cependant, le fond génétique ne semble pas être la seule explication de cette différence comportementale. En fait, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 générées sur fond génétique CD1 présentent également une diminution de l'activité locomotrice quand elles sont testées dans un environnement familial non stressant (Martin et coll., 2000).

Rôle physiologique du système cannabinoïde endogène

Les effets moteurs des agonistes cannabinoïdes ont permis de montrer le rôle spécifique que joue le système cannabinoïde endogène dans les structures cérébrales responsables de la motricité, et ont suggéré une nouvelle perspective thérapeutique pour ces composés. Les récepteurs cannabinoïdes sont très abondants dans ces structures motrices, tout particulièrement dans les ganglions de la base et dans le cervelet (Herkenham et coll., 1991 ; Mailleux et Vandergaeghen, 1992 ; Matsuda et coll., 1993). Des études pharmacologiques effectuées après administration intrastructure des agonistes cannabinoïdes ont

montré que le striatum joue un rôle très important dans les effets moteurs des cannabinoïdes (Souilhac et coll., 1995 ; Sañudo-Peña et coll., 1998). Le système cannabinoïde endogène joue un rôle inhibiteur sur le contrôle de la motricité, qui s'opposerait aux effets facilitateurs induits par la dopamine. Ainsi, l'activation des neurones du striatum dorsal ou l'administration locale d'agonistes des récepteurs dopaminergiques D2 produisent une libération d'anandamide dans le striatum (Giuffrida et coll., 1999). Ces récepteurs dopaminergiques D2 participent également à d'autres réponses pharmacologiques des cannabinoïdes, comme l'hypothermie (Nava et coll., 2000a). D'autres structures appartenant aux ganglions de la base, telles que le globus pallidus (Miller et Walker, 1998 ; Di Marzo et coll., 2000a), le noyau subthalamique (Miller et coll., 1998) et le colliculus supérieur (Sañudo-Peña et coll., 2000b), semblent également participer aux réponses motrices des cannabinoïdes. Le système cannabinoïde endogène peut être considéré comme un système régulateur de la neurotransmission au niveau des ganglions de la base. Ainsi, l'activation du système cannabinoïde peut induire des processus de nature opposée dans ces structures (augmentation ou diminution de l'activité adénylate cyclase) (Glass et Felder, 1997 ; Maneuf et Brotchie, 1997) et modifier la libération des neurotransmetteurs qui ont également une fonction physiologique opposée (glutamate et GABA) (Sañudo-Peña et coll., 1999). Ce système cannabinoïde endogène semble donc jouer un rôle très important dans les mécanismes homéostatiques qui permettent le bon fonctionnement des ganglions de la base (Rodriguez de Fonseca et coll., 1998). D'autre part, le cervelet participe également aux actions motrices des cannabinoïdes. Ainsi, le cortex cérebelleux est important pour l'ataxie et la perte de coordination motrice induites par l'administration de doses importantes de Δ^9-THC (Dar, 2000 ; Patel et Hillard, 2001). Le rôle du système cannabinoïde endogène dans le contrôle de la motricité peut avoir un important intérêt thérapeutique. Des études pharmacologiques et neurochimiques ont proposé que la modulation pharmacologique de l'activité cannabinoïde au niveau des ganglions de la base pourrait être utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson (Di Marzo et coll., 2000a ; Giuffrida et Piomelli, 2000) et de la chorée de Huntington (Denovan-Wright et Robertson, 2000 ; Glass et coll., 2000 ; Page et coll., 2000).

Effets sur la mémoire

L'administration de cannabinoïdes a des effets importants sur la mémoire et l'apprentissage dans diverses espèces animales : diminution de l'acquisition d'un apprentissage et de la mémoire de travail chez le rat (Molina-Holgado et coll., 1995 ; Lichtman et coll., 1996 ; Ferrari et coll., 1999a ; Hernandez-Tristan et coll., 2000), le pigeon (Mansbach et coll., 1996) et le singe (Aigner, 1988 ; Schulze et coll., 1988 ; Winsauer et coll., 1999). Cependant, ils n'ont pas d'effet sur la mémoire de référence dans aucune de ces espèces animales.

Les modifications sont particulièrement importantes au niveau de la mémoire spatiale (Molina-Holgado et coll., 1995 ; Lichtman et coll., 1996 ; Ferrari et coll., 1999a) et de la mémoire à court terme (Molina-Holgado et coll., 1995). Chez le singe, les effets du Δ^9-THC sont plus importants sur la mémoire de reconnaissance que sur la mémoire de discrimination (Aigner, 1988). Les récepteurs CB1 sont impliqués de façon sélective dans cette réponse. Ainsi, l'antagoniste CB1, le SR 141716A, bloque les réponses induites par les agonistes cannabinoïdes exogènes ou endogènes dans différents modèles comportementaux de mémoire (Brodkin et coll., 1997 ; Mallet et Beninger, 1998). Il faut tenir compte du fait que les effets hypolocomoteurs induits par les agonistes cannabinoïdes peuvent également diminuer la performance dans la plupart des modèles animaux de mémoire. Ceci est particulièrement important après l'administration de doses élevées de ces agonistes. Ainsi, certains effets des agonistes cannabinoïdes dans des modèles de comportement opérant ont été reliés aux effets moteurs de ces substances (Carriero et coll., 1998).

L'hippocampe serait la principale structure responsable des effets des cannabinoïdes sur la mémoire. L'administration locale de cannabinoïdes au niveau de l'hippocampe entraîne une diminution des performances dans des modèles de mémoire spatiale (Lichtman et coll., 1995). Les agonistes cannabinoïdes diminuent la potentialisation et la dépression à long terme observées dans les neurones de l'hippocampe (Nowicky et coll., 1987 ; Misner et Sullivan, 1999) et sont capables d'inhiber la formation de nouvelles synapses entre neurones de l'hippocampe en culture (Kim et Thayer, 2001). Une bonne corrélation a été montrée entre les effets comportementaux du Δ^9-THC sur la mémoire et ses effets au niveau des paramètres électrophysiologiques qui déterminent la fréquence de décharge des neurones de l'hippocampe (Heyser et coll., 1993). Les effets induits par les agonistes cannabinoïdes sur la potentialisation à long terme des neurones de l'hippocampe sont bloqués par l'administration de l'antagoniste CB1, SR 141716A (Collins et coll., 1995). Les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur la potentialisation et la dépression à long terme des neurones de l'hippocampe ne sont pas dus à un effet direct sur les mécanismes postsynaptiques responsables de ces phénomènes de plasticité synaptique. Il semblerait que ces substances entraînent une diminution de la libération présynaptique des neurotransmetteurs, nécessaire à l'apparition de ces réponses adaptatives (Misner et Sullivan, 1999). En accord avec cette hypothèse, il a été montré que les agonistes cannabinoïdes induisent une diminution de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe (Nava et coll., 2000b). De plus, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 montrent une augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe, mais pas au niveau du striatum (Kathmann et coll., 2001). L'inhibition de l'activité cholinergique est associée aux effets des cannabinoïdes sur les modèles comportementaux de mémoire : l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, la cholinestérase, est capable de bloquer les effets mnésiques des cannabinoïdes (Braida et Sala, 2000). En contraste avec cet ensemble de résultats, une autre étude a montré une

augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe après administration systémique d'agonistes cannabinoïdes (Acquas et coll., 2000). Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 semble être utile pour entraîner les déficits cognitifs et les effets neurochimiques au niveau de l'hippocampe induits par les agonistes cannabinoïdes (Nava et coll., 2000b). Les cannabinoïdes modifient également la transmission GABAergique au niveau de l'hippocampe, mais cette réponse semble n'avoir aucun lien avec ses effets sur la potentialisation à long terme (Paton et coll., 1998).

Les modifications induites par les cannabinoïdes sur le métabolisme de la dopamine au niveau du cortex préfrontal peuvent également participer aux déficits cognitifs induits par ces substances. Cette activité dopaminergique corticale joue un rôle très important dans la consolidation de la mémoire de travail (Durstewitz et coll., 1999). Ainsi, l'administration répétée (deux semaines) de doses très élevées de Δ^9-THC (10 mg/kg) est capable de réduire le métabolisme de la dopamine au niveau du cortex préfrontal. Cependant, cet effet n'est pas observé lors de l'administration répétée de 5 mg/kg de Δ^9-THC (Jentsch et coll., 1998). En revanche, l'administration aiguë de Δ^9-THC (5 mg/kg) augmente le métabolisme de la dopamine et de la norépinéphrine, mais pas celui de la sérotonine, au niveau du cortex préfrontal (Jentsch et coll., 1997).

La plupart des études montrent que les modifications induites par les cannabinoïdes au niveau de la mémoire sont de caractère réversible chez l'animal d'expérimentation. L'administration aiguë de Δ^9-THC a des effets comportementaux sur la mémoire qui peuvent être comparés d'un point de vue qualitatif aux lésions de l'hippocampe. Cependant, les effets aigus du Δ^9-THC sont entièrement réversibles 24 heures après l'administration, à la différence des effets observés après lésion (Heyser et coll., 1993). La diminution de performance dans des modèles de mémoire spatiale induite par l'administration chronique (3 mois) de doses très élevées de Δ^9-THC (5 mg/kg par jour) chez le rat est totalement réversible après un mois d'abstinence (Nakamura-Palacios et coll., 1991). Il faut tenir compte de la courte vie d'un rat (un mois de vie chez le rat représente plus de deux ans chez l'homme) et de la grande sensibilité aux effets du Δ^9-THC des modèles de mémoire spatiale. Cependant, des études plus anciennes ont montré des modifications persistantes de la mémoire, mais après l'administration de doses extrêmes d'agonistes et dans certains modèles précis. Ainsi, un mois après l'administration chronique d'une dose très élevée de Δ^9-THC (20 mg/kg par jour) pendant trois ou six mois, les rats présentaient une légère diminution de performance cognitive qui était surtout révélée lors de la réalisation de tâches complexes (Stiglick et Kalant, 1982).

Rôle physiologique du système cannabinoïde endogène

Le système cannabinoïde endogène semble jouer un rôle tonique important dans le contrôle physiologique de la mémoire. Ainsi, les cannabinoïdes endogènes, anandamide et 2-arachidonylglycérol, sont libérés par la stimulation des neurones de l'hippocampe et, de la même façon que les agonistes exogènes, sont capables de diminuer la potentialisation à long terme dans cette structure (Stella et coll., 1997). En accord avec ces résultats, l'administration de l'antagoniste sélectif des récepteurs CB1, SR 141716A est capable d'augmenter la mémoire dans un test de reconnaissance sociale chez le rongeur et de réduire les déficits de mémoire observés chez le rat et la souris âgés (Terranova et coll., 1996). Cependant, le SR 141716A n'induit pas d'effets comportementaux sur d'autres modèles de mémoire chez le rat (Mansbach et coll., 1996 ; Brodkin et Moerschbaecher, 1997 ; Mallet et Beninger, 1998) et certaines études ont même montré une diminution de la mémoire après administration de cet antagoniste dans des tests d'acquisition et de performance d'une réponse conditionnée chez le singe (Winsauer et coll., 1999 ; Nakamura-Palacios et coll., 2000). En accord avec le rôle physiologique des systèmes cannabinoïdes dans le contrôle de la mémoire, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 présentent une augmentation de la mémoire dans un test de reconnaissance d'objet (Reibaud et coll., 1999), ainsi qu'une augmentation de la durée de la potentialisation à long terme dans les neurones de l'hippocampe (Bohme et coll., 2000).

Autres réponses comportementales

L'administration d'agonistes cannabinoïdes augmente le sommeil par l'intermédiaire d'un lipide capable d'induire le sommeil, l'oléamide. Ainsi, une augmentation de la phase lente du sommeil et du sommeil de type REM a été observée après administration d'anandamide. Ces effets sont accompagnés d'une diminution du temps d'éveil (Murillo-Rodriguez et coll., 1998). D'autre part, l'oléamide augmente la libération de sérotonine à travers sa fixation sur les récepteurs cannabinoïdes CB1. En accord avec ce résultat, l'antagoniste des récepteurs CB1 (SR 141716A) bloque les effets comportementaux induits par l'oléamide (Cheer et coll., 1999). De plus, des enregistrements électroencéphalographiques montrent que le SR 141716A est capable d'augmenter l'état d'éveil (Santucci et coll., 1996). Le système cannabinoïde endogène semble donc participer d'une façon physiologique au contrôle des états de sommeil et de vigilance.

Les effets des cannabinoïdes sur l'anxiété sont biphasiques. Des effets anxiogéniques ont été observés dans divers modèles animaux après administration de doses élevées de différents agonistes cannabinoïdes (Onaivi et coll., 1990 ; Navarro et coll., 1993 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1995 ; Chakrabarti et coll., 1998). Cet effet est bloqué par l'administration de flumazénil, antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines, ce qui suggère une participation du

système GABAergique (Onaivi et coll., 1990). L'administration d'un antagoniste du CRF (*Corticotropin releasing factor*) est également capable de bloquer les effets anxiogéniques des cannabinoïdes (Rodriguez de Fonseca et coll., 1996). Un effet anxiogénique a également été observé après administration chronique de doses élevées d'agonistes cannabinoïdes (Giuliani et coll., 2000). À l'inverse, l'administration aiguë de doses faibles d'agonistes cannabinoïdes induit des effets anxiolytiques (Guimaraes et coll., 1994). D'autre part, l'administration de SR 141716A induit des effets anxiogéniques, ce qui suggère que le blocage du tonus cannabinoïde endogène puisse augmenter l'anxiété chez le rongeur (Navarro et coll., 1997). Il faut souligner que les doses d'agonistes cannabinoïdes capables d'induire des effets anxiogéniques diminuent l'activité locomotrice spontanée dans la plupart des cas, ce qui pourrait influencer la réponse émotionnelle dans ces modèles expérimentaux (Navarro et coll., 1993).

Des effets opposés ont également été décrits au niveau de l'agressivité. L'administration chronique de doses élevées de Δ^9-THC induit une augmentation de l'agressivité chez le rat isolé. Cependant, il faut soumettre les animaux à une restriction alimentaire pour révéler ces effets des cannabinoïdes (Carlini et coll., 1972). Cette augmentation de l'agressivité a été observée après différents protocoles d'administration chronique de doses élevées de Δ^9-THC (Carlini et Masur, 1969 ; Carlini et coll., 1972 ; Ueki et coll., 1972 ; Bac et coll., 1998), ainsi qu'après administration aiguë d'une seule dose de 11 mg/kg de Δ^9-THC (Bac et coll., 1998). En revanche, l'administration de doses faibles de Δ^9-THC, comparables aux doses consommées chez l'homme, induit une diminution de l'agressivité chez la souris, le rat et le singe (Miczek, 1978).

Réponses antinociceptives

Les agonistes cannabinoïdes CB1 et CB2 ont des effets antinociceptifs dans différentes espèces animales (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) (Pertwee, 2001). Ces effets sont révélés dans plusieurs modèles expérimentaux : modèles thermiques du test de retrait de la queue (Buxbaum, 1972) et de la plaque chaude (Buxbaum, 1972 ; Martin, 1985 b ; Hutcheson et coll., 1998), modèles mécaniques mesurant des réponses motrices (Smith et coll., 1998b) ou réflexes (Gilbert, 1981), tests chimiques de crampes abdominales induites par la phénylbenzoquinone (Milne et coll., 1979 ; Welch et coll., 1995a), l'acide acétique ou l'acide formique (Bicher et Mechoulam, 1968) et modèles de stimulation électrique de la patte (Weissman et coll., 1982), du nerf sciatique (Bicher et Mechoulam, 1968) ou de la pulpe dentaire (Kaymakcalan et coll., 1974).

Caractéristiques des effets antinociceptifs

Des études électrophysiologiques ont largement confirmé ces effets antinociceptifs (Chapman, 1999 ; Drew et coll., 2000). Ceux-ci sont particulièrement intenses après administration intraveineuse : le Δ^9-THC est dans ces conditions trois fois plus puissant que la morphine dans le test de retrait de la queue (Martin, 1985a). Les cannabinoïdes ont également été effectifs dans différents modèles de douleur inflammatoire tels que l'hyperalgie induite par la carragénine (Mazzari et coll., 1996), la capsaicine (Li et coll., 1999), la formaline (Moss et Johnson, 1980 ; Calignano et coll., 1998 ; Jaggar et coll., 1998) et l'adjuvant de Freund (Martin et coll., 1999), ou l'inflammation de la vessie induite par la turpentine (Jaggar et coll., 1998). Les doses de cannabinoïdes nécessaires pour réduire l'hyperalgie induite par un processus inflammatoire sont plus faibles que les doses effectives dans d'autres modèles de douleur (Li et coll., 1999). En accord avec ce résultat, les cannabinoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires dans divers modèles expérimentaux (Pertwee, 2001). Cependant, des résultats ont montré que l'efficacité des cannabinoïdes est similaire sur des tissus inflammatoires ou non inflammatoires (Smith et coll., 1998b), mais l'utilisation d'une seule dose de Δ^9-THC limite l'interprétation de ces données. Les agonistes cannabinoïdes ont également montré une grande efficacité sur des douleurs d'origine neuropathique, telles que la douleur induite par la ligature unilatérale du nerf sciatique (Herzberg et coll., 1997 ; Mao et coll., 1995, 2000). Ainsi, à la différence des opiacés, l'activité antinociceptive des cannabinoïdes dans ce type de douleur n'est pas diminuée après administration répétée du produit (Thorat et Bhargava, 1994b) et semble être indépendante de l'activité des récepteurs NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), importante pour l'éventuel développement de la tolérance aux effets antinociceptifs (Mao et coll., 2000). La disponibilité de nouveaux cannabinoïdes ayant des propriétés hydrosolubles et une puissante activité agoniste facilite les perspectives d'utilisation de ces composés dans le traitement de la douleur (Pertwee et coll., 2000).

Certaines réponses pharmacologiques telles que l'hypothermie, l'hypolocomotion et la catalepsie pourraient influencer les effets antinociceptifs des agonistes cannabinoïdes. Cependant, plusieurs résultats suggèrent que les effets antinociceptifs seraient indépendants des autres réponses comportementales des cannabinoïdes. Ainsi, les effets hypothermiques apparaissent chez la souris à des doses plus élevées que les effets antinociceptifs. Ces deux réponses apparaissent à des doses similaires chez le rat, mais dans cette espèce les cannabinoïdes ont montré des effets antinociceptifs dans plusieurs modèles dans lesquels la température corporelle n'a pas d'influence (modèles de douleur mécanique et chimique). Les effets hypolocomoteurs et surtout la réponse cataleptique sont observés à des doses plus élevées chez le rat et la souris que les effets antinociceptifs (Pertwee, 2001). D'autre part, l'administration intrathécale des cannabinoïdes induit des effets antinociceptifs sans produire de réponses motrices (Yaksh, 1981). De plus, certaines substances sont capables

de bloquer d'une façon indépendante les effets antinociceptifs des cannabinoïdes sans modifier leurs effets moteurs ou hypothermiques, et inversement (Smith et coll., 1994 ; Meng et coll., 1998 ; Thorat et Bhargava, 1994a).

L'administration intrathécale de l'antagoniste CB1 (SR 141716A) induit des effets hyperalgiques chez la souris, ce qui suggère l'existence d'un tonus cannabinoïde endogène au niveau spinal qui aurait des effets antinociceptifs (Richardson et coll., 1998). Les effets hyperalgiques du SR 141716A ont été également révélés dans des modèles de douleur neuropathique (Herzberg et coll., 1997) et dans des études électrophysiologiques de réponses des neurones nociceptifs dorsaux de la moelle épinière (Chapman, 1999). Cependant, le SR 141716A ne modifie pas la réponse nociceptive dans d'autres modèles de douleur (Lichtman et Martin, 1997 ; Pertwee, 2001). D'autre part, les études avec des souris *knock-out* pour le récepteur CB1 ne montrent pas de modifications des réponses nociceptives (Ledent et coll., 1999), ou montrent même une hypoalgie dans le test de la formaline (Zimmer et coll., 1999).

Mécanismes et structures cérébrales impliqués

Des mécanismes supraspinaux, spinaux et périphériques semblent participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes. Ainsi, l'administration intracérébroventriculaire (Welch et coll., 1995b, 1998 ; Raffa et coll., 1999), intrathécale (Welch et coll., 1995b ; Martin et coll., 1999 ; Richardson et coll., 1998) et locale au niveau de la périphérie (Richardson et coll., 1998 ; Calignano et coll., 1998) est capable d'induire des réponses antinociceptives importantes. L'administration locale d'agonistes cannabinoïdes au niveau de différentes structures cérébrales a permis d'identifier les régions responsables de ces réponses. Ainsi, des réponses antinociceptives ont été observées après administration de cannabinoïdes au niveau de la substance grise périaqueducale (Lichtman et coll., 1996 ; Martin et coll., 1999), dans la partie rostro-ventromédiale du bulbe rachidien (Martin et coll., 1998), dans les noyaux submédius et postéromédial du thalamus (Martin et coll., 1996), le colliculus supérieur, les noyaux centraux et basolatéraux de l'amygdale et la région noradrénergique A5 (Martin et coll., 1998, 1999). Des études d'autoradiographie (Mailleux et Vanderhaeghen, 1992 ; Glass et coll., 1997) et d'immunocytochimie (Tsou et coll., 1998) ont montré que ces régions cérébrales sont riches en récepteurs CB1.

Une partie des effets antinociceptifs centraux des cannabinoïdes semble être due à la modulation de l'activité du système inhibiteur descendant (Meng et coll., 1998 ; Hohmann et coll., 1999). Cette modulation a été démontrée dans la partie rostro-ventromédiale du bulbe rachidien, qui contient le noyau du raphé magnus, et elle est indépendante des mécanismes opioïdes. Ainsi, une libération tonique de cannabinoïdes endogènes semble participer à l'activation du système inhibiteur descendant au niveau de cette structure cérébrale (Meng et coll., 1998). Au niveau de la substance grise périaqueducale, il existe également une libération d'anandamide lors de la stimulation nociceptive

périphérique, qui semble participer à l'inhibition de l'entrée des stimuli nociceptifs (Walker et coll., 1999). La portion dorsolatérale de la substance grise périaqueducale est impliquée dans cette action physiologique des cannabinoïdes endogènes, une région différente de celle impliquée dans les actions des opioïdes sur cette structure cérébrale (Lichtman et coll., 1996 ; Walker et coll., 1999). Les cannabinoïdes pourraient bloquer les influences inhibitrices qu'exerce le GABA sur ce système inhibiteur descendant par un mécanisme similaire à celui décrit pour les opioïdes (Vaughan et coll., 1999, 2000).

L'activité antinociceptive des cannabinoïdes est diminuée mais toujours préservée chez le lapin (Clarke et coll., 2001), le chien (Gilbert, 1981) et le rat (Hohmann et coll., 1999) spinalisés, ce qui montre la participation des mécanismes spinaux dans cette réponse antinociceptive. L'administration intrathécale d'agonistes cannabinoïdes bloque l'expression de *c-Fos* induite au niveau de la moelle épinière par un stimulus nociceptif (Hohmann et coll., 1999). Les récepteurs CB1 sont localisés dans les régions de la corne dorsale de la moelle épinière responsables de la transmission nociceptive (Hohmann et Herkenham, 1998) ainsi que dans les neurones afférents primaires (Hohmann et Herkenham, 1999b ; Ross et coll., 1999). Cependant, seule une minorité des récepteurs CB1 est placée dans les fibres afférentes de petit diamètre responsables de la transmission de la douleur et des récepteurs en densité plus importante sont localisés sur des fibres à gros diamètre responsables de la transmission non nociceptive (Hohmann et Herkenham, 1998). En accord avec cette hypothèse, les récepteurs CB1 dans la moelle épinière sont colocalisés d'une façon minoritaire avec des neuropeptides impliqués dans la transmission de la douleur tels que la substance P, la *calcitonin gene-related peptide* ou la somatostatine (Hohmann et Herkenham, 1999). Cette colocalisation est différente de celle des récepteurs opioïdes mu, majoritairement localisés dans les neurones exprimant aussi la substance P (Minami et coll., 1995). Malgré ce type de localisation des récepteurs, les cannabinoïdes sont plus efficaces pour inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit diamètre (fibres C) que celles des fibres de plus gros calibre (Strangman et Walker, 1999), et pourraient diminuer la libération des neurotransmetteurs responsables de la transmission de la douleur tels que la substance P ou la *calcitonin gene-related peptide* (Pertwee, 2001). Les cannabinoïdes inhibent d'une manière sélective le phénomène de « *wind-up* » au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, à la différence de la morphine qui ne modifie le « *wind-up* » qu'après l'administration des doses modifiant également la transmission des fibres nociceptives C (Strangman et Walker, 1999). Le phénomène de « *wind-up* » est très important pour l'apparition de l'hyperalgie et l'allodynie (douleur ressentie à la suite d'une stimulation non nociceptive). Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont également localisés au niveau des terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, et des mécanismes de transport antérograde entre les racines dorsales et les terminaisons périphériques ont été démontrés (Hohmann et Herkenham, 1999b).

Implication des récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs CB1 sont impliqués de façon sélective dans les mécanismes spinaux et supraspinaux responsables des réponses antinociceptives des cannabinoïdes. Ainsi, l'antagoniste cannabinoïde CB1, SR 141716A bloque les effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans des différents modèles de douleur thermique, mécanique ou chimique (Pertwee, 2001). L'administration d'oligonucléotides contre le récepteur cannabinoïde CB1 (Edsall et coll., 1996) et l'administration centrale de toxine pertussique (Raffa et coll., 1999) sont également capables de bloquer les réponses antinociceptives des cannabinoïdes. D'autre part, les effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans les modèles de douleur thermique sont supprimés chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 (Ledent et coll., 1999 ; Zimmer et coll., 1999). Cependant, le Δ^9-THC était toujours effectif dans le modèle de retrait de la queue chez la souris déficiente en récepteur CB1 (Zimmer et coll., 1999). Le mécanisme d'action antinociceptive des cannabinoïdes implique, au moins en partie, une voie de signalisation intracellulaire indépendante de l'adénylate cyclase, puisque des inhibiteurs ou des activateurs de la protéine kinase A ne modifient pas cette réponse (Cook et coll., 1995). D'autres systèmes de neurotransmission, tels que les systèmes dopaminergique (Carta et coll., 1999) ou glutamatergique (Richardson et coll., 1998) pourraient également participer aux effets antinociceptifs centraux des cannabinoïdes.

Des récepteurs différents du récepteur CB1 pourraient également participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau du système nerveux central. Ainsi, l'efficacité du SR 141716A à bloquer l'antinociception induite par l'administration intrathécale de cannabinoïdes est variable en fonction de l'agoniste utilisé (Welch et coll., 1998). D'autre part, des mécanismes différents semblent être impliqués dans les réponses antinociceptives induites par l'administration supraspinale (Raffa et coll., 1999) ou intrathécale (Smith et coll., 1994 ; Welch, 1993 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1997) de Δ^9-THC, anandamide ou des agonistes cannabinoïdes synthétiques.

Au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 semblent tous les deux jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la douleur. Ainsi, une libération d'anandamide et de palmityléthanolamine a été démontrée dans le modèle de douleur d'origine inflammatoire induite par la formaline. Ces cannabinoïdes endogènes semblent jouer un rôle synergique d'inhibition des stimuli nociceptifs à ce niveau périphérique. De plus, l'administration locale, dans des tissus inflammatoires, d'antagonistes sélectifs des récepteurs CB1 (SR 141716A) ou CB2 (SR 144528) induisent des effets hyperalgiques dans ce modèle de douleur inflammatoire (Calignano et coll., 1998). Une autre étude a également montré des effets hyperalgiques du SR 141716A dans le test de la formaline (Strangman et coll., 1998). D'autre part, l'administration locale au niveau des tissus périphériques de SR 141716A bloque les effets antinociceptifs du Δ^9-THC dans l'inflammation induite par la capsaicine (Ko et Woods, 1999). En accord avec ces résultats, un agoniste sélectif des récepteurs CB2, le

HU-308, induit des effets antinociceptifs dans le test de la formaline, qui sont bloqués par l'antagoniste sélectif des récepteurs CB2, le SR 144528 (Hanus et coll., 1999). Cet agoniste cannabinoïde CB2 est dépourvu d'effet antinociceptif dans des modèles de douleur mettant en jeu des mécanismes centraux (Hanus et coll., 1999). Le cannabinoïde endogène palmityléthanolamine induit également des effets antinociceptifs qui semblent être de nature périphérique dans des modèles de douleur viscérale et inflammatoire (Jaggar et coll., 1998). Cependant, le rôle des récepteurs cannabinoïdes périphériques dans le contrôle de la douleur a récemment été contesté. Ainsi, Beaulieu et coll. (2000) n'ont pas observé de modification du seuil nociceptif dans le test de la formaline après administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs CB1 ou CB2. Ils n'ont pas non plus observé de libération d'anandamide ou de palmityléthanolamine après induction d'une douleur inflammatoire par la formaline.

Le mécanisme impliqué dans les effets antinociceptifs de l'anandamide semble en partie différent de celui des agonistes cannabinoïdes exogènes. Ainsi, le SR 141716A ne bloque pas les effets antinociceptifs de l'anandamide dans certains modèles de douleur thermique (Adams et coll., 1998) ou mécanique (Smith et coll., 1998b). L'anandamide est même capable de diminuer la puissance antinociceptive du Δ^9-THC (Welch et coll., 1995a). D'autre part, les effets antinociceptifs de l'anandamide ne sont pas supprimés chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 : chez ces souris *knock-out*, l'anandamide est capable de stimuler la liaison du GTPγS par un mécanisme indépendant des récepteurs CB1 et CB2 (Di Marzo et coll., 2000b). Les récepteurs vanilloïdes ont récemment été impliqués dans certaines réponses pharmacologiques de l'anandamide, comme les effets vasodilatateurs, et pourraient également être impliqués dans ses actions antinociceptives (Smart et coll., 2000).

Interactions entre les cannabinoïdes et les opioïdes au niveau de la nociception

Les cannabinoïdes et les opioïdes induisent certaines réponses pharmacologiques communes, telles que l'antinociception, l'hypothermie, la diminution de l'activité locomotrice, l'hypotension et l'inhibition de la motricité intestinale (Manzanares et coll., 1998). Des interactions aiguës entre ces deux systèmes ont été décrites, en particulier au niveau des réponses antinociceptives. Les antagonistes opioïdes sont capables de bloquer les réponses antinociceptives induites par les cannabinoïdes dans certaines conditions expérimentales. Diverses études ont observé que la naloxone, un antagoniste non sélectif mais préférentiel des récepteurs opioïdes mu, ne bloque pas les effets antinociceptifs du Δ^9-THC ni d'autres agonistes cannabinoïdes, essentiellement dans les modèles de douleur thermique (Martin, 1985a ; Welch, 1993 ; Vivian et coll., 1998 ; Meng et coll., 1998 ; Calignano et coll., 1998). Cependant, d'autres

 études, en utilisant des doses extrêmement élevées de naloxone (jusqu'à

10 mg/kg), ont été capables de bloquer les réponses antinociceptives des cannabinoïdes dans des modèles de douleur thermique ou mécanique (Welch, 1993, 1994 ; Reche et coll., 1996a).

L'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa a permis d'étudier la participation sélective de chaque type de récepteur. L'administration d'antagonistes des récepteurs opioïdes kappa (Smith et coll., 1994 ; Reche et coll., 1996b ; Pugh et coll., 1996, 1997 ; Mason et coll., 1999a), d'oligonucléotides contre ces récepteurs (Pugh et coll., 1995 ; Rowen et coll., 1998) ou d'anticorps contre les dynorphines (Pugh et coll., 1996, 1997) diminue les réponses antinociceptives des cannabinoïdes. Les récepteurs opioïdes kappa semblent participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau spinal, mais ne sont pas impliqués dans les réponses supraspinales (Reche et coll., 1996a et b). L'administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs opioïdes mu suggère que ceux-ci participent aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau supraspinal (Reche et coll., 1996a et b). Cependant, les réponses antinociceptives induites par les agonistes cannabinoïdes et opioïdes au niveau spinal chez le lapin semblent être complètement indépendantes. D'autre part, les réponses antinociceptives du Δ^9-THC dans des modèles de douleur thermique ne sont pas modifiées chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs opioïdes mu, delta ou kappa (Ghozland et coll., 2000). Malgré l'absence de modifications des réponses du Δ^9-THC après suppression d'un seul récepteur opioïde, une diminution des effets antinociceptifs du Δ^9-THC a été observée dans le test de retrait de la queue chez la souris *knock-out* déficiente en préproenképhaline (Valverde et coll., 2000). Les doses d'antagonistes opioïdes utilisées pour les études pharmacologiques sont en général assez élevées, ce qui pourrait expliquer la contradiction apparente entre les résultats obtenus en utilisant des souris *knock-out* ou des antagonistes opioïdes sélectifs. Une synergie entre les effets antinociceptifs induits par les cannabinoïdes et différents opioïdes, y compris la morphine, a également été décrite (Welch et Stevens, 1992 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1996, 1997 ; Smith et coll., 1998a ; Welch et Eads, 1999). Cette synergie a été observée après utilisation des voies intrathécale (Welch et Stevens, 1992 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1996, 1997), intracérébroventriculaire (Welch et coll., 1995b), parentérale et orale (Smith et coll., 1998a). La morphine induit ses effets antinociceptifs par l'activation des récepteurs opioïdes mu (Matthes et coll., 1996). Cependant, la facilitation par le Δ^9-THC des effets antinociceptifs de la morphine met en jeu la participation d'autres récepteurs opioïdes, les récepteurs delta et kappa (Pugh et coll., 1996). Ceci pourrait avoir un important intérêt thérapeutique. Une étude plus récente a également montré que les récepteurs opioïdes delta sont impliqués dans la facilitation induite par le Δ^9-THC sur les réponses antinociceptives des opioïdes, mais n'a pas observé une participation des récepteurs opioïdes kappa dans cette interaction (Cichewicz et coll., 1999).

L'administration intrathécale aiguë de Δ^9-THC et d'autres agonistes cannabinoïdes augmente la libération des dynorphines *in vivo* au niveau de la moelle épinière (Pugh et coll., 1996, 1997 ; Mason et coll., 1999a et b ; Welch et Eads, 1999). Ces dynorphines semblent jouer un rôle important dans l'initiation des effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau spinal (Pugh et coll., 1997 ; Mason et coll., 1999b). Dans le cas du Δ^9-THC, une libération spinale de dynorphine A participe à ses actions antinociceptives (Pugh et coll., 1996), tandis que la dynorphine B serait responsable des effets du CP55,940, un autre agoniste cannabinoïde (Pugh et coll., 1997). Cependant, l'anandamide n'est pas capable d'induire une libération de dynorphines au niveau du système nerveux central (Houser et coll., 2000). Une augmentation des taux d'ARNm responsables de la synthèse de prodynorphine et de proenképhaline a été observée au niveau de la moelle épinière et de certaines structures cérébrales comme l'hypothalamus, après administration répétée de Δ^9-THC (Corchero et coll., 1997). D'autre part, l'administration systémique aiguë de Δ^9-THC est capable d'augmenter la libération des enképhalines endogènes *in vivo* au niveau du noyau accumbens (Valverde et coll., 2001).

En conclusion, le Δ^9-THC, comme les autres agonistes cannabinoïdes, induit chez l'animal, antinocicpetion, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie. Les récepteurs CB1 sont responsables de ces réponses, obtenues après administration de doses élevées d'agonistes. L'administration de cannabinoïdes induit également dans diverses espèces animales une diminution de l'acquisition d'un apprentissage et de la mémoire de travail (comparable à la mémoire à court terme), mais pas de la mémoire de référence, proche de la mémoire à long terme ; les modifications observées sont réversibles, même si des altérations à plus long terme de la mémoire ont été rapportées, après administration de doses extrêmes de cannabinoïdes et dans des modèles demandant la réalisation de tâches complexes.

Les effets antinociceptifs observés chez l'animal sont indépendants des autres réponses comportementales des cannabinoïdes. Certaines des structures impliquées dans ces effets antinociceptifs font partie du système de contrôle endogène de la douleur et participent également à l'analgésie induite par les opioïdes. Les récepteurs CB1 sont impliqués d'une façon sélective dans les mécanismes spinaux et supraspinaux responsables de ces réponses antinociceptives. Au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 pourraient jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la douleur, même si des études l'ont récemment contesté.

Bibliographie

ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB_1 receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholin release in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000, **401** : 179-185

ADAMS IB, COMPTON DR, MARTIN BR. Assessment of anandamide interaction vith the cannabinoid brain receptor : SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic analysis of receptor binding in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 1209-1217

AIGNER TG. Delta-9-tetrahydrocannabinol impairs visual recognition memory but not discrimination learning in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1988, **95** : 507-511

BAC P, PAGES N, HERRENKNECHT C, PARIS M. Measurement of the three phases of muricidal behavior induced by delta9-tetrahydrocannabinol in isolated, fasting rats. *Physiol Behav* 1998, **63** : 815-820

BEAULIEU P, BISOGNO T, PUNWAR S, FARQUHAR-SMITH WP, AMBROSINO G et coll. Role of the endogenous cannabinoid system in the formalin test of persistent pain in the rat. *Eur J Pharmacol* 2000, **396** : 85-92

BICHER HI, MECHOULAM R. Pharmacological effects of two active constituents of marijuan. *Arch Int Pharmacodyn* 1968, **172** : 24-31

BOHME GA, LAVILLE M, LEDENT C, PARMENTIER M, IMPERATO A. Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 2000, **95** : 5-7

BRAIDA D, SALA M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats. *Neuroreport* 2000, **11** : 2025-2029

BRODKIN J, MOERSCHBAECHER JM. SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1526-1532

BUXBAUM DM. Analgesic activity delta9-tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. *Psychopharmacology* 1972, **25** : 275-280

CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281

CARLINI EA, MASUR J. Development of aggressive behavior in rats by chronic administration of Cannabis sativa (marihuana). *Life Sci* 1969, **8** : 607-612

CARLINI EA, HAMOUI A, MARTZ MW. Factors influencing the aggressiveness elicited by marihuana in food deprived rats. *Brit J Pharmacol* 1972, **44** : 794-804

CARRIERO D, ABERMAN J, LIN SY, HILL A, MAKRIYANNIS A, SALAMONE JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. *Psychopharmacology* 1998, **137** : 147-156

CARTA G, GESSA GL, NAVA F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999, **384** : 153-156

CHAKRABARTI A, EKUTA JE, ONAIVI ES. Neurobehavioral effects of anandamide and cannabinoid receptor gene expression in mice. *Brain Res Bull* 1998, **45** : 67-74

CHAPMAN V. The cannabinoid CB_1 receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurones in the rat. *Br J Parmacol* 1999, **127** : 1765-1767

CHEER JF, CADOGAN AK, MARSDEN CA, FONE KC, KENDALL DA. Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 533-541

CICHEWICZ DL, MARTIN ZL, SMITH FL, WELCH SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol : dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 859-867

CLARKE RW, HARRIS J, JENKINS S, WITTON SK. Cannabinoidergic and opioidergic inhibition of spinal reflexes in the decerebrated, spinalized rabbit. *Neuropharmacology* 2001, **40** : 570-577

COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. Prevention by the cannabinoid antagonist, SR141716A, of cannabinoid-mediated blockade of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1995, **115** : 869-870

COMPTON DR, ACETO MD, LOWE J, MARTIN BR. In vivo characterisation of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A) : inhibition of delta9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **277** : 586-594

COOK SA, WELCH SP, LICHTMAN AH, MARTIN BR. Evaluation of cAMP involvement in cannabinoid-induced antinociception. *Life Sci* 1995, **56** : 2049-2056

CORCHERO J, AVILA MA, FUENTES JA, MANZANARES J. Delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sci* 1997, **61** : PL39-PL43

COSTA B, VAILATI S, COLLEONI M. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, reverses the behavioural effects of anandamide-treated rats. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 327-331

DAR MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000, **864** : 186-194

DENOVAN-WRIGHT EM, ROBERTSON HA. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 2000, **98** : 705-713

DEWEY WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 151-178

DI MARZO V, HILL MP, BISOGNO T, CROSSMAN AR, BROTCHIE JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *Faseb J* 2000a, **14** : 1432-1438

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK et coll. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice : evidence for non – CB1, non-CB2 receptor mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000b, **75** : 6

DREW LJ, HARRIS J, MILLNS PJ, KENDALL DA, CHAPMAN V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 2079-2086

DURSTEWITZ D, KELC M, GUNTURKUN O. A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. *J Neurosci* 1999, **19** : 2807-2022

EDSALL SA, KNAPP RJ, VANDERAH TW, ROESKE WR, CONSROE P, YAMAMURA HI. Antisense oligodeoxinucleotide treatment to the brain cannabinoid recptor inhibits antinoception. *Neuroreport* 1996, **7** : 593-596

FERRARI F, OTTANI A, VIVOLI R, GIULIANI D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999a, **64** : 555-561

GHOZLAND S, FILLIOL D, SIMONIN F, MATTHES H, KIEFFER BL, MALDONADO R. Motivational effects of cannabinoïds are mediated by mu-and kappa-oppoid receptors. *J Neurosci*. In press

GILBERT PE. A comparison of THC, nantradol, nabilone, and morphine in the chronic spinal dog. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 311S-319S

GIUFFRIDA A, PARSONS LH, KERR TM, RODRIGUEZ DE FONSECA F, NAVARRO M, PIOMELLI D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience* 1999, **2** : 358-363

GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. The endocannabinoid system : a physilogical perspective on its role in psychomotor control. *Chem Physiscs Lipids* 2000, **108** : 151-158

GIULIANI D, FERRARI F, OTTANI A. The cannabinoid agonist HU 210 modifies rat behavioural responses to novelty and stress. *Pharmacol Research* 2000, **41** : 47-53

GLASS M, FELDER CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB_1 and dopamine D_2 receptor augments cAMP accumulation in strial neurons : evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci* 1997, **17** : 5327-5333

GLASS M, DRAWGUNOW M, FAULL RLM. Cannabinoid receptors in the human brain : a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997, **77** : 299-318

GLASS M, DRAGUNOW M, FAULL RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease : a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 2000, **97** : 505-519

GUIMARAES FS, DE AGUIAR JC, MECHOULAM R, BREUER A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *Gen Pharmacol* 1994, **25** : 161-164

HANUS L, BREUER A, TCHILIBONS, SHILOAH S, GODENBERG D et coll. HU-308 : A specific agonist for CB_2, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999, **96** : 14228-14223

HERKENHAM M, LYNNN AB, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain : A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991, **11** : 563-583

HERNANDEZ-TRISTAN R, AREVALO C, CANALS S, LERET ML. The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the rat. *J Physiol Biochem* 2000, **56** : 17-24

HERZBERG U, ELIAV E, BENNETT GJ, KOPIN IJ. The analgesic effect of R(+)-Win 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neurophatic pain. *Neurosci Lett* 1997, **221** : 157-160

HEYSER CJ, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats : alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 294-307

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998, **252** : 13-16

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Localization of central cannabinoïd CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia : a double-label in situ hybridation study. *Neurosci* 1999a, **90** : 923-931

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neurosci* 1999b, **92** : 1171-1175

HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol* 1999, **81** : 575-583

HOUSER SJ, EADS M, EMBREY JP, WELCH SP. Dynorphin B and spinal analgesia : induction of antinociception by the cannabinoids CP55,940, Delta(9)-THC and anandamide. *Brain Res* 2000, **857** : 337-342

HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP et coll. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, **125** : 1567-1577

JAGGAR SI, HASNIE FS, SELLATURAY S, RICE AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998, **76** : 189-199

JENTSCH JD, ANDRUSIAK E, TRAN A, BOWERS MB JR, ROTH RH. Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat : blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology* 1997, **16** : 426-432

JENTSCH JD, VERRICO CD, LE D, ROTH RH. Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998, **246** : 169-172

KATHMANN M, WEBER B, ZIMMER A, SCHLICKER E. Enhanced acetylcholine release in the hippocampus of cannabinoid CB1 receptor-deficient mice. *Brit J Pharmacol* 2001, **132** : 1169-1173

KAYMAKCALAN S, T[F&]RKER RK, T[F&]RKER MN. Analgesic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the dog. *Psychopharmacology* 1974, **35** : 123-128

KIM D, THAYER SA. Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J Neuroscience* 2001, **21** : 1-5

KO MC, WOODS JH. Local administration of delta9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys : a peripheral cannabinoid action. *Psychopharmacology* 1999, **143** : 322-326

LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsivenes to cannabinoids and feduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, **283** : 15

LI J, DAUGHTERS RS, BULLIS C, BENGIAMIN R, STUCKY MW et coll. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain* 1999, **81** : 25-33

LICHTMAN AH, DIMEN KR, MARTIN BR. Sistemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rat. *Psychopharmacol* 1995, **119** : 282-290

LICHTMAN AH, COOK SA, MARTIN BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats : evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 585-593

LICHTMAN AH, MARTIN BR. The selective cannabinoid antagonist SR 141716A blocks cannabinoid-induced antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 7-12

MAILLEUX P, VANDERGAEGHEN JJ. Distribution of neuronal cannabinoid recptor in the adult rat brain : a compartive recptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992, **48** : 655-668

MALLET PE, BENINGER RJ. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 1998, **140** : 11-19

MANEUF YP, BROTCHIE JM. Paradoxical action of the cannabinoid WIN 55,212-2 in stimulated and basal cyclic AMP accumulation in rat globus pallidus slices. *Br J Pharmacol* 1997, **120** : 1397-1398

MANSBACH RS, ROVETTI CC, WINSTON EN, LOWE JA. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology* 1996, **124** : 315-322

MANZANARES J, CORCHRO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat. *Mol Brain Res* 1998, **55** : 126-132

MAO J, PRICE DD, MAYER DJ. Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance : a current view of their possible interations. *Pain* 1995, **62** : 259-274

MAO J, PRICE DD, LU J, KENISTON L, MAYER DJ. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000, **280** : 13-16

MARTIN BR. Characterisation of the antinociceptive activity of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol in mice. *In* : Marihuana'84. HARVEY DJ, ed. Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis, (Oxford, IRL Press), 1985a : 685-692

MARTIN BR. Structural requirements for cannabinoid-induced antinociceptive activity in mice. *Life Sci* 1985b, **36** : 1523-1530

MARTIN BR, COMPTON DR, THOMAS BF, PRESCOTT WR, LITTLE PJ et coll. Behavoral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 471-478

MARTIN WJ, HOHMANN AG, WALKER JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist : correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996, **16** : 6601-6611

MARTIN WJ, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid receptor mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjeccion into the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience Lett* 1998, **242** : 33-36

MARTIN WJ, COFFIN PO, ATTIAS E, BALINSKY M, TSOU K, WALKER JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 1999, **822** : 237-242

MARTIN M, LEDENT C, PARMENTIER R, MALDONADO O, VALVERDE. Cocaïne but no morphine, induces conditioned place reference and sensitization to locomotor responses in CB-1 knockout mice. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 4038-4046

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. Cannabinoid modulation of dynorphin A : correlation to cannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 1999a, **378** : 237-248

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. A diminution of delta9-tetrahydrocannabinol modulation of dynorphin A-(1-17) in conjunction with tolerance development. *Eur J Pharmacol* 1999b, **381** : 105-111

MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327** : 535-550

MATTHEES HW, MALDONADO R, SIMONIN F, VALVERDE O, SLOWE S et coll. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect an withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. *Nature* 1996, **383** : 31

MAZZARI S, CANELLA R, PETRELLI L, MARCOLONGO G, LEON A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 1996, **300** : 227-236

MENG ID, MANNING BH, MARTIN WJ, FIELDS HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998, **395** : 381-383

MICZEK KA. Delta9-tetrahydrocannabinol : Antiagressive effects in mice, rats, and squirrel monkeys. *Science* 1978, **199** : 1459-1461

MILLER AS, WALKER JM. Local effects of cannabinoids on spontaneous activity and evoked inhibition in the globus pallidus. *Eur J Pharmacol* 1998, **352** : 199-205

MILLER AS, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Ipsilateral turning behavior induced by unilateral microinjections of a cannabinoid into the rat subthalamic nucleus. *Brain Res* 1998, **793** : 7-11

MILNE GM, KOE BK, JOHNSON MR. Stereospecific and potent analgesic activity for nantradol. A structurally novel, cannabinoid-related analgesic. *In* : Problems of Drug Dependence. HARRIS LS, ed. National Institute of Drug Abuse Research Monograph. 27. Rockville, MD, 1979 : 84-92

MINAMI M, MAEKAWA K, YABUUCHI K, SATOH M. Double in situ hybridization study on coexistence of mu-, delta- and kappa-opioid receptors mRNAs preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. *Brain Res Mol Brain Res* 1995, **30** : 203-210

MISNER DL, SULLIVAN JM. Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 6795-6805

MOLINA-HOLGADO F, GONZALEZ MI, LERET ML. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on short-term memory in the rat. *Physiol Behav* 1995, **57** : 177-179

MOSS DE, JOHNSON RL. Tonic analgesic effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol as measured with the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1980, **61** : 313-315

MURILLO-RODRIGUEZ E, SANCHEZ-ALAVEZ M, NAVARRO L, MARTINEZ-GONZALEZ D et coll. Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 1998, **812** : 270-274

NAKAMURA-PALACIOS EM, DA SILVA EA, CONCILIO GV, WILKINSON DA, MASUR J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 1991, **28** : 167-175

NAKAMURA-PALACIOS EM, WINSAUER PJ, MOERSCHBAECHER JM. Effects of the cannabinoid ligand SR 141716A alone or in combination wtih Δ^9-tetrahydrocannabinol or scopolamine on learning in squirrel monkeys. *Behv Pharmacol* 2000, **11** : 377-386

NAVA F, CARTA G, GESSA GL. Permissive role of dopamine D(2) receptors in the hypothermia induced by delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000a, **66** : 183-187

NAVA F, CARTA G, BATTASI AM, GESSA GL. D(2) dopamine receptors enable Delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J Pharmacol* 2000b, **130** : 1201-1210

NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, DE MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, **57** : 37-46

NAVARRO M, HERNANDEZ E, MUNOZ RM, DEL ARCO I, VILLANUA MA et coll. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997, **8** : 491-496

NOWICKY AV, TEYLER TJ, VARDARIS RM. The modulation of long-term potentiation by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat hippocampus in vitro. *Brain Res Bull* 1987, **19** : 663-672

ONAIVI ES, GREEN MR, MARTIN BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **253** : 1002-1009

PAGE KJ, BESRET L, JAIN M, MONAGHAN EM, DUNNETT SB, EVERITT BJ. Effects of systemic 3-nitropropionic acid-induced lesions of the dorsal striatum cannabinoid and mu-opioid receptor binding in the basal ganglia. *Exp Brain Res* 2000, **130** : 142-150

PATEL S, HILLARD CJ. Cannabinoid CB1 receptor agonists produce cerebellar dysfunction in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, **297** : 629-637

PATON GS, PERTWEE RG, DAVIES SN. Correlation between cannabinoid mediated effects on paired pulse depression and induction of long term potentiation in the rat hippocampal slice. *Neuropharmacology* 1998, **37** : 1123-1130

PERTWEE RG, GIBSON TM, STEVENSON LA, ROSS RA, BANNER WK et coll. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000, **129** : 1577-1584

PERTWEE RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001, **63** : 569-611

PUGH G, ABOOD ME, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the κ-1 receptor block the antinociceptive effects of Δ^9-THC in spinal cord. *Brain Res* 1995, **689** : 157-158

PUGH G JR, SMITH PB, DOMBROWSKI DS, WELCH SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 608-616

PUGH G JR, MASON DJ JR, COMBS V, WELCH SP. Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP55,940 in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 730-737

RAFFA RB, STONE DJ JR, HIPP SJ. Differential cholera-toxin sensitivity of supraspinal antinociception induced by the cannabinoid agonists delta9-THC, WIN 55,212-2 and anandamide in mice. *Neurosci Lett* 1999, **263** : 29-32

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral Δ^9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 1996a, **301** : 75-81

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. Potentation of Δ^9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice : involment of μ- and κ-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996b, **318** : 11-16

REIBAUD M, OBINU MC, LEDENT C, PARMENTIER M, BOHME GA, IMPERATO A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 1999, **379** : R1-R2

RICHARDSON JD, AANONSEN L, HARGREAVES KM. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 1998, **18** : 451-457

RODRIGUEZ DE FONSECA FR, VILLANUA MA, MUNOZ RM, SAN-MARTIN-CLARK O, NAVARRO M. Differential effects of chronic treatment with either dopamine D1 or D2 receptor agonists on the acute neuroendocrine actions of the highly potent synthetic cannabinoid HU-210 in male rats. *Neuroendocrinology* 1995, **61** : 714-721

RODRIGUEZ DE FONSECA F, RUBIO P, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, RIVIER J et coll. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe12,Nle21,38,C alpha MeLeu37]CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 56-64

RODRIGUEZ DE FONSECA F, DEL ARCO I, MARTIN-CALDERON JL, GORRITI MA, NAVARRO M. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol Desea* 1998, **5** : 483-501

ROSS RA, COUTTS AA, MCFARLANES SM, IRVING AJ, PERTWEE RG et coll. Evidence for cannabinoid receptor-mediated inhibition of voltage-activated Ca^{2+} currents in neonatal rat cultured DRG neurones. *Br J Pharmacol* 1999, **128** : 735-743

ROWEN DW, EMBREY JP, MOORE CH, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the kappa1 receptor enhance delta9-THC-induced antinociceptive tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 399-404

SANTUCCI V, STORME JJ, SOUBRIE P, LEFUR G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencepghalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996, **58** : PL103-PL110

SAÑUDO-PEÑA MC, FORCE M, TSOU K, MILLER AS, WALKER JM. Effects of intrastriatal cannabinoids on rotational behavior in rats : interactions with the dopaminergic system. *Synapse* 1998, **30** : 221-226

SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, WALKER JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 1999, **65** : 703-713

SAÑUDO-PEÑA MC, ROMERO J, SEALE GE, FERNANDEZ-RUIZ JJ, WALKER JM. Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol* 2000a, **391** : 269-274

SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, ROMERO J, MACKIE K, WALKER JM. Role of the superior colliculus in the motor effects of cannabinoids and dopamine. *Brain Res* 2000b, **853** : 207-214

SCHULZE GE, MCMILLAN DE, BAILEY JR, SCALLET A, ALI SF et coll. Acute effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **245** : 178-186

SMART D, GUNTHORPE MJ, JERMAN JC, NASIR S, GRAY J et coll. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol* 2000, **129** : 227-230

SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9–tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **268** : 1381-1387

SMITH FL, CICHEWICZ D, MARTIN ZL, WELCH SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998a, **60** : 559-566

SMITH FL, FUJIMORI K, LOWE J, WELCH SP. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998b, **60** : 183-191

SOUILHAC J, PONCELET M, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Intrastriatal injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 3-7

STEIN EA, FULLER SA, EDGEMOND WS, CAMPBELL WB. Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *Br J Pharmacol* 1996, **119** : 107-114

STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778

STIGLICK A, KALANT H. Learning impairment in the radial-arm maze following prolonged cannabis treatment in rats. *Psychopharmacology* 1982, **77** : 117-123

STRANGMAN NM, PATRICK SL, HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. *Brain Res* 1998, **813** : 323-328

STRANGMAN NM, WALKER JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol* 1999, **82** : 472-477

SULCOVA E, MECHOULAM R, FRIDE E. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 347-352

TERRANOVA JP, STORME JJ, LAFON N, PERIO A, RINALDI-CARMONA M et coll. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology* 1996, **126** : 165-172

THORAT SN, BHARGAVA HN. Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and Δ^9-tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 1994a, **260** : 5-13

THORAT SN, BHARGAVA HN. Effects of NMDA receptor blockade and nitric oxide synthase inhibition on the acute and chronic actions of Δ^9-tetrahydrocannabinol in mice. *Brain Res* 1994b, **667** : 77-82

TSOU K, BROWN S, SAÑUDO-PEÑA MC, MACKIE K, WALKER JM. Inmunohistochemical distribution of cannabinoid CB_1 receptors in the rat central nervous system. *Neurosciencie* 1998, **83** : 393-411

UEKI S, FUJIWARA M, OGAWA N. Mouse killing behavior (muricide) induced by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Physiol Behav* 1972, **9** : 585-587

VALVERDE O, MALDONADO R, VALJENT E, ZIMMER AM, ZIMMER A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neuroscience* 2000, **20** : 9284-9289

VALVERDE O, NOBLE F, BESLOT F, DAUGE V, FOURNIE-ZALUSKI MC, ROQUES BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins : reduction in morphine withdrawal syndrome wihout change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1816-1824

VAUGHAN CW, MCGREGOR IS, CHRISTIE MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999, **127** : 935-940

VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ. Acations of cannabinoids of membrabe properties and synaptic transmision in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, **57** : 288-295

VIVIAN JA, KISHIOKA S, BUTELMAN ER, BROADBEAR J, LEE KO, WOODS JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys : agonist effects of SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 697-703

WALKER JM, HUANG SM, STRANGMAN NM, TSOU K, SANUDO-PENA MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 12198-12203

WEISSMAN A, MILNE GM, MELVIN LS. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **223** : 516-522

WELCH SP, STEVENS DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **262** : 10-18

WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorphimine but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-pheny-lalamine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 633-640

WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by naloxone benzoyldrazone (NalBZH). *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 929-934

WELCH SP, DUNLOW LD, PATRICK GS, RAZDAN RK. Characterization of anandamide- and fluoroanandamide-induced antinociception and cross-tolerance to delta 9-THC after intrathecal administration to mice : blockade of delta 9-THC-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **273** : 1235-1244

WELCH SP, THOMAS C, PATRICK GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice : possible mechanisms for interaction with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **272** : 310-321

WELCH SP, HUFFMAN JW, LOWE J. Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 1301-1308

WELCH SP, EADS M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999, **848** : 183-190

WINSAUER PJ, LAMBERT P, MOERSCHBAECHER JM. Cannabinoid ligands and their effects on learning and performance in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 497-511

YAKSH TL. The antinociceptive effects intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. *Clin Phramacol* 1981, **21** : 334S-340S

ZIMMER A, ZIMMER AM, HOHMANN AG, HERKENHAM M, BONNER TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinioid CB_1 receptor knockout mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999, **96** : 5780-5785

13

Tolérance et dépendance aux cannabinoïdes chez l'animal

La tolérance à une substance psychoactive est explorée chez l'animal par la recherche d'une diminution ou non des effets observés pour une dose donnée de produit, après administration répétée, ainsi que par le déplacement ou non d'une courbe dose-réponse vers la droite. Le potentiel addictif est quant à lui déterminé sur la base des propriétés discriminatives et renforçantes (conditionnement spatial, autostimulation et autoadministration), ainsi que par l'éventuelle apparition d'un syndrome de sevrage lors du retrait d'un traitement chronique.

Tolérance

Lors de l'administration répétée de différents agonistes cannabinoïdes, une tolérance est observée pour la plupart des réponses pharmacologiques dans diverses espèces animales (rongeur, pigeon, chien et singe) : nociception (Martin, 1985 ; Hutcheson et coll., 1998), activité locomotrice (Magour et coll., 1977 ; Karler et coll., 1984 ; Abood et coll., 1993 ; Hutcheson et coll., 1998), hypothermie (Thompson et coll., 1974 ; Hutcheson et coll., 1998), catalepsie (Pertwee, 1974), interruption d'une réponse conditionnée (Kosersky et coll., 1974 ; Lamb et coll., 2000), effets sur la motilité gastro-intestinale (Anderson et coll., 1974) et sur le poids corporel (Hutcheson et coll., 1998), effets cardiovasculaires (Birmighan, 1973 ; Adams et coll., 1976), activité anticonvulsivante (Colasanti et coll., 1982), ataxie (Martin et coll., 1976) et libération des corticoïdes (Miczek et Dihit, 1980).

L'instauration de la tolérance est extrêmement rapide pour la plupart des réponses, et la deuxième administration d'un agoniste cannabinoïde induit déjà une réponse pharmacologique très inférieure à celle induite par la première administration (McMillan et coll., 1971 ; Abood et Martin, 1992). Le degré maximal de tolérance est atteint assez rapidement et cette tolérance n'augmente plus au cours d'un traitement prolongé. Ainsi, la tolérance observée après 7 administrations d'une dose élevée de Δ^9-THC (10 mg/kg) est plus importante que celle observée après 13 injections de la même dose (Bass et

Martin, 2000). Il faut souligner que les doses d'agonistes cannabinoïdes utilisées pour développer une tolérance chez l'animal d'expérimentation sont d'habitude très élevées et ne sont donc pas comparables aux doses consommées par l'homme.

Mécanismes impliqués

La tolérance aux effets pharmacologiques des cannabinoïdes semble être d'origine pharmacodynamique. Des modifications pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) peuvent également participer, mais leur rôle semble mineur (Dewey et coll., 1973 ; Martin et coll., 1976 ; Magour et coll., 1977). Une diminution du nombre des récepteurs cannabinoïdes CB1 (Bmax) a été décrite dans certaines structures cérébrales, telles que le striatum et le système limbique, après administration chronique de cannabinoïdes (Oviedo et coll., 1993 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1994). Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de modifications (Abood et coll., 1993) et une augmentation du nombre des récepteurs CB1 a été également décrite au niveau de l'hippocampe et du cervelet après administration chronique de cannabinoïdes (Romero et coll., 1995). Une augmentation des taux d'ARNm codant pour les récepteurs CB1 a également été observée au niveau du cervelet après traitement chronique par le Δ^9-THC (Zhuang et coll., 1998), mais d'autres études n'ont pas trouvé de modifications d'ARNm au niveau de cette structure (Romero et coll., 1997). L'administration chronique de l'agoniste cannabinoïde CP-55,940 induit également une augmentation des taux d'ARNm et une diminution du nombre de récepteurs CB1 au niveau du cervelet (Fan et coll., 1996). Des modifications des concentrations endogènes d'anandamine ont été observées au niveau du striatum et du système limbique chez des rats qui ont reçu un traitement chronique au Δ^9-THC (Di Marzo et coll., 2000). Une diminution de l'ARNm codant pour différentes sous-unités de protéines G alpha a été observée chez le rat tolérant aux cannabinoïdes, ce qui pourrait montrer l'existence d'une désensibilisation des récepteurs CB1 (Rubino et coll., 1998). Une telle désensibilisation a également été retrouvée lors du développement de la tolérance après administration chronique d'anandamide (Rubino et coll., 2000). Ces taux d'ARNm pour les protéines G alpha retournent à un niveau de base très rapidement après le sevrage cannabinoïde (Rubino et coll., 1998). D'autres études ont également montré que les modifications induites par l'administration chronique de Δ^9-THC sur les propriétés des récepteurs cannabinoïdes sont réversibles après l'arrêt du traitement chronique, même après des administrations d'une très longue durée (3 mois chez le rat ou 7 mois chez le singe) (Westlake et coll., 1991). En accord avec ce résultat, la tolérance induite par l'administration chronique de Δ^9-THC disparaît entre 7 et 11 jours après arrêt du traitement cannabinoïde (Bass et Martin, 2000).

Tolérance croisée

Les différents agonistes cannabinoïdes exogènes montrent une tolérance croisée pour toutes les réponses pharmacologiques étudiées : hypolocomotion, catalepsie, antinociception et hypothermie (Pertwee et coll., 1993 ; Fan et coll., 1994). Cette tolérance croisée n'est pas toujours observée dans le cas de l'anandamide. Ainsi, l'administration répétée d'anandamide chez la souris femelle induit une tolérance et une tolérance croisée avec le Δ^9-THC pour les effets locomoteurs, antinociceptifs, cataleptiques et hypothermiques (Fride, 1995). Cependant, la tolérance croisée entre l'anandamide et différents agonistes cannabinoïdes exogènes, y compris le Δ^9-THC, n'est pas observée chez la souris mâle dans le cas de l'hypothermie (Pertwee et coll., 1993). L'anandamide n'a pas montré non plus de tolérance croisée avec le Δ^9-THC pour les effets antinociceptifs chez le rat (Welch, 1997).

Le Δ^9-THC et la morphine montrent une tolérance croisée pour les effets antinociceptifs (Hine, 1985 ; Thorat et Bhargava, 1994a) et la bradycardie (Hine, 1985) chez la souris. Cependant, d'autres études ont décrit une potentialisation des effets antinociceptifs des cannabinoïdes chez le rat dépendant à la morphine (Melvin et coll., 1993). Une tolérance croisée pour les effets antinociceptifs des agonistes opioïdes kappa et du Δ^9-THC a également été décrite (Smith et coll., 1994 ; Welch, 1997 ; Rowen et coll., 1998). D'autre part, l'administration d'oligonucléotides dirigés contre les récepteurs opioïdes kappa augmente la tolérance induite par l'administration répétée de Δ^9-THC (Rowen et coll., 1998). Cependant, d'autres études ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la libération de dynorphine A et le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs induit par l'administration répétée de doses élevées de Δ^9-THC par voie intrathécale (Mason et coll., 1999). Le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs de l'anandamide semble impliquer des mécanismes différents de la tolérance au Δ^9-THC. Ainsi, les animaux rendus tolérants à l'anandamide ne montrent pas de tolérance croisée avec les agonistes opioïdes mu, delta ou kappa, alors que les animaux tolérants au Δ^9-THC montrent une tolérance croisée avec les agonistes opioïdes kappa (Welch, 1997).

Dépendance physique et syndrome de sevrage

Des signes somatiques de sevrage spontané ne sont pas observés après l'administration chronique de Δ^9-THC, même à des doses très élevées, chez le rongeur, le pigeon, le chien ou le singe (McMillan et coll., 1970, 1971 ; Dewey et coll., 1972 ; Chesher et Jackson, 1974 ; Harris et coll., 1974 ; Leite et Carlini, 1974 ; Diana et coll., 1998). D'autres études avaient suggéré l'existence d'un syndrome de sevrage spontané après l'administration intraveineuse de doses élevées de Δ^9-THC chez le chien (Kaymakcalan, 1973) et le singe (Deneau et Kaymakcalan, 1971). Cependant, l'interprétation de ces résultats

a été fortement contestée, car les manifestations de sevrage ne disparaissaient pas après une nouvelle administration de Δ^9-THC (Abood et Martin, 1992). Malgré l'absence de manifestations somatiques, le sevrage spontané de Δ^9-THC peut interrompre un comportement opérant chez le singe : la performance pour l'obtention de la nourriture dans une boîte d'apprentissage. Cette diminution de la réponse opérante pourrait représenter une manifestation comportementale du sevrage de Δ^9-THC (Beardsley et coll., 1986). Une absence de syndrome de sevrage spontané a été également rapportée avec d'autres agonistes cannabinoïdes (Young et coll., 1981). Cependant, une étude récente montre l'existence d'un sevrage modéré après interruption d'un traitement chronique avec des doses très élevées de l'agoniste cannabinoïde WIN55212-2, qui a une demi-vie relativement courte (Aceto et coll., 2001).

L'administration de l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141716A, peut déclencher un syndrome de sevrage physique chez des animaux (souris, rat et chien) qui ont reçu un traitement chronique avec des doses élevées de Δ^9-THC. Ce sevrage est caractérisé chez le rongeur par la présence de divers signes somatiques et l'absence de signes végétatifs. Les signes caractéristiques du sevrage chez le rongeur sont les ébrouements, les tremblements des pattes, l'ataxie, le tremblement général, la posture anormale, la ptose, la piloérection, la mastication, une diminution de l'activité locomotrice, le griffement, un frottement vigoureux et le lèchement (Tsou et coll., 1995 ; Aceto et coll., 1996, 2001 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Cook et coll., 1998 ; Ledent et coll., 1999 ; Tzavara et coll., 2000). Dans ce syndrome, il faut souligner l'incidence importante de signes associés à des problèmes de coordination motrice (Hutcheson et coll., 1998 ; Tzavara et coll., 2000). Chez le chien recevant une administration chronique de Δ^9-THC, certaines manifestations végétatives de sevrage cannabinoïde ont été décrites après administration de SR 141716A : diarrhée, vomissement, salivation, tremblements, inquiétude et diminution de l'interaction sociale (Lichtman et coll., 1998). L'administration de SR 141716A est également capable d'interrompre un comportement opérant chez le rat dépendant au Δ^9-THC, ce qui pourrait être une manifestation d'un état de malaise lors du sevrage (Beardsley et Martin, 2000).

Les résultats concernant la capacité de l'anandamide à induire une dépendance physique chez le rongeur sont contradictoires. L'interruption d'un traitement chronique avec des doses élevées d'anandamide ou l'administration de l'antagoniste SR 141716A chez ces animaux n'induisent pas de manifestations comportementales de sevrage (Aceto et coll., 1998, 2001). Cependant, une autre étude, ayant évalué un nombre plus grand de signes comportementaux, suggère l'existence d'un syndrome de sevrage spontané ou déclenché par le SR 141716A chez des animaux qui ont reçu une administration chronique d'anandamide (Costa et coll., 2000).

Mécanismes impliqués

Le syndrome de sevrage aux cannabinoïdes est associé à des modifications dans les mécanismes de signalisation intracellulaire au niveau du cervelet (Hutcheson et coll., 1998). Ainsi, une corrélation a été démontrée entre l'activité de la voie de signalisation de l'adénylate cyclase au niveau du cervelet et l'expression des signes somatiques de sevrage aux cannabinoïdes (Tzavara et coll., 2000). D'autre part, une augmentation de la libération de CRF (*Corticotropin releasing factor*) accompagnée d'une activation du protooncogène *Fos* a été observée au niveau du noyau central de l'amygdale pendant le sevrage aux cannabinoïdes (Rodriguez de Fonseca et coll., 1997). Cette modification endocrine pourrait être associée à l'état d'irritabilité ou de malaise observé lors du sevrage cannabinoïde. En accord avec cette hypothèse, une diminution de l'activité dopaminergique mésolimbique a été décrite lors du sevrage cannabinoïde (Diana et coll., 1998). Cependant, la modification de l'activité dopaminergique ne semble pas participer à l'expression des manifestations somatiques du syndrome de sevrage cannabinoïde (Sañudo-Peña et coll., 1999).

Les récepteurs CB1 sont responsables de manifestations somatiques du sevrage cannabinoïde : l'administration de SR 141716A n'induit aucune manifestation de sevrage chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 traitée chroniquement avec des doses massives de Δ^9-THC (20 mg/kg deux fois par jour) (Ledent et coll., 1999). Il est important de souligner que les doses de Δ^9-THC nécessaires pour induire un état de dépendance sont extrêmement élevées et ne sont pas comparables aux doses consommées par l'homme. Par exemple, les doses nécessaires pour obtenir un syndrome de sevrage sévère dans la plupart des études chez le rongeur oscillent entre 10 et 100 mg/kg par jour (Tsou et coll., 1995 ; Aceto et coll., 1996, 2001 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Cook et coll., 1998 ; Ledent et coll., 1999 ; Tzavara et coll., 2000). Si l'on considère que la consommation d'un « joint » représente une dose approximative de 30 à 100 µg/kg de Δ^9-THC (Tanda et coll., 2000), les doses utilisées pour induire une dépendance chez le rongeur sont équivalentes à une consommation de 300 à 1 000 joints par jour.

Interactions avec les opioïdes

Des interactions bidirectionnelles entre la dépendance aux cannabinoïdes et aux opioïdes ont été décrites. Ainsi, l'administration de l'antagoniste cannabinoïde SR 141716A est capable de déclencher certaines manifestations comportementales et endocrines de sevrage opioïde chez des animaux dépendants à la morphine (Navarro et coll., 1998). De la même façon, la naloxone est capable de précipiter certaines manifestations comportementales de sevrage chez des animaux dépendants à des agonistes cannabinoïdes (Kaymakcalan et coll., 1977 ; Navarro et coll., 1998). Cependant, la sévérité du sevrage dans ces deux conditions expérimentales a été plus faible que le sevrage déclenché par l'antagoniste homologue de chaque système : administration de

SR 141716A chez le rat dépendant aux cannabinoïdes et administration de naloxone chez le rat morphinodépendant (Navarro et coll., 1998). En accord avec ce résultat, une diminution importante de la sévérité du syndrome de sevrage morphinique a été observée chez la souris *knock-out* déficiente en récepteur CB1 cannabinoïde (Ledent et coll., 1999). D'autre part, l'administration de Δ^9-THC (Hine et coll., 1975a et b) ou d'anandamide (Vela et coll., 1995) diminue la sévérité du syndrome de sevrage opioïde. Néanmoins, les structures cérébrales impliquées dans les phénomènes d'abstinence aux cannabinoïdes et aux opioïdes semblent être différentes. Le locus coeruleus et d'autres structures comme la substance grise périaqueducale représentent le substrat neurobiologique de la dépendance physique aux opioïdes (Maldonado et coll., 1992). Le cervelet semble quant à lui jouer un rôle important dans l'expression de la dépendance aux cannabinoïdes (Hutcheson et coll., 1998 ; Tzavara et coll., 2000).

Le prétraitement chronique avec une forte dose de Δ^9-THC (10 mg/kg par jour pendant trois semaines) avant de commencer à induire la dépendance opioïde diminue les manifestations somatiques du syndrome de sevrage à la morphine ainsi que ses effets renforçants (Valverde et coll., 2001). L'absence de facilitation des réponses comportementales associées aux propriétés addictives des opioïdes après exposition chronique au Δ^9-THC montre que les cannabinoïdes n'augmentent pas la susceptibilité individuelle à une addiction aux opioïdes.

Effets subjectifs et renforçants

Ces effets sont expérimentalement explorés afin de définir les propriétés motivationnelles reliées au potentiel addictif d'une substance psychoactive.

Discrimination

Les études de discrimination de drogues ont montré que les agonistes cannabinoïdes induisent des effets subjectifs spécifiques chez le rat (Balster et Prescott, 1992 ; Wiley et coll., 1993, 1995a et b ; Barret et coll., 1995) et le singe (Wiley et coll., 1993, 1995a et b). Cependant, ces modèles expérimentaux permettent seulement de révéler l'existence d'un effet subjectif du produit, sans pouvoir identifier le caractère agréable ou désagréable de cette sensation. La discrimination induite par les cannabinoïdes est bloquée par l'administration de l'antagoniste SR 141716A, ce qui indique une participation sélective des récepteurs CB1 (Wiley et coll., 1995a).

Le stimulus discriminatif induit par les cannabinoïdes est assez spécifique : on n'observe pas de discrimination croisée entre les cannabinoïdes et les opioïdes (Barret et coll., 1995 ; Wiley et coll., 1995b ; Järbe et coll., 1998 ; Järbe et Lamb, 1999). Très peu de substances ont montré une discrimination croisée

avec les cannabinoïdes : on peut toutefois citer le diazépam (Barret et coll., 1995 ; Wiley et Martin, 1999) et dans une moindre mesure la phencyclidine et la MDMA (méthylène dioxyméthamphétamine) (Barret et coll., 1995). La discrimination croisée entre le Δ^9-THC et le diazépam n'implique pas les récepteurs CB1 et suggère une participation de mécanismes GABAergiques (Wiley et Martin, 1999). Une discrimination croisée entre les différents agonistes cannabinoïdes est observée (Wiley et coll., 1995b). Cependant, elle est très difficile à montrer concernant les agonistes cannabinoïdes exogènes et l'anandamide (Wiley et coll., 1997, 1998) : ainsi, il faut administrer des doses très élevées d'anandamide (45 mg/kg) pour observer une discrimination croisée avec le Δ^9-THC (3 mg/kg) (Wiley et coll., 1998). Or, cette dose d'anandamide est capable d'induire des réponses non spécifiques dans ce modèle de discrimination (Wiley et coll., 1998 ; Wiley, 1999). Les dérivés métaboliquement stables de l'anandamide tels que la méthanandamide (Burkey et Nation, 1997 ; Järbe et coll., 1998) et la fluoroanandamide méthylée (Wiley et coll., 1997) montrent une discrimination croisée avec de faibles doses de Δ^9-THC. La méthanandamide ne montre qu'une discrimination partielle avec des doses élevées de Δ^9-THC (Järbe et coll., 2000). Cet ensemble de résultats suggère que l'absence de discrimination croisée entre l'anandamide et le Δ^9-THC ne semble pas être complètement due à des facteurs pharmacocinétiques, et l'existence de mécanismes d'action différents entre l'anandamide et le Δ^9-THC est une fois de plus proposée (Wiley, 1999).

Conditionnement spatial

Une méthode largement utilisée pour mesurer les effets renforçants d'une substance psychoactive est le modèle de conditionnement spatial (préférence de place conditionnée). Dans ce modèle, les effets motivationnels d'une molécule sont associés à un compartiment d'un labyrinthe expérimental. Les effets renforçants d'un produit vont se manifester par la présence d'une préférence pour le compartiment associé à cette molécule. À l'inverse, les effets aversifs d'une substance seront révélés par l'évitement du compartiment associé à la molécule.

L'administration des agonistes cannabinoïdes induit en général des effets aversifs (Parker et Gillies, 1995 ; McGregor et coll., 1996 ; Sañudo-Peña et coll., 1997 ; Chaperon et coll., 1998 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Mallet et Beninger, 1998), tandis que l'administration d'anandamide n'induit aucun effet (Mallet et Beninger, 1998). Les effets aversifs des cannabinoïdes sont bloqués par l'administration de l'antagoniste CB1 SR 141716A, qui est également capable de bloquer l'acquisition d'une préférence de place à d'autres subtances, comme la cocaïne ou la morphine, ou à des stimuli naturels tels que la nourriture (Chaperon et coll., 1998). Le SR 141716A peut induire une préférence de place dans certaines conditions expérimentales (Sañudo-Peña et coll., 1997), mais d'autres études n'ont pas pu retrouver cette réponse (Hutcheson et coll., 1998).

Des effets renforçants du Δ^9-THC ont également été observés dans ce test, en utilisant des doses plus faibles que celles induisant des effets dysphoriques et en offrant aux rats, entre chaque conditionnement, une période de 24 heures sans substance psychoactive (Lepore et coll., 1995). Une autre procédure utilisée pour révéler les effets renforçants des cannabinoïdes dans ce modèle a consisté à éviter les effets aversifs de la première exposition au produit. Ainsi, seules les souris ayant reçu une première administration de Δ^9-THC dans la cage de stabulation présenteront une préférence de place pour le compartiment où elles ont reçu les administrations successives de Δ^9-THC (Valjent et Maldonado, 2000). L'administration de l'antagoniste SR 141716A après chaque période de conditionnement au Δ^9-THC ne modifie pas la préférence de place dans ce test. Les résultats de cette injection de SR 141716A, qui limite la durée des effets du Δ^9-THC à la période de conditionnement, montrent que la longue demi-vie du Δ^9-THC n'est pas importante pour révéler un conditionnement de place (Valjent et Maldonado, 2000).

Autostimulation intracrânienne

Les propriétés renforçantes des cannabinoïdes ont également été observées dans le test d'autostimulation intracrânienne, à des doses similaires à celles utilisées pour induire une préférence de place conditionnée (Gardner et coll., 1988). Dans ce modèle, une électrode est implantée dans une région du cerveau impliquée dans les circuits de récompense. L'animal est ensuite introduit dans une boîte de Skinner où il va apprendre à pousser une pédale pour recevoir une stimulation *via* l'électrode, qui va activer le circuit endogène de récompense. L'administration de Δ^9-THC est capable de faciliter ce comportement d'autostimulation, ce qui est révélé par une diminution du seuil de courant électrique nécessaire pour induire cette autostimulation (Gardner et coll., 1988 ; Lepore et coll., 1996). Les effets renforçants du Δ^9-THC dans le modèle d'autostimulation sont variables en fonction de la souche de rat : ainsi, le rat Lewis, mais pas le rat Fisher 344, est sensible aux effets renforçants du Δ^9-THC dans ce modèle expérimental (Lepore et coll., 1996). La même différence génétique entre ces deux souches de rats a été observée pour les effets renforçants d'autres substances d'abus (Gardner et Lowinson, 1991). Les antagonistes opioïdes sont capables de bloquer les effets comportementaux des cannabinoïdes dans le modèle d'autostimulation intracrânienne (Gardner et Lowinson, 1991).

Autoadministration

La capacité d'une substance à induire un comportement d'autoadministration peut être également étudiée chez l'animal d'expérimentation. Ces tests sont d'une grande validité pour connaître la capacité d'une substance à induire une conduite addictive chez l'homme. Ce sont les seules techniques permettant d'évaluer directement les propriétés renforçantes d'une molécule. Diverses

études ont montré que le Δ^9-THC n'induit de comportement d'autoadministration dans aucune espèce animale (Kaymackcalan, 1973 ; Pickens et coll., 1973 ; Corcoran et Amit, 1974 ; Harris et coll., 1974 ; Leite et Carlini, 1974 ; Carney et coll., 1977 ; Van Ree et coll., 1978 ; Gardner et Lowinson, 1991 ; Mansbach et coll., 1994). Il n'est pas non plus capable de rétablir un comportement d'autoadministration appris pour d'autres substances d'abus (Harris et coll., 1974 ; Carney et coll., 1977 ; Mansbach et coll., 1994). Une étude ancienne (Takahashi et Singer, 1979) avait montré une autoadministration de Δ^9-THC chez le rat, mais ce résultat n'a jamais été confirmé.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'absence d'autoadministration de Δ^9-THC : longue demi-vie plasmatique, apparition des effets psychotropes non immédiate, prédominance des effets aversifs chez l'animal, moindre capacité que d'autres substances à induire des phénomènes de récompense (Gardner et Lowinson, 1991 ; Martellotta et coll., 1998). Les propriétés pharmacocinétiques du Δ^9-THC semblent jouer un rôle important dans ce modèle expérimental. Ainsi, le WIN 55,212-2, un agoniste cannabinoïde ayant une demi-vie plus courte que le Δ^9-THC est autoadministré chez la souris (Martellotta et coll., 1998). Le CP55,940, un autre agoniste cannabinoïde, est capable d'induire un comportement d'autoadministration directement au niveau du ventricule latéral chez le rat (Braida et coll., 2001). L'autoadministration de CP55,940 est bloquée par le SR 141716A mais également par l'antagoniste opioïde naloxone (Braida et coll., 2001). D'autre part, une étude récente a montré que des singes ayant appris un comportement d'autoadministration de cocaïne peuvent apprendre à s'autoadministrer une dose faible de Δ^9-THC, comparable à celle utilisée par l'homme (2-4 µg/kg) (Tanda et coll., 2000). Cependant, le comportement, et même l'état fonctionnel des circuits de récompense sont différents chez les animaux qui s'autoadministrent la cocaïne et chez les animaux naïfs. Ces derniers ne parviennent pas à apprendre un comportement d'autoadministration de Δ^9-THC.

Effets biochimiques et électrophysiologiques

Les effets renforçants des substances psychoactives et d'autres stimuli ont été associés à une libération de dopamine dans certaines structures limbiques, tout particulièrement dans le « *shell* » du noyau accumbens. Des études biochimiques ont montré que les cannabinoïdes sont capables d'altérer le métabolisme de la dopamine au niveau du système limbique (Navarro et coll., 1993). Des études plus récentes ont utilisé la technique de microdialyse *in vivo* pour montrer une augmentation de la libération de dopamine au niveau du « *shell* » du noyau accumbens après une administration aiguë de Δ^9-THC (Tanda et coll., 1997). Les cannabinoïdes sont également capables d'augmenter l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (Gessa et coll., 1998 ; Gessa et Diana, 2000 ; Melis et coll., 2000). D'autre part, une diminution de l'activité des neurones mésolimbiques a été observée lors du syndrome de sevrage cannabinnoïde (Diana et coll., 1998). Cette diminution de l'activité

dopaminergique mésolimbique a également été observée lors de l'abstinence à d'autres substances d'abus et a été réliée a un état aversif/dysphorique. Les antagonistes opioïdes bloquent les effets des cannabinoïdes sur la libération de dopamine dans le « *shell* » du noyau accumbens (Tanda et coll., 1997) et sur l'activation de circuits de récompense de la voie mésolimbique (Gardner et Lowinson, 1991). Cependant, d'autres auteurs ont montré que la naloxone n'était pas capable de bloquer l'augmentation de l'activité électrique des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique (French, 1997 ; Gessa et Diana, 2000 ; Melis et coll., 2000) et de la voie nigrostriée (Gessa et Diana, 2000) induite par l'administration de Δ^9-THC.

En conclusion, les études expérimentales montrent que l'animal développe une tolérance aux effets des cannabinoïdes pour la plupart des réponses pharmacologiques. En revanche, aucun signe de syndrome de sevrage spontané au Δ^9-THC n'a pu être expérimentalement observé. Les cannabinoïdes induisent des effets subjectifs chez l'animal, objectivés dans les tests de conditionnement spatial. En revanche, les études d'autoadministration, permettant seules d'évaluer directement les propriétés renforçantes d'une substance psychoactive, montrent que le Δ^9-THC n'est autoadministré chez aucun des animaux naïfs testés.

Bibliographie

ABOOD ME, MARTIN BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992, **13** : 201-207

ABOOD ME, SAUSS C, FAN F, TILTON CL, MARTIN BR. Development of behavioral tolerance to delta 9-THC without alteration of cannabinoid receptor binding or mRNA levels in whole brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **46** : 575-579

ACETO MD, SCATES SM, LOWE JA, MARTIN BR. Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol : studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 1290-1295

ACETO MD, SCATES SM, RAZDAN RK, MARTIN BR. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 598-605

ACETO MD, SCATES SM, MARTIN BB. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synathetic cannabinoid, WIN 55212-2. *Eur J Pharmacol* 2001, **416** : 75-81

ADAMS MD, CHAIT LD, EARNHARDT JT. Tolerance to the cardiovascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Br J Pharmacol* 1976, **56** : 43-48

ANDERSON PF, JACKSON DM, CHESHER GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal mortility in mice. *J Pharm Pharmacol* 1974, **26** : 136-137

BALSTER RL, PRESCOTT WR. Delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16** : 55-62

BARRETT RL, WILEY JL, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology* 1995, **118** : 419-424

BASS CE, MARTIN BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000, **60** : 113-119

BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **239** : 311-319

BEARDSLEY PM, MARTIN BR. Effects of the cannabinoid CB(1) receptor antagonist, SR141716A, after Delta(9)-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 47-53

BIRMIGHAN MK. Reduction by delta9-tetrahydrocannabinol in the blood pressure of hypertensive rats bearing regenerated adrenal glands. *Brit J Pharmacol* 1973, **48** : 169-171

BRAIDA D, POZZI M, PAROLARO D, SALA M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat : interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001, **413** : 227-234

BURKEY RT, NATION JR. (R)-methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta 9-THC in a drug-discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997, **5** : 195-202

CARNEY JM, UWAYDAH MI, BALSTER RL. Evaluations of a suspension system for intravenous self-administration studies of water-insolubles compounds in the rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **7** : 357-364

CHAPERON F, SOUBRIE P, PUECH AJ, THIEBOT MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology* 1998, **135** : 324-332

CHAPERON F, THIEBOT MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999, **13** : 243-281

CHESHER GB, JACKSON DM. The effect of withdrawal from cannabis on pentylentetrazol convulsive threshold in mice. *Psychopharmacologia* 1974, **40** : 129-135

COLASANTI B, LINDAMOOD C, CRAIG C. Effects of marihuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **16** : 573-578

COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 1150-1156

CORCORAN ME, AMIT Z. Reclutance of rats to drink hashish suspensions : free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psicopharmacologia* 1974, **352** : 129-147

COSTA B, GIAGNONI G, COLLEONI M. Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide. *Psychopharmacology* 2000, **149** : 121-128

DENAU GA, KAYMAKCALAN S. Physiological an psychological dependence to synthetic Δ^9-tetrahydrocannabinol (THC) in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 1971, **13** : 246

DEWEY WL, JENKINS J, O'ROURKE T, HARRIS LS. The effects of chronic administration of trans-Δ^9-tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972, **198** : 118-131

DEWEY WL, MCMILLAN DE, HARRIS LS, TURK RF. Distribution of radioactivity in brain of tolerant and nontolerant pigeons treated with 3H-delta9-tetrahydrocannabinol. *Biochem Pharmacol* 1973, **22** : 399-405

DIANA M, MELISM, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolinbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 10269-10273

DI MARZO V, BERRENDERO F, BISOGNO T, GONZALEZ S, CAVALIERE P et coll. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 2000, **74** : 1627-1635

FAN F, COMPTON DR, WARD S, MELVIN L, MARTIN BR. Development of cross-tolerance between delta 9-tetrahydrocannabinol, CP 55,940 and WIN 55,212. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **271** : 1383-1390

FAN F, TAO Q, ABOOD M, MARTIN BR. Cannabinoid recptor down-regulation with alteration of the inhibitory effect of CP-55,940 on adenylyl cyclase in the cerebelum of CP-55,940-tolerant mice. *Brain Res* 1996, **706** : 13-20

FRENCH ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett* 1997, **226** : 159-162

FRIDE E. Anandamides : tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res* 1995, **697** : 83-90

GARDNER EL, PAREDES W, SMITH D, DONNER A, MILLING C et coll. Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 1988, **96** : 142-144

GARDNER EL, LOWINSON JH. Marijuana's interaction with brain reward systems : update 1991. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 571-580

GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1998, **341** : 39-44

GESSA GL, DIANA M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, **24** : 993-1006

HARRIS RT, WATERS W, MCLENDON D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 1974, **37** : 23-29

HINE B, FRIEDMAN E, TORRELIO M, GERSHON S. Tetrahydrocannabinol-attenuated abstinence and induced rotation in morphine-dependent rats : possible involvement of dopamine. *Neuropharmacology* 1975a, **14** : 607-610

HINE B, FRIEDMAN E, TORRELIO M, GERSHON S. Morphine-dependent rats : blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol. *Science* 1975b, **187** : 443-445

HINE B. Morphine and delta 9-tetrahydrocannabinol : two-way cross tolerance for antinociceptive and heart-rate responses in the rat. *Psychopharmacology* 1985, **87** : 34-38

HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP et coll. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, **125** : 1567-1577

JÄRBE TU, LAMB RJ, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology* 1998, **140** : 519-522

JÄRBE TU, LAMB RJ. Effects of lithium dose (UCS) on the acquisition and extinction of a discriminated morphine aversion : tests with morphine and delta9-THC. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 349-358

JÄRBE TU, LAMB RJ, LIN S, MAKRIYANNIS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats : a systematic replication. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 81-86

KARLER R, CALDER LD, SANGDEE P, TURKANIS SA. Interaction between delta9-tetrahydrocannabinol and kindling by electrical and chemical stimuli in mice. *Neuropharmacology* 1984, **23** : 1315-1320

KAYMAKCALAN S. Tolerence to and dependence on cannabis. *Bull Narc* 1973, **25** : 39-47

KAYMAKCALAN S, AYHAN IH, TULUNAY FC. Naloxone-induced or postwithdrawal abstinence sings in Δ^9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *Psypharmacology* 1977, **55** : 243-249

KOSERSKY DS, MCMILLAN DE, HARRIS LS. Delta9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol : behavioral effects and tolerance development. *J Pharmacol Exp Ther* 1974, **189** : 61-65

LAMB RJ, JARBE TU, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol, (R)-methanandamide, SR 141716, and d-amphetamine before and during daily Delta9-tetrahydrocannabinol dosing. *Eur J Pharmacol* 2000, **398** : 251-258

LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsivenes to cannabinoids and feduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, **283** : 15

LEITE JL, CARLINI EA. Failure to obtain « cannabis directed behavior » and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychoparmacologia* 1974, **36** : 133-145

LEPORE M, VOREL SR, LOWINSON J, GARDNER EL. Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol : comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 1995, **56** : 2073-2080

LEPORE M, LIU X, SAVAGE V, MATALON D, GARDNER EL. Genetic differences in delta 9-tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate-frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains. *Life Sci* 1996, **58** : PL365-PL372

LICHTMAN AH, WILEY JL, LAVECCHIA KL, NEVIASER ST, ARTHUR DB et coll. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998, **357** : 139-148

MAGOUR S, COPER H, FAHNDRICH C. Is tolerance to delta-9-THC cellular or metabolic ? The subcellular distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in brains of tolerant and non-tolerant rats. *Psychopharmacology* 1977, **51** : 141-145

MALDONADO R, STINUS L, GOLD LH, KOOB GF. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 669-677

MALLET PE, BENINGER RJ. Delta9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 1998, **62** : 2431-2439

MANSBACH RS, NICHOLSON KL, MARTIN BR, BALSTER RL. Failure of Δ^9-tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994, **5** : 210-225

MARTELLOTTA MC, COSSU G, FATTORE L, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998, **85** : 327-330

MARTIN BR, DEWEY WL, HARRIS LS, BELCKNER JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1976, **196** : 128-144

MARTIN BR. Characterisation of the antinociceptive activity of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol in mice. *In :* Marihuana'84. HARVEY DJ, ed. Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis, (Oxford, IRL Press), 1985 : 685-692

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. A diminution of delta9-tetrahydrocannabinol modulation of dynorphin A-(1-17) in conjunction with tolerance development. *Eur J Pharmacol* 1999, **381** : 105-111

MCGREGOR IS, ISSAKIDIS CN, PRIOR G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 657-664

MCMILLAN DE, HARRIS LS, FRANKENHEIM JM, KENNEDY JS. L-Δ^9-tetrahydrocannabinol in pigeons : tolerance to the behavioral effects. *Science* 1970, **169** : 501-503

MCMILLAN DE, DEWEY WL, HARRIS LS. Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1971, **191** : 83-99

MELIS M, GESSA GL, DIANA M. Different mechanism for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, **24** : 993-1006

MELVIN LS, MILNE GM, JOHNSON MR, SUBRAMANI MB, WILKEN GH, HOWLETT AC. Structure-activity relationship for cannabinoïd receptor-binding and analgesic activity : studies of bicyclic cannabinoïd analogs. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 1008-1015

MICZEK KA, DIHIT BN. Behavioral and biochemical effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Psychopharmacology* 1980, **67** : 195-202

NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, DE MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, **57** : 37-46

NAVARRO M, CHOWEN J, ROCIO A CARRERA M, DEL ARCO I et coll. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998, **9** : 3397-3402

OVIEDO A, GLOWA J, HERKENHAM M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain : a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1993, **616** : 293-302

PARKER LA, GILLIES T. THC-induced place and taste aversion in lewis an sprague-dawley rats. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 71-78

PERTWEE R. Tolerance to the effect of delta9-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta9-tetrahydrocannabinol. *Brit J Pharmacol* 1974, **51** : 391-397

PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G. Cross-tolerance between delta-9-tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55,212-2 and anandamide [published erratum appears in *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 968]. *Br J Pharmacol* 1993, **110** : 1483-1490

PICKENS R, THOMPSON T, MUCHOW DC. Cannabis and phencyclidine self-administration by animals. *In :* Bayer symposium IV, psychic dependence. GOLDBERG L, HOFFMEISTER F, eds. Berlin : Springer-Verlag 1973 : 78-86

RODRIGUEZ DE FONSECA F, GORRITI MA, FERNANDEZ-RUIZ JJ, PALOMO T, RAMOS JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 33-40

RODRIGUEZ DE FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997, **276** : 2050-2054

ROMERO J, GARCIA L, FERNANDEZ-RUIZ JJ, CEBEIRA M, RAMOS JA. Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamide, or to Δ^9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 731-737

ROMERO J, GARCIA-PALOMERO E, CASTRO JG, GARCIA-GIL L, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Effects of chronic exposure to Δ^9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Mol Brain Res* 1997, **46** : 100-108

ROWEN DW, EMBREY JP, MOORE CH, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the kappa1 receptor enhance delta9-THC-induced antinociceptive tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 399-404

RUBINO T, PATRINI G, MASSI P, FUZIO D, VIGANO D et coll. Cannabinoid-precipitated withdrawal : a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 813-819

RUBINO T, VIGANO D, ZAGATO E, SALA M, PAROLARO D. In vivo characterization of the specific cannabinoid receptor antagonist, SR141716A : behavioral and cellular responses after acute and chronic treatments. *Synapse* 2000, **35** : 8-14

SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, DELAY ER, HOHMAN AG, FORCE M, WALKER JM. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neuroscience Letters* 1997, **223** : 125-128

SAÑUDO-PEÑA MC, FORCE M, TSOU K, MCLEMORE G, ROBERTS L, WALKER JM. Dopaminergic system does not play a major role in the precipitated cannabinoid withdrawal syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 1999, **20** : 1121-1124

SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9-tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **268** : 1381-1387

TAKAHASHI RN, SINGER G. Self-administration of delta 9-tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 737-740

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ_1 opioid recptor mechanism. *Nature* 1997, **276** : 2048-2050

TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR. Self-administration behavior in maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature* 2000, **3** : 11

THOMPSON G, FLEISCHMAN R, ROSENKRANTZ H, BRAUDE M. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharamcol* 1974, **27** : 648-665

THORAT SN, BHARGAVA HN. Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and Δ^9-tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 1994a, **260** : 5-13

TSOU K, PATRICK SL, WALKER JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : R13-R15

TZAVARA ETH, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F et coll. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebelum. *Eur J Neurosciencie* 2000, **12** : 1038-1046

VALJENT E, MALDONADO R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 2000, **147** : 436-438

VALVERDE O, NOBLE F, BESLOT F, DAUGE V, FOURNIE-ZALUSKI MC, ROQUES BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins : reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1816-1824

VAN REE JM, SLANGEN J, DE WIED D. Intravenous self-administration of drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **20** : 547-557

VELA G, RUIZ-GAYO M, FUENTES JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 1995, **34** : 665-668

WELCH SP. Characterization of anandamide-induced tolerance : comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems. *Drug Alcohol Depend* 1997, **45** : 39-45

WESTLAKE TM, HOWLETT AC, ALI SF, PAULE MG, SCALLET AC, SLIKKER W JR. Chronic exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol fails to irreversibly alter brain cannabinoid receptors. *Brain Res* 1991, **544** : 145-149

WICKELGREN I. Marijuana : harder than thought ? *Science* 1997, **276** : 1967-1968

WILEY JL, BARRETT RL, BRITT DT, BALSTER RL, MARTIN BR. Discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and delta 9-11-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1993, **32** : 359-365

WILEY JL, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonism of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **275** : 1-6

WILEY JL, HUFFMAN JW, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1995b, **40** : 81-86

WILEY JL, GOLDEN KM, RYAN WJ, BALSTER RL, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoroanandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1139-1143

WILEY JL, RYAN WJ, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic effects of structural analogs of anandamide in rats. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 113-118

WILEY JL. Cannabis : discrimination of « internal bliss » ? *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 257-260

WILEY JL, MARTIN BR. Effects of SR141716A on diazepam substitution for delta9-tetrahydrocannabinol in rat drug discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 519-522

YOUNG AM, KATZ JL, WOODS JH. Behavioral effects of levonantradol and nantradol in the rhesus monkey. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 348S-360S

ZHUANG S, KITTLER J, GRIGORENKO E, KIRBY M, SIML J et coll. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. *Mol Brain Res* 1998, **62** : 141-149

14

Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes

Les cannabinoïdes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire du système cannabinoïde endogène, composé de substances neurochimiques (ligands endogènes) et de récepteurs spécifiques.

Les ligands cannabinoïdes peuvent être classés en trois familles (figure 14.1) :
• ligands endogènes : les principaux endocannabinoïdes caractérisés sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Devane et coll., 1992 ; Mechoulam et coll., 1995). Ces composés, de structure lipidique, ont une demi-vie très courte et sont catabolisés par une enzyme, la FAAH (*fatty acid aminohydrolase*). Ces ligands sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central, où ils vont moduler la libération de neurotransmetteurs ;
• ligands exogènes naturels **:** il s'agit de tous les composés produits par la plante *Cannabis sativa*. On en compte plus de 60, dont le plus abondant et le plus actif est le Δ^9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9-THC). D'autres, moins abondants, sont représentés par le Δ^8-THC (actif), ainsi que le cannabinol et le cannabidiol (beaucoup moins actifs) (Gaoni et Mechoulam, 1964 ; Pertwee, 1999) ;
• ligands synthétiques **:** parmi ces molécules modifiées chimiquement, on trouve trois classes de familles chimiques : HU-210 et CP-55940, qui dérivent du Δ^9-THC ; WIN-55212-2, un aminoalkylindol ; SR141716A et SR144528, dérivés pyrazols, qui sont des antagonistes cannabinoïdes ou agonistes inverses (Rinaldi-Carmona et coll., 1994, 1998).

Système cannabinoïde endogène

L'identification, la caractérisation pharmacologique et la localisation spécifique de récepteurs activés par le Δ^9-THC, le principe actif du cannabis, ont posé la question de l'existence de composés endogènes (endocannabinoïdes) pouvant agir sur les récepteurs cannabinoïdes. Étant donné leur nature lipidique, les endocannabinoïdes n'ont été mis en évidence que relativement

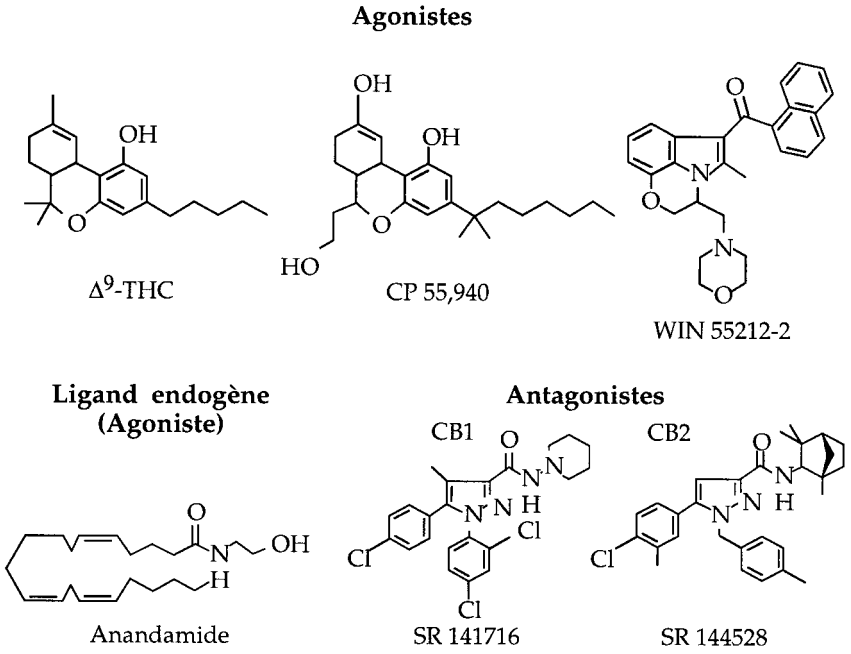

Figure 14.1 : Structure chimique des ligands cannabinoïdes

récemment (Devane et coll., 1992), alors que la structure chimique du Δ^9-THC est déterminée depuis 1964 (Gaoni et Mechoulam, 1964).

Structure et distribution des récepteurs cannabinoïdes

Deux types de récepteurs cannabinoïdes ont été caractérisés (figure 14.2) : CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau de rat (Matsuda et coll., 1990) et CB2, isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60 (Munro et coll., 1993), et qui présente 44 % d'homologie avec CB1. CB1a, un variant de CB1 tronqué dans son extrémité N-terminale (98 % d'homologie avec CB1) (Shire et coll., 1995), présente la même distribution et la même pharmacologie que CB1.

CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central et périphérique, aussi bien dans les cellules nerveuses que dans les cellules gliales (Matsuda et coll., 1990 ; Herkenham et coll., 1990 ; Ishac et coll., 1996). On trouve également l'ARN messager de CB1 dans les tissus périphériques tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales ; toutefois, le niveau d'expression y est beaucoup plus faible que dans le cerveau (Bouaboula et coll., 1993). CB2, en revanche, est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire, bien que le messager CB2 soit détectable dans d'autres tissus (Galiegue

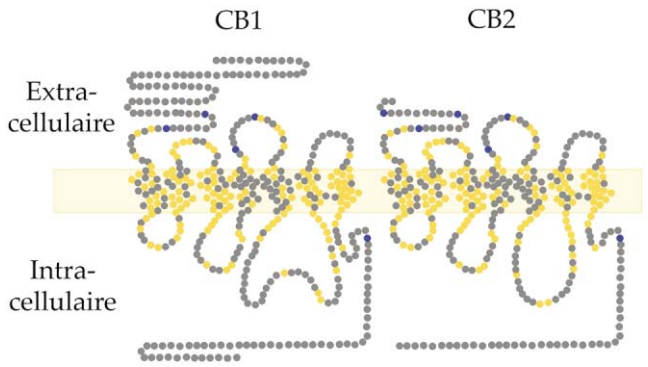

Figure 14.2 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2

et coll., 1995). De par cette distribution, CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs (figure 14.3).

Il a été montré que l'anandamide est, à forte dose (10 µM), également capable de se lier à un récepteur de type canal calcique, le récepteur vanilloïde (VR).

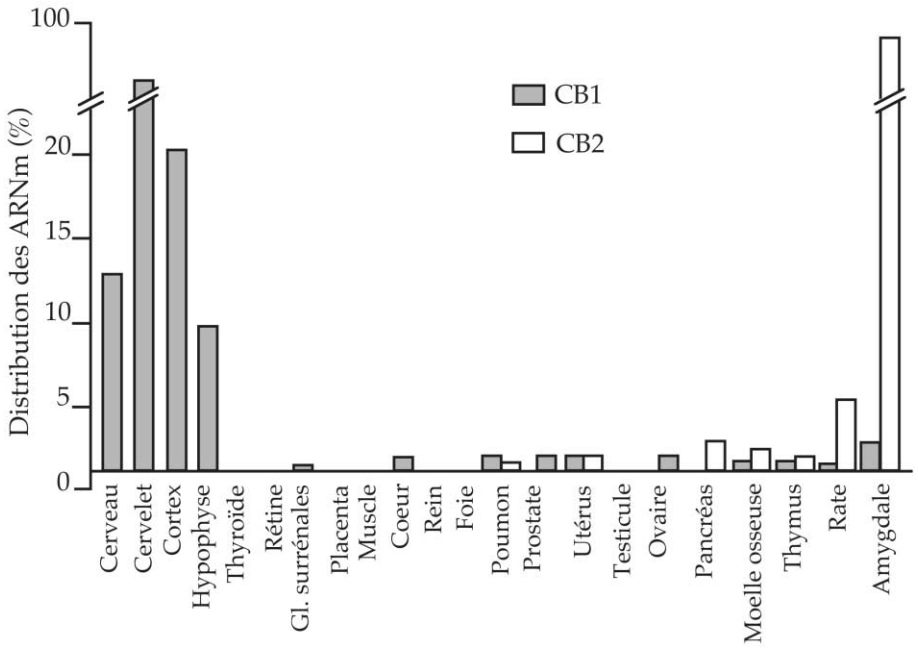

Figure 14.3 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes

Cannabinoïdes endogènes

Les principaux endocannabinoïdes isolés à partir de tissus des systèmes nerveux central et périphérique sont l'arachidonoyléthanolamide (encore appelé anandamide, un amide d'acide gras) (Devane et coll., 1992) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG, un ester d'acide gras) (Mechoulam et coll., 1995). Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du Δ^9-THC.

L'anandamide et le 2-AG possèdent les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs classiques. Ceux-ci sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques, à partir desquelles ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action. L'anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques. L'anandamide et le 2-AG peuvent être alors libérés par la cellule immédiatement après leur production (pour revue voir Piomelli et coll., 2000).

Anandamide

Il est produit à partir de l'hydrolyse, par la phospholipase D, de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine. Une fois libéré, l'anandamide peut agir sur les récepteurs CB puis être recapturé par les cellules grâce un transporteur spécifique (Beltramo et coll., 1997 ; Piomelli et coll., 1999). L'anandamide est ensuite métabolisé par une amidohydrolase.

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de fortes expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex (Di Marzo et coll., 1994 ; Felder et coll., 1996). L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 par rapport aux CB2 (son affinité est quatre fois supérieure pour les CB1). Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes ; il existe aujourd'hui de forts arguments pharmacologiques suggérant l'existence d'un récepteur propre à l'anandamide (Sagan et coll., 1999 ; Di Marzo et coll., 2000).

Si l'anandamide reproduit globalement les effets du Δ^9-THC, il possède aussi ses effets propres. Ainsi, au niveau des astrocytes (population cellulaire majoritaire dans le cerveau), il provoque une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires, de la propagation des signaux calciques intercellulaires ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires (Venance et coll., 1995, 1997). De plus, deux effets de l'anandamide ne sont pas inhibés par des traitements pharmacologiques agissant sur ceux induits par le Δ^9-THC : il

s'agit de l'effet antinociceptif (Smith et coll., 1998) et d'un effet « presseur » cardiovasculaire (Varga et coll., 1996).

2-arachidonoylglycérol (2-AG)

La cascade enzymatique responsable de la formation des seconds messagers, inositol (1,4,5)-triphosphate (IP_3) et 1,2-diacylglycérol (DAG), est impliquée dans la biosynthèse du 2-AG. La phospholipase C (PLC) hydrolyse le phosphatidylinositol (4,5)-biphosphate en DAG, qui est à son tour converti en 2-AG par la DAG lipase (Stella et coll., 1997). La formation de 2-AG est induite par une activité neuronale ou une activation de certains récepteurs (à l'acétylcholine, par exemple) (Stella et coll., 1997 ; Mechoulam et coll., 1998). Après sa libération, le 2-AG peut être recapté par les cellules grâce au transporteur de l'anandamide (Piomelli et coll., 1999), puis être hydrolysé par une enzyme à activité monoacylglycérol lipase de nature encore inconnue.

Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2. Dans le cerveau, des niveaux de 2-AG 170 fois supérieurs à ceux de l'anandamide ont été détectés (Stella et coll., 1997).

Le 2-AG, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du Δ^9-THC. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que celles du Δ^9-THC ou de l'anandamide (Mechoulam et coll., 1995). Par ailleurs, le 2-AG inhibe, sur des tranches d'hippocampe, l'induction de la potentiation à long terme au niveau des synapses CA3-CA1, sans affecter la transmission synaptique basale (Stella et coll., 1997).

Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs CB1 et CB2 font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La majorité des effets biologiques décrits pour les cannabinoïdes sont médiés par un couplage à la protéine G de type Gi/Go, sensible à la toxine pertussique. Il semble que CB1 puisse se coupler aux deux types de protéines Gi et Go, alors que CB2 se couplerait préférentiellement à Go (Glass et Northup, 1999). Cette différence de couplage pourrait expliquer la variation d'efficacité du Δ^9-THC à activer ces récepteurs CB1 et CB2 : en effet, bien que le Δ^9-THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs CB1 et CB2, il active CB1 mais pas, ou seulement de façon partielle, CB2 (Bayewitch et coll., 1996). Les récepteurs CB1 et CB2 peuvent avoir une activité basale constitutive en l'absence de ligand agoniste. Dans ce cas, les antagonistes SR141716 et SR144528 qui bloquent cette activité constitutive se comportent comme des agonistes inverses (Bouaboula et coll., 1997, 1999b ; Glass et Northup, 1999).

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires auxquelles ils sont couplés : l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes

MAP (*mitogen-activated protein*)-kinases et certains canaux ioniques (action spécifique *via* les récepteurs CB1). À travers ce couplage Gi/Go, l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire.

Inhibition de l'adénylate cyclase

L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. L'inhibition est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine G ($G_{i/o}$) (Howlett et Flemming, 1984 ; Howlett et coll., 1986) ; la baisse d'AMPc dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et l'augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine, comme la protéine kinase FAK (*focal adhesion kinase*) (Derkinderen et coll., 1996). Il a également été montré que CB1 pouvait être couplé à la protéine Gs : on observe alors une augmentation du taux d'AMPc et donc une activation de la PKA (Glass et Felder, 1997). Ce couplage de CB1 à Gs n'est visible que dans le cas où la protéine Gi est inhibée (par la toxine pertussique).

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine G de type $G_{i/o}$. Des différences quantitatives suggèrent qu'il existe des variations d'efficacité de couplage suivant les récepteurs cannabinoïdes dans les différentes régions du cerveau. L'inhibition de l'adénylate cyclase induite par les récepteurs cannabinoïdes n'est pas médiée par d'autres récepteurs, non cannabinoïdes, connus pour être couplés négativement à l'adénylate cyclase par des protéines G, comme par exemple les récepteurs α2-adrénergiques, M4-muscariniques, δ-opioïdes (Howlett et Fleming, 1984 ; Pacheco et coll., 1993). Ainsi, l'addition d'autres agonistes (opioïdes, $GABA_A$, muscariniques, dopaminergiques…) n'entraîne pas d'effet additif sur l'inhibition de l'adénylate cyclase. Cependant, si les récepteurs cannabinoïdes activent leur propres *pools* de protéines G, ils partagent avec d'autres récepteurs couplés à ces protéines le même effecteur commun : l'adénylate cyclase (Childers et Deadwyler, 1996). En effet, les effets conjoints des agonistes $GABA_B$ et cannabinoïdes sont additifs dans le cas de l'activité GTPasique dans les cellules des grains du cervelet (Pacheco et coll., 1993).

Action sur la perméabilité des canaux ioniques

Les protéines G de type $G_{i/o}$ peuvent coupler les récepteurs à l'adénylate cyclase, mais également aux canaux ioniques. Les effets sur ces derniers sont propres à l'activation du récepteur CB1 (pour revue voir Ameri, 1999). Ainsi, il a été montré que le récepteur CB1 module l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et celle des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A et rectifiés entrants.

Inhibition des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q

L'activation du récepteur CB1 entraîne une inhibition des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P. Ces effets sont relativement lents (quelques minutes), réversibles, médiés par une protéine G de type $G_{i/o}$ et indépendants de l'inhibition de l'adénylate cyclase (Caulfield et Brown, 1992 ; Mackie et Hille, 1992). Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs.

Modulation de l'activité des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A et rectifiés entrants

Les cannabinoïdes entraînent une stimulation des canaux potassiques de la rectification entrante (Henry et Chavkin, 1995 ; Mackie et coll., 1995). Cet effet est médié par une protéine G de type $G_{i/o}$ et est dépendant de l'état de phosphorylation du récepteur CB1 par la protéine kinase C, au niveau de la sérine 317 de la troisième boucle intracellulaire du récepteur (Garcia et coll., 1998). Cet effet est indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase provoquée par l'activation du récepteur CB1.

De plus, l'activation des récepteurs CB1 module, d'une manière dose-dépendante, la sensibilité au voltage des canaux potassiques à inactivation rapide de type A (Deadwyler et coll., 1993). Le phénomène de sensibilité au voltage se développe pour des valeurs du potentiel de membrane plus positives. Cet effet passe par une protéine G de type $G_{i/o}$ et est dépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase et de la subséquente inhibition de la protéine kinase A (Hampson et coll., 1995 ; Childers et Deadwyler, 1996).

Les effets sur la transmission synaptique entraînent une mise sous silence de la synapse : l'inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

Activation de la voie des MAP kinases

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale (Fukunaga et Miyamoto, 1998). Plusieurs membres de la famille des MAP kinases sont abondamment présents dans le cerveau et sont activés lors d'événements physiologiques ou pathologiques (ischémie, épilepsie). Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases telles que ERK1/2 (*extracellular signal-related protein kinase*), impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique (Bouaboula et coll., 1995) ; cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'inhibition de la production d'AMPc (Bouaboula et coll., 1995). Le couplage des récepteurs cannabinoïdes à cette voie de signalisation « mitogénique » des MAP kinases pourrait être une étape dans l'expression de gènes précoces (tel *Krox*-24).

D'autres voies de signalisation activatrice sont également concernées par la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs : Jun (*c-Jun N-terminal*) kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression de gènes et dans les processus de mort cellulaire par apoptose (Liu et coll., 2000 ; Rueda et coll., 2000) ; Akt (ou protéine kinase B), impliquée essentiellement dans la survie cellulaire, mais aussi dans la régulation du métabolisme du glucose (Del Pulgar et coll., 2000) ; NFkB (*nuclear factor kappa B)* , impliquée dans l'inflammation.

On observe également une augmentation de médiateurs comme les céramides (Galve-Roperh et coll., 2000). L'ensemble de ces voies de transduction est impliqué dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, en particulier au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale.

Par ailleurs, CB1 et CB2 activent l'échangeur Na^+/H^+ (type1), pouvant ainsi jouer un rôle dans la protection des cellules nerveuses vis-à-vis des variations du pH intracellulaire (Bouaboula et coll., 1999a).

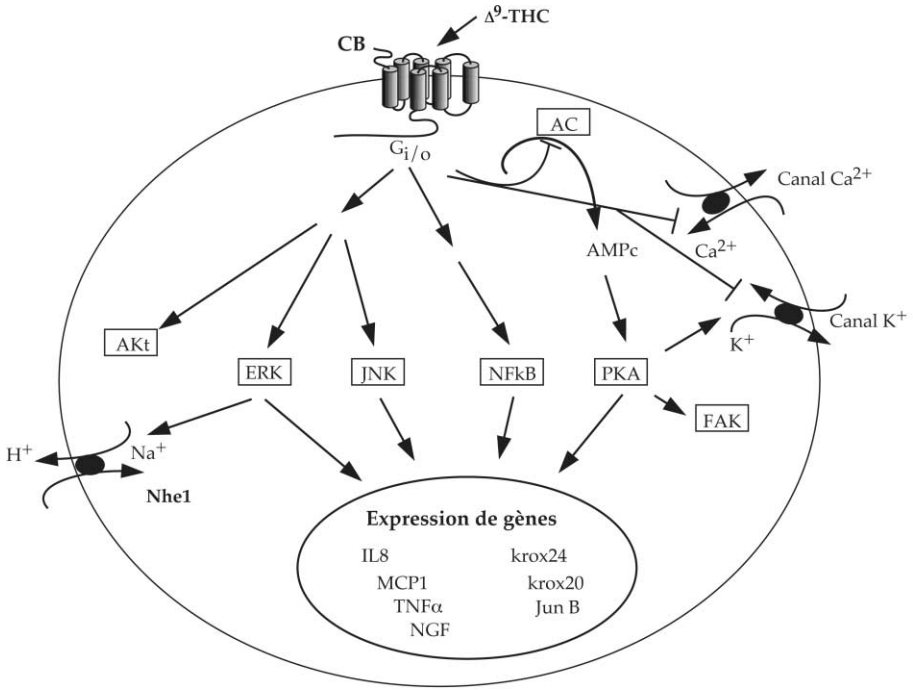

Figure 14.4 : Signalisation des récepteurs CB1 et CB2

AC : adénylase cyclase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; Akt : protéine kinase B ; ERK : *extracellular signal-related protein kinase* ; JNK : Jun kinase ; NFkB : *nuclear factor* kB ; PKA : protéine kinase A ; FAK : *focal adhesion kinase* ; Nhe : *Na^+/H^+ exchanger* ; IL8 : interleukine 8 ; MCP : *monocyte chemoattractant protein* ; TNF : tumor necrosis factor ; NGF : *nerve growth factor.*

En conclusion, on observe que les récepteurs cannabinoïdes induisent une signalisation cellulaire assez complexe. Si l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux ioniques prédomine dans les cellules du système nerveux central, c'est l'activation des cascades kinases (MAPK) qui est sollicitée par les cannabinoïdes dans les cellules immunitaires et tumorales.

BIBLIOGRAPHIE

AMERI A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999, **58** : 315-348

BAYEWITCH M, RHEE MH, AVIDOR-REISS T, BREUER A, MECHOULAM R, VOGEL Z. (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1996, **271** : 9902-9905

BELTRAMO M, STELLA N, CALIGNANO A, LIN SY, MAKRIYANNIS A, PIOMELLI D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997, **277** : 1094-1097

BOUABOULA M, RINALDI M, CARAYON P, CARILLON C, DELPECH B et coll. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem* 1993, **214** : 173-180

BOUABOULA M, POINOT-CHAZEL C, BOURRIE B, CANAT X, CALANDRA B et coll. Activation of the mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 1995, **312** : 637-641

BOUABOULA M, PERRACHON S, MILLIGAN L, CANAT X, RINALDI-CARMONA M et coll. A selective inverse agonist for central cannabinoid receptor inhibits mitogen-activated protein kinase activation stimulated by insulin or insulin-like growth factor 1. Evidence for a new model of receptor/ligand interactions. *J Biol Chem* 1997, **272** : 22330-22339

BOUABOULA M, BIANCHINI L, MCKENZIE FR, POUYSSEGUR J, CASELLAS P. Cannabinoid receptor CB1 activates the Na + /H + exchanger NHE-1 isoform via Gi-mediated mitogen activated protein kinase signaling transduction pathways. *FEBS Lett* 1999a, **449** : 61-65

BOUABOULA M, DESNOYER N, CARAYON P, COMBES T, CASELLAS P. Gi protein modulation induced by a selective inverse agonist for the peripheral cannabinoid receptor CB2 : implication for intracellular signalization cross-regulation. *Mol Pharmacol* 1999b, **55** : 473-480

CAULFIELD MP, BROWN DA. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol* 1992, **106** : 231-232

CHILDERS SR, DEADWYLER SA. Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1996, **52** : 189-827

DEADWYLER SA, HAMPSON RE, BENNETT BA, EDWARDS TA, MU J et coll. Cannabinoids modulate potassium current in cultured hippocampal neurons. *Receptors Channels* 1993, **1** : 121-134

DEL PULGAR T, VELASCO G, GUZMAN M. The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt. *Biochem J* 2000, **347** : 369-373

DERKINDEREN P, TOUTANT M, BURGAYA F, LE BERT M, SICILIANO JC et coll. Regulation of a neuronal form of focal adhesion kinase by anandamide. *Science* 1996, **273** : 1719-1722

DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, PERTWEE RG, STEVENSON LA et coll. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, **258** : 1946-1949

DI MARZO V, FONTANA A, CADAS H, SCHINELLI S, CIMINO G et coll. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994, **372** : 686-691

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK et coll. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice : evidence for non-CB1, non-CB2 receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000, **75** : 2434-2443

FELDER CC, NIELSEN A, BRILEY EM, PALKOVITS M, PRILLER J et coll. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett* 1996, **393** : 231-235

FUKUNAGA K, MIYAMOTO E. Role of MAP kinase in neurons. *Mol Neurobiol* 1998, **16** : 79-95

GAONI Y, MECHOULAM R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964, **86** : 1646-1647

GALIEGUE S, MARY S, MARCHAND J, DUSSOSSOY D, CARRIERE D et coll. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 1995, **232** : 54-61

GALVE-ROPERH I, SANCHEZ C, CORTES ML, DEL PULGAR TG, IZQUIERDO M, GUZMAN M. Anti-tumoral action of cannabinoids : involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000, **6** : 313-319

GARCIA DE, BROWN S, HILLE B, MACKIE K. Protein kinase C disrupt cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor. *J Neurosci* 1998, **18** : 2834-2841

GLASS M, FELDER CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons : evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci* 1997, **17** : 5327-5333

GLASS M, NORTHUP JK. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Mol Pharmacol* 1999, **56** : 1362-1369

HAMPSON RE, EVANS GJ, MU J, ZHUANG SY, KING VC et coll. Role of cyclic AMP dependent protein kinase in cannabinoid receptor modulation of potassium « A-current » in cultured rat hippocampal neurons. *Life Sci* 1995 ; **56** : 2081-2088

HENRY DJ, CHAVKIN C. Activation of inwardly rectifying potassium channels (GIRK1) by co-expressed rat brain cannabinoid receptors in Xenopus oocytes. *Neurosci Lett* 1995, **186** : 91-94

HERKENHAM M, LYNN AB, LITTLE MD, JOHNSON MR, MELVIN LS et coll. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci* 1990, **87** : 1932-1936

HOWLETT AC, FLEMING RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1984, **26** : 532-538

HOWLETT AC, QUALY JM, KHACHATRIAN LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharmacol* 1986, **29** : 307-313

ISHAC EJ, JIANG L, LAKE KD, VARGA K, ABOOD ME, KUNOS G. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol* 1996, **118** : 2023-2028

LIU J, GAO B, MIRSHAHI F, SANYAL AJ, KHANOLKAR AD et coll. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* 2000, **346** : 835-840

MACKIE K, HILLE B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 3825-3829

MACKIE K, LAI Y, WESTENBROEK R, MITCHELL R. Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci* 1995, **15** : 6552-6561

MATSUDA LA, LOLAIT SJ, BROWNSTEIN MJ, YOUNG AC, BONNER TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990, **346** : 561-564

MECHOULAM R, BEN-SHABAT S, HANUS L, LIGUMSKY M, KAMINSKI NE et coll. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995, **50** : 83-90

MECHOULAM R, FRIDE E, BEN-SHABAT S, MEIRI U, HOROWITZ M. Carbachol, an acetylcholine receptor agonist, enhances production in rat aorta of 2-arachidonoyl glycerol, a hypotensive endocannabinoid. *Eur J Pha*rmacol 1998, **362** : R1-R3

MUNRO S, THOMAS KL, ABU-SHAAR M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993, **365** : 61-65

PACHECO MA, WARD SJ, CHILDERS SR. Identification of cannabinoid receptors in cultures of rat cerebellar granule cells. *Brain Res* 1993, **603** : 102-110

PERTWEE RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999, **6** : 635-664

PIOMELLI D, BELTRAMO M, GLASNAPP S, LIN SY, GOUTOPOULOS A et coll. Structural determinants for recognition and tranlocation by the anandamide transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 5802-5807

PIOMELLI D, GIUFFRIDA A, CALIGNANO A, RODRIGUEZ DE FONSECA F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000, **21** : 218-224

RINALDI-CARMONA M, BARTH F, HEAULME M, SHIRE D, CALANDRA B et coll. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994, **350** : 240-244

RINALDI-CARMONA M, BARTH F, MILLAN J, DEROCQ JM, CASELLAS P et coll. SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 644-650

RUEDA D, GALVE-ROPERH I, HARO A, GUZMAN M. The CB(1) cannabinoid receptor is coupled to the activation of c-Jun N-terminal kinase. *Mol Pharmacol* 2000, **58** : 814-820

SAGAN S, VENANCE L, TORRENS Y, CORDIER J, GLOWINSKI J, GIAUME C. Anandamide and WIN 55212-2 inhibit cyclic AMP formation through G-protein-coupled receptors distinct from CB1 cannabinoid receptors in cultured astrocytes. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 691-699

SHIRE D, CARILLON C, KAGHAD M, CALANDRA B, RINALDI-CARMONA M et coll. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem* 1995, **270** : 3726-3731

SMITH FL, FUJIMORI K, LOWE J, WELCH SP. Characterization of Δ^9-THC and anadamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 183-191

STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778

VARGA K, LAKE K, HUANGFU D, GUYENET PG, KUNOS G. Mechanism of the hypotensive action of anadamide in anestetized rats. *Hypertension* 1996, **28** : 682-686

VENANCE L, PIOMELLI D, GLOWINSKI J, GIAUME C. Inhibition by anandamide of gap junctions and intercellular calcium signalling in striatal astrocytes. *Nature* 1995, **376** : 590-594

VENANCE L, SAGAN S, GIAUME C. (R)-methanandamide inhibits receptor-induced calcium responses by depleting internal calcium stores in cultured astrocytes. *Eur J Physiol* 1997, **434** : 147-149

15

Cannabinoïdes et système nerveux central

Les effets comportementaux et centraux du cannabis sont dus aux actions agonistes de ses principes actifs (en particulier le Δ^9-THC, cannabinoïde exogène) sur les récepteurs des cannabinoïdes endogènes (anandamide, 2-arachidonoylglycérol) présents dans les tissus nerveux du cerveau.

Localisation des récepteurs aux cannabinoïdes dans le système nerveux central

Les récepteurs aux cannabinoïdes exprimés dans le système nerveux central sont essentiellement du type CB1. Ces récepteurs CB1 sont parmi les récepteurs neuronaux les plus abondants du système nerveux central. Ils sont exprimés de manière hétérogène dans le cerveau et leur distribution est remarquablement bien corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements (tableau 15.I). La distribution des récepteurs CB1 a été déterminée par des techniques de liaison d'agonistes et d'antagonistes radioactifs, d'hybridation *in situ* et par immunohistochimie photonique et électronique à l'aide d'anticorps spécifiques.

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

La quasi-absence de marquage CB1 au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaire et respiratoire explique l'absence de toxicité aiguë ou de dose létale des dérivés du cannabis (pas

Tableau 15.I : Localisation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés

Structures	Marquage	Conséquences physiologiques	Références
Cerveau antérieur			Herkenham et coll., 1990
Amygdale	+		Herkenham, 1992
Systèmes olfactifs	+		Tsou et coll., 1998, 1999
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs	Katona et coll., 1999
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs	Rinaldi-Carmona et coll., 1996
Hippocampe	++	Effets cognitifs (inhibition mémoire à court terme) et action antiépileptique	Matsuda et coll., 1990, 1993 Hohmann, 1999 Marsicano et Lutz, 1999
Thalamus/hypothalamus	+	Effets endocriniens et antinociceptifs	Westlake et coll., 1994
Cerveau médian	-		
Noyau gris	-		
Collicules	-		
Noyaux optiques	-		
Substances noire/aire tegmentale ventrale			
Cerveau postérieur			
Aire périacqueducale grise	+	Effets antinociceptifs	
Locus coerellus	-		
Raphé	-		
Noyau ponté	-		
Tronc cérébral	-	Pas de dose létale, pas de mortalité aiguë	
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)	

++: marquage abondant ; + : marquage intermédiaire ; - : marquage faible ou nul

d'*overdose*). Les récepteurs CB1 sont également exprimés de manière notable dans le bulbe olfactif, l'amygdale, le cortex pyriforme et les terminaisons périphériques, expliquant les effets sympathico-inhibiteurs des cannabinoïdes.

Les actions des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 exprimés dans le système thalamocortical participent certainement aux perturbations sensorielles et à certaines des propriétés analgésiques du cannabis. Les CB1s sont également exprimés au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, expliquant leurs effets sur le système endocrinien.

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

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

Effets des cannabinoïdes sur la neurotransmission

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

L'activation des récepteurs CB1 neuronaux est à l'origine d'une inhibition des canaux calciques et une stimulation des canaux potassiques présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux de ces neurones. Ainsi, l'inhibition des canaux calciques portés par la terminaison axonale (ou « présynapse », zone responsable de la libération de neurotransmetteur) est à l'origine d'une diminution importante de la transmission synaptique. L'activation de conductances potassiques présynaptiques s'ajoute à l'inhibition des canaux calciques pour entraîner la diminution de la libération de neurotransmetteurs. Enfin, l'activation de conductances potassiques présentes sur les corps cellulaires tend à réduire la durée du potentiel d'action et la fréquence de décharge, et donc l'activité des neurones exprimant des récepteurs CB1. En conséquence, l'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs se traduisant par une mise sous silence transitoire et réversible (absence d'effets neurotoxiques) des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1 (« cibles primaires » de l'effet des cannabinoïdes).

Cependant, le fait que l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de neurones spécifiques ne signifie pas que les dérivés du cannabis ou les endocannabinoïdes soient « inhibiteurs » des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits (notamment la « désinhibition » par laquelle les récepteurs CB1 peuvent activer un circuit par une action négative sur des voies inhibitrices), les cannabinoïdes peuvent *in fine* provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou noyaux cérébraux (« cibles secondaires »). Un exemple frappant de ces effets complexes des dérivés du cannabis est l'activation des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique observée après traitement par le Δ^9-THC. Seule l'étude systématique de circuits

synaptiques intégrés et la mesure des effets au niveau de structures cérébrales complètes permettra de déterminer les effets physiologiques des cannabinoïdes et d'en préciser ainsi le potentiel thérapeutique.

Le tableau 15.II reprend les principaux effets des cannabinoïdes exogènes observés sur la neurotransmission.

La première mise en évidence des mécanismes d'activation et des rôles synaptiques du système endocannabinoïde a été effectuée en 2001 par trois équipes indépendantes. Ces expériences démontrent qu'au niveau des synapses excitatrices ou inhibitrices du cervelet (Kreitzer et Regher, 2001 ; Maejima et coll., 2001 ; Ohno-Shozaku et coll., 2001) et de l'hippocampe (Wilson et Nicoll, 2001 ; Wilson et coll., 2001) la dépolarisation de neurones postsynaptiques entraîne la production d'endocannabinoïdes. Ces endocannabinoïdes agissent « à contre-courant » du sens de la transmission synaptique et inhibent la libération de neurotransmetteur : on parle alors de messager rétrograde. Ce type de rétrocontrôle négatif permettrait aux endocannabinoïdes de réguler de manière fine et transitoire (quelques dizaines de secondes) l'efficacité de la transmission synaptique. Ces résultats suggèrent un rôle majeur des endocannabinoïdes dans l'inhibition synaptique rétrograde.

Actions des cannabinoïdes sur le système neuroendocrinien

La présence de récepteurs aux cannabinoïdes le long de l'axe hypothalamohypophysaire, mais également au niveau des gonades mâles et femelles (Gerard et coll., 1991 ; Das et coll., 1995), fournit un support biologique aux observations démontrant des interactions complexes entre activation des récepteurs CB1, effets endocrines et régulation de l'expression des récepteurs CB1 par les hormones sexuelles (Roques, 1999).

En ce qui concerne l'axe hypothalamohypophysaire gonadotrope, il a été montré que les cannabinoïdes diminuent la libération de prolactine (subséquente à la libération de dopamine induite par les cannabinoïdes dans le système porte), et donc d'hormone lutéinisante (sous le contrôle de la prolactine) et de testostérone (Rodriguez De Fonseca et coll., 1992). Dans les modèles animaux, on a pu noter une certaine inhibition des comportements sexuels par les cannabinoïdes, très vraisemblablement causée par des effets inhibiteurs centraux (diminution de la coordination…) (Ferrari et coll., 2000). Enfin, Gonzalez et coll. (2000) suggèrent des différences sexuelles quant au niveau d'expression des récepteurs CB1 : les mâles exprimeraient plus d'ARN messagers codant pour le récepteur CB1 que les femelles ; l'expression du gène CB1 et des endocannabinoïdes serait sous le contrôle des hormones sexuelles stéroïdiennes chez les mâles et les femelles. Ces travaux suggèrent d'importantes variations interindividuelles des effets des cannabinoïdes, ayant pour origine d'une part des différences du taux d'expression des récepteurs aux cannabinoïdes eux-mêmes et d'autre part des variations d'expression de ces

Tableau 15.II : Effets des cannabinoïdes sur la transmission synaptique, l'activité neuronale et la libération de neurotransmetteurs

Effecteur	Structure/type neuronal/synapse	Conséquences	Références
Décharge neuronale	Noyau tractus solitaire	Modulation	Himmi et coll., 1998
	Cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire compacta	Activation	French, 1997 ; French et coll., 1997 ; Gessa et coll., 1998 ; Diana et coll., 1998a et b ; Gifford et coll., 1997 ; Wu et French, 2000
Transmission nociceptive ascendante	Tissus cutanés	Inhibition de la nociception	Calignano et coll., 1998
Contrôle spinal nociceptif (inflammation périphérique)	Corne dorsale de la moelle épinière	Analgésie	Drew et coll., 2000
Épilepsie	Hippocampe	Réduction	Corcoran et coll., 1973
Transmission GABAergique	Corpus striatum Rostral ventral medulla (raphe magnus) Globus pallidus Aire périacqueducale grise Hippocampe Substance noire reticulata Noyau accumbens Cellule de Purkinje	Inhibition	Szabo et coll., 1998 ; Vaughan et coll., 1999, 2000 ; Katona et coll., 1999 ; Chan et coll., 1998 ; Hoffman et Lupica, 2001, 2000 ; Takahashi et Linden, 2000 ; Irving et coll., 2000 ; Hajos et coll., 2000 ; Maneuf et coll., 1996 ; Manzoni et Bockaert, 2001
Libération de dopamine	Tranches de striatum et noyau accumbens	Pas d'effet	Szabo et coll., 1999
	Noyau accumbens (*in vivo*)	Augmentation	Tanda et coll., 1997
	Cortex préfrontal (*in vivo*)	Augmentation	Chen et coll., 1990
Libération d'acétylcholine	Cortex préfrontal /hippocampe (*in vivo*)	Augmentation	Acquas et coll., 2000
	Cortex préfrontal /hippocampe	Inhibition	Gessa et coll., 1998 ; Carta et coll., 1998
	Tranches d'hippocampe	Inhibition Inhibition	Gifford et Ashby, 1996 ; Gifford et coll., 2000
	Synaptosomes (hippocampe et cortex)		
	Plexus myentérique	Inhibition	Roth et coll., 1973
Transmission glutamatergique	Culture d'hippocampe	Inhibition	Kim et Thayer, 2000 ; Shen et coll., 1996 ; Shen et Thayer, 1999 ; Sullivan, 1999 ;
	Voie perforante/gyrus denté	Inhibition	Kirby et coll., 1995
	Aire périacqueducale	Inhibition	Vaughan et coll., 2000
	Substance noire reticulata	Inhibition	Szabo et coll., 2000 ; Sanudo-Pena et Walker, 1997
	Noyau accumbens	Inhibition	Robbe et coll., 2001
	Cervelet	Dépression à long terme	Takahashi et Linden, 2000 ; Levenes et coll., 1998
	Cortex préfrontal	Inhibition	Auclair et coll., 2000
	Hippocampe (CA3-CA1)	Inhibition	Terranova et coll., 1995 ; Stella et coll., 1997 ; Collins et coll., 1994 ; Al-Hayani et Davies, 2000 ; Ameri et coll., 1999

récepteurs au cours de la vie en réponse à des stimuli hormonaux (stress, cycle menstruel…).

Au niveau de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien, les cannabinoïdes augmentent les taux hypohysaire et plasmatique de CRF (facteur libérateur de la corticotrophine), d'ACTH (corticotrophine) et de corticostérone, toutes hormones participant à la réponse au stress, de manière aiguë (Manzanares et coll., 1999). De plus, un traitement prolongé par les cannabinoïdes entraîne une augmentation des ARN messagers codant pour le CRF, ce qui suggère la participation des hormones du stress aux effets à long terme des cannabinoïdes (Corchero et coll., 1999a et b).

Il semble que les effets des cannabinoïdes exogènes et endogènes puissent être modulés par l'état hormonal de chaque individu et que, en retour, les récepteurs CB1 et les endocannabinoïdes soient capables de réguler l'activité hormonale. Il semble donc essentiel de poursuivre l'étude du rôle des récepteurs CB1 et des endocannabinoïdes dans les structures cérébrales importantes gouvernant la mémoire, la cognition, la récompense, la douleur et la motricité en tenant compte des différences interindividuelles liées aux systèmes endocriniens (comparaison mâle femelle, cycle menstruel, dérèglements hormonaux, effets du stress…).

Conséquences sur le système nerveux central d'un traitement chronique par les cannabinoïdes

Un élément essentiel à l'évaluation des effets des dérivés du cannabis est la compréhension des conséquences de la consommation chronique des cannabinoïdes. Le fait que le sevrage de cannabinoïdes n'entraîne pas de signes somatiques comme il est observé au cours des sevrages des opiacés, de l'alcool ou des benzodiazépines, ainsi que l'absence de neurotoxicité des dérivés du cannabis n'excluent pas que l'exposition régulière aux cannabinoïdes puisse être à l'origine de modifications adaptatives durables du système nerveux central.

Dans la grande majorité des travaux effectués à ce jour (chez les rongeurs principalement), les doses de cannabinoïdes utilisées sont de plusieurs ordres de grandeurs supérieures aux quantités consommées par des utilisateurs expérimentés. Ainsi, un traitement par du Δ^9-THC à la dose de 10 mg/kg/2 fois par jour correspond à la quantité de principe actif contenue dans 575 cigarettes de cannabis ; ces traitements sont donc sans commune mesure avec les quantités consommées, même par d'éventuels « gros » consommateurs. Dans la plupart de ces expériences, les altérations biologiques observées peuvent être attribuées aux conséquences secondaires des effets délétères (médiés par les récepteurs CB1) des très hautes doses de cannabinoïdes utilisées : catalepsie et hypothermie peuvent être à l'origine de très nombreuses réponses adaptatives, sans relation avec les effets propres des cannabinoïdes.

Ces réserves étant faites, on peut néanmoins noter que le traitement prolongé par des doses considérables d'agonistes naturels ou synthétiques des récepteurs cannabinoïdes entraîne des adaptations de l'expression des récepteurs aux cannabinoïdes (diminution de leur expression membranaire puis retour à la normale), de l'activité des systèmes de transduction des récepteurs CB1 (la voie de l'adénylate cyclase en particulier) et de certains peptides endogènes (tableau 15.III).

Tableau 15.III : Conséquences sur le système nerveux central d'un traitement répété par les cannabinoïdes

Références	Traitement (molécule, dose, durée)	Effets
Mailleux et Vanderhaegen, 1994 ; Manzanares et coll., 1998	THC 5 à 10 mg/kg/j 21 jours	↗ ARNm de la substance P et de la proenképhaline dans le striatum, l'hypothalamus et le noyau accumbens
Rubino et coll., 1994	CP55940 0,4 mg/kg/j 11 jours	↘ (33 %) des ARNm des CB1r dans le striatum accompagnée d'une ↘ des effets hypolocomoteurs des cannabinoïdes
Romero et coll., 1995	THC 5 mg/kg/j Anandamide 3 mg/kg/j 5 jours	↘ des sites de liaison CB1 dans le striatum et ↗ dans l'hippocampe et le cervelet
Romero et coll., 1997, 1998a et b	THC 10 mg/kg/j 5 jours	↘ des sites de liaison CB1 dans le cervelet, l'hippocampe, le striatum, le noyau accumbens, l'amygdale, le cortex…
Zhuang et coll., 1998	THC 10 mg/kg/j Jusqu'à 21 jours	Après 21 jours de traitement tous les niveaux d'ARNm CB1 sont de nouveau normaux
Rubino et coll., 1997	CP55940 0,4 mg/kg/j 11 jours	↘ des ARNm des protéines G de transduction
Rodriguez de Fonseca et coll., 1997	HU210 0,1 mg/kg/j 14 jours	Le sevrage précipité est accompagné d'une forte ↗ du taux de CRF dans l'amygdale
Tzavara et coll., 2000	THC 10-20 mg/kg, 2 X j 6 jours	Le sevrage précipité est accompagné d'une forte ↗ de l'activité adénylate cyclase dans le cervelet
Rubino et coll., 2000	THC 15 mg/kg, 2 X j 6 jours	↘ de la liaison aux récepteurs CB1 ↗ de l'activité adénylate cyclase dans le cervelet, striatum et cortex
Diana et coll., 1998b ; Wu et French, 2000	THC 15 mg/kg, 2 X j 6 jours	↘ de l'activité des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique lors du sevrage
Kittler et coll., 2000	THC 10 mg/kg/j 1,7 ou 21 jours	Modification de l'expression de 49 gènes sur 24 456 étudiés dans l'hippocampe de rat

THC : Δ^9-THC ; CRF : *corticotropin releasing factor.*

Le type de mesures biochimiques effectuées ne permet pas de présager des conséquences du traitement par les cannabinoïdes sur la transmission synaptique ou la physiologie cérébrale. Les rares études *in vivo* montrent une réduction de l'activité des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique de la récompense lors du sevrage (spontané ou précipité) des cannabinoïdes. Cet effet pourrait participer, en conjonction avec les actions sur les systèmes endocrines (« hormones du stress » en particulier), aux difficultés (irritabilité passagère, troubles du sommeil…) observées chez une minorité d'utilisateurs réguliers lors de la cessation de la prise de cannabis.

En conclusion, les récepteurs CB1 sont présents de manière hétérogène dans le système nerveux central et leur distribution est corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. L'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteur, qui se traduit par une mise sous silence transitoire des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1. Toutefois, cette diminution d'activité peut se solder par une action finalement activatrice lorsque le type de neurones concernés est impliqué dans une voie inhibitrice. Les effets physiologiques des cannabinoïdes sur le fonctionnement cérébral ne peuvent donc être évalués qu'en tenant compte de l'ensemble des circuits synaptiques.

Bibliographie

ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB(1) receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000, **401** : 179-185

AL-HAYANI A, DAVIES SN. Cannabinoid receptor mediated inhibition of excitatory synaptic transmission in the rat hippocampal slice is developmentally regulated. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 663-665

AMERI A, WILHELM A, SIMMET T. Effects of the endogeneous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 1999, **126** : 1831-1839

AUCLAIR N, OTANI S, SOUBRIE, CREPEL F. Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 2000, **83** : 3287-3293

CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281

CARTA G, NAVA F, GESSA GL. Inhibition of hippocampal acetylcholine release after acute and repeated Delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res* 1998, **809** : 1-4

CHAN GC, HINDS TR, IMPEY S, STORM DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci* 1998, **18** : 5322-5332

CHEN JP, PAREDES W, LI J, SMITH D, LOWINSON J et coll. Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology* 1990, **102** : 156-162

COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. The action of synthetic cannabinoids on the induction of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Eur J Pharmacol* 1994, **259** : R7-R8

CORCHERO J, FUENTES JA, MANZANARES J. Chronic treatment with CP-55,940 regulates corticotropin releasing factor and proopiomelanocortin gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. *Life Sci* 1999a, **64** : 905-911

CORCHERO J, MANZANARES J, FUENTES JA. Repeated administration of delta9-tetrahydrocannabinol produces a differential time related responsiveness on proenkephalin, proopiomelanocortin and corticotropin releasing factor gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. *Neuropharmacology* 1999b, **38** : 433-439

CORCORAN ME, MCCAUGHRAN JA JR, WADA JA. Acute antiepileptic effects of 9-tetrahydrocannabinol in rats with kindled seizures. *Exp Neurol* 1973, **40** : 471-483

DAS SK, PARIA BC, CHAKRABORTY I, DEY SK. Cannabinoid ligand-receptor signaling in the mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 4332-4336

DIANA M, MELIS M, GESSA GL. Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 1998a, **10** : 2825-2830

DIANA M, MELIS M, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998b, **95** : 10269-10273

DREW LJ, HARRIS J, MILLNS PJ, KENDALL DA, CHAPMAN V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 2079-2086

FERRARI F, OTTANI A, GIULIANI D. Inhibitory effects of the cannabinoid agonist HU 210 on rat sexual behaviour. *Physiol Behav* 2000, **69** : 547-554

FRENCH ED, DILLON K, WU X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport* 1997, **8** : 649-652

FRENCH ED. Delta9-Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett* 1997, **226** : 159-162

GERARD CM, MOLLEREAU C, VASSART G, PARMENTIER M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991, **279** : 129-134

GESSA GL, CASU MA, CARTA G, MASCIA MS. Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 119-124

GIFFORD AN, ASHBY CR JR. Electrically evoked acetylcholine release from hippocampal slices is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212-2, and is potentiated by the cannabinoid antagonist, SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **277** : 1431-1436

GIFFORD AN, BRUNEUS M, GATLEY SJ, VOLKOW ND. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from hippocampal and cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 645-650

GIFFORD AN, GARDNER EL, ASHBY CR JR. The effect of intravenous administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on the activity of A10 dopamine neurons recorded in vivo in anesthetized rats. *Neuropsychobiology* 1997, **36** : 96-99

GONZALEZ S, BISOGNO T, WENGER T, MANZANARES J, MILONE A et coll. Sex steroid influence on cannabinoid CB(1) receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, **270** : 260-266

HAJOS N, KATONA I, NAIEM SS, MACKIE K, LEDENT C et coll. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 3239-3249

HERKENHAM M, LYNN AB, LITTLE MD, JOHNSON MR, MELVIN LS et coll. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87** : 1932-1936

HERKENHAM M. Cannabinoid receptor localization in brain : relationship to motor and reward systems. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **654** : 19-32

HIMMI T, PERRIN J, EL OUAZZANI T, ORSINI JC. Neuronal responses to cannabinoid receptor ligands in the solitary tract nucleus. *Eur J Pharmacol* 1998, **359** : 49-54

HOFFMAN AF, LUPICA CR. Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens : A comparison with opioids. *J Neurophysiol* 2001, **85** : 72-83

HOFFMAN AF, LUPICA CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 2470-2479

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia : a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience* 1999, **90** : 923-931

IRVING AJ, COUTTS AA, HARVEY J, RAE MG, MACKIE K et coll. Functional expression of cell surface cannabinoid CB(1) receptors on presynaptic inhibitory terminals in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience* 2000, **98** : 253-262

KATONA I, SPERLAGH B, SIK A, KAFALVI A, VIZI ES et coll. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 4544-4558

KIM DJ, THAYER SA. Activation of CB1 cannabinoid receptors inhibits neurotransmitter release from identified synaptic sites in rat hippocampal cultures. *Brain Res* 2000, **852** : 398-405

KIRBY MT, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Cannabinoids selectively decrease paired-pulse facilitation of perforant path synaptic potentials in the dentate gyrus in vitro. *Brain Res* 1995, **688** : 114-120

KITTLER JT, GRIGORENKO EV, CLAYTON C, ZHUANG SY, BUNDEY SC et coll. Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to Delta9-THC in rats. *Physiol Genomics* 2000, **3** : 175-185

KREITZER AC, REGEHR WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2001, **21** : RC174

LEVENES C, DANIEL H, SOUBRIE P, CREPEL F. Cannabinoids decrease excitatory synaptic transmission and impair long-term depression in rat cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 1998, **510** : 867-879

MAEJIMA T, OHNO-SHOSAKU T, KANO M. Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neurosci Res* 2001, 40 : 205-210

MAILLEUX P, VANDERHAEGHEN JJ. Delta-9-Tetrahydrocannabinol regulates substance P and enkephalin mRNAs levels in the caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 1994, **267** : R1-R3

MANEUF YP, CROSSMAN AR, BROTCHIE JM. Modulation of GABAergic transmission in the globus pallidus by the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Synapse* 1996, **22** : 382-385

MANZANARES J, CORCHERO J, FUENTES JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res* 1999, **839** : 173-179

MANZANARES J, CORCHERO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **55** : 126-132

MANZONI OJ, BOCKAERT J. Cannabinoids inhibit GABAergic synaptic transmission in mice nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001, 412 : R3-R5

MARSICANO G, LUTZ B. Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 4213-4225

MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327** : 535-550

MATSUDA LA, LOLAIT SJ, BROWNSTEIN MJ, YOUNG AC, BONNER TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990, **346** : 561-564

OHNO-SHOZAKU T, MAEJIMA T, KANO M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 2001, **29** : 729-738

RINALDI-CARMONA M, PIALOT F, CONGY C, REDON E, BARTH F et coll. Characterization and distribution of binding sites for [3H]-SR 141716A, a selective brain (CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain. *Life Sci* 1996, **58** : 1239-1247

ROBBE D, ALONSO G, DUCHAMP F, BOCKAERT J, MANZONI OJ. Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001, **21** : 109-116

RODRIGUEZ DE FONSECA F, CARRERA MR, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997, **276** : 2050-2054

RODRIGUEZ DE FONSECA F, FERNANDEZ-RUIZ JJ, MURPHY LL, CEBEIRA M, STEGER RW et coll. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on dopaminergic activity in several rat brain areas. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **42** : 269-275

ROMERO J, BERRENDERO F, GARCIA-GIL L, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Cannabinoid receptor and WIN-55,212-2-stimulated [35S]GTP gamma S binding and cannabinoid receptor mRNA levels in the basal ganglia and the cerebellum of adult male rats chronically exposed to delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Mol Neurosci* 1998a, **11** : 109-119

ROMERO J, BERRENDERO F, MANZANARES J, PEREZ A, CORCHERO J et coll. Time-course of the cannabinoid receptor down-regulation in the adult rat brain caused by repeated exposure to delta9-tetrahydrocannabinol. *Synapse* 1998b, **30** : 298-308

ROMERO J, GARCIA L, FERNANDEZ-RUIZ JJ, CEBEIRA M, RAMOS JA. Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamide, or to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 731-737

ROMERO J, GARCIA-PALOMERO E, CASTRO JG, GARCIA-GIL L, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Effects of chronic exposure to delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, **46** : 100-108

ROQUES B. La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État à la Santé. Odile Jacob éd, 1999

ROTH WT, GALANTER M, WEINGARTNER H, VAUGHAN TB, WYATT RJ. Marijuana and synthetic 9-trans-tetrahydrocannabinol : some effects on the auditory evoked response and background EEG in humans. *Biol Psychiatry* 1973, **6** : 221-233

RUBINO T, MASSI P, PATRINI G, VENIER I, GIAGNONI G, PAROLARO D. Chronic CP-55,940 alters cannabinoid receptor mRNA in the rat brain : an in situ hybridization study. *Neuroreport* 1994, **5** : 2493-2496

RUBINO T, PATRINI G, PARENTI M, MASSI P, PAROLARO D. Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, **44** : 191-197

RUBINO T, VIGANO D, MASSI P, SPINELLO M, ZAGATO E et coll. Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 1331-1336

SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat. *J Neurophysiol* 1997, **77** : 1635-1638

SHEN M, PISER TM, SEYBOLD VS, THAYER SA. Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci* 1996, **16** : 4322-4334

SHEN M, THAYER SA. Delta9-tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist to modulate glutamatergic synaptic transmission between rat hippocampal neurons in culture. *Mol Pharmacol* 1999, **55** : 8-13

STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778

SULLIVAN JM. Mechanisms of cannabinoid-receptor-mediated inhibition of synaptic transmission in cultured hippocampal pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 1999, **82** : 1286-1294

SZABO B, DORNER L, PFREUNDTNER C, NORENBERG W, STARKE K. Inhibition of GABAergic inhibitory postsynaptic currents by cannabinoids in rat corpus striatum. *Neuroscience* 1998, **85** : 395-403

SZABO B, MULLER T, KOCH H. Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem* 1999, **73** : 1084-1089

SZABO B, WALLMICHRATH I, MATHONIA P, PFREUNDTNER C. Cannabinoids inhibit excitatory neurotransmission in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 2000, **97** : 89-97

TAKAHASHI KA, LINDEN DJ. Cannabinoid receptor modulation of synapses received by cerebellar Purkinje cells. *J Neurophysiol* 2000, **83** : 1167-80

TANDA G, LODDO P, DI CHIARA G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999, **376** : 23-26

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997, **276** : 2048-2050

TERRANOVA JP, MICHAUD JC, LE FUR G, SOUBRIE P. Inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal slices by anandamide and WIN55212-2 : reversal by SR141716 A, a selective antagonist of CB1 cannabinoid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995, **352** : 576-579

TSOU K, BROWN S, SANUDO-PENA MC, MACKIE K, WALKER JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998, **83** : 393-411

TSOU K, MACKIE K, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 1999, **93** : 969-975

TZAVARA ET, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F et coll. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 1038-1046

VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal grey neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, **57** : 288-295

VAUGHAN CW, MCGREGOR IS, CHRISTIE MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999, **127** : 935-940

WESTLAKE TM, HOWLETT AC, BONNER TI, MATSUDA LA, HERKENHAM M. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain : an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience* 1994, **63** : 637-652

WU X, FRENCH ED. Effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons : an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 391-398

YOUSIF MH, ORIOWO MA. Inhibitory effects of cannabinoid receptor ligands on electrically-evoked responses in rat isolated tracheal ring segments. *Pharmacol Res* 1999, **40** : 415-421

WILSON RI, NICOLL RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001, **410** : 588-592

WILSON RI, KUNOS G, NICOLL RA. Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron* 2001, **31** : 453-462

ZHUANG S, KITTLER J, GRIGORENKO EV, KIRBY MT, SIM LJ et coll. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **62** : 141-149

ZIMMER A, ZIMMER AM, HOHMANN AG, HERKENHAM M, BONNER TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 5780-5785

ZYGMUNT PM, PETERSSON J, ANDERSSON DA, CHUANG H, SORGARD M et coll. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999, **400** : 452-457

16

Mécanismes d'action des cannabinoïdes dans différents systèmes

Différents effets physiologiques ou pathologiques associés à l'utilisation du cannabis ont été décrits dans la littérature. Parallèlement, l'isolement du principe actif (Δ^9-THC), le clonage des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et l'élaboration d'analogues pharmacologiques (agonistes ou antagonistes) plus actifs et plus sélectifs que le Δ^9-THC ont aidé à rationaliser la recherche dans le domaine des cannabinoïdes et à définir leurs sites et mécanismes d'action au niveau cellulaire. Les antagonistes cannabinoïdes utilisés pour bloquer les effets du cannabis au niveau cellulaire, dans les modèles animaux mais également chez l'homme, ont permis de mettre en évidence l'implication du système endocannabinoïde dans des régulations physiologiques normales mais aussi pathologiques. Toutefois, les différents cannabinoïdes n'ont pas encore livré tous leurs secrets et un certain nombre d'effets controversés restent inexpliqués.

L'affinité de liaison du Δ^9-THC aux récepteurs CB1 et CB2 est de l'ordre de 10-30 nM (0,010-0,030 µM). Un certain nombre de travaux décrivent des effets biologiques obtenus *in vitro* pour des concentrations en Δ^9-THC variant entre 3 et 30 µM, c'est-à-dire 100 à 1 000 fois supérieures à l'affinité de liaison du Δ^9-THC aux récepteurs, et 10 à 100 fois supérieures à la concentration plasmatique en Δ^9-THC retrouvée chez un consommateur moyen : dans l'étude de Harder et coll. (1997), la concentration en Δ^9-THC au pic (quelques minutes après la consommation) est d'environ 70 ng/ml, soit 0,2 µM ; cinq heures après la prise d'un joint, le niveau basal en Δ^9-THC est de l'ordre de 0,013 µM. Par ailleurs, le Δ^9-THC a une structure hydrophobe qui lui permet, à forte dose, de s'insérer et de perturber les membranes cellulaires, et donc d'induire un effet biologique non spécifique, indépendant du récepteur cannabinoïde. Les études les plus pertinentes sont donc celles qui utilisent des doses pharmacologiques de Δ^9-THC (0,1-1 µM) et dans lesquelles l'implication des récepteurs cannabinoïdes est confirmée par l'utilisation d'antagonistes spécifiques de CB1 (SR141716A, par exemple) et de CB2 (SR144528, par exemple).

Contrôle de la viabilité cellulaire

Les cannabinoïdes peuvent induire soit la prolifération, soit un arrêt de la croissance et le déclenchement de la mort cellulaire programmée. L'opposition entre ces effets est liée au type de cellules, à la concentration et au type du ligand cannabinoïde utilisé, mais également au temps de traitement.

Un grand nombre de travaux ont décrit que le Δ^9-THC ou l'anandamide inhibent la prolifération cellulaire et induisent un arrêt du cycle cellulaire (G1/GS), ainsi qu'une mort cellulaire par apoptose (Zhu et coll., 1998 ; Di Marzo et coll., 2000). Toutefois, la spécificité de ces effets reste à vérifier dans de nombreux cas, en raison des fortes doses de cannabinoïdes utilisées.

Dans le cas des cellules immunitaires, et en particulier les lymphocytes B, les ligands cannabinoïdes à faible concentration (1-10 nM) induisent la prolifération cellulaire, alors qu'à doses élevées ils induisent la mort cellulaire (1 000 nM). L'effet obtenu à faible concentration de ligand est médié par le récepteur CB2, tandis que l'effet proapoptotique semble être récepteur-indépendant (Derocq et coll., 1995).

Dans le cas des cellules tumorales de gliome, le Δ^9-THC induit une mort cellulaire par apoptose (Sanchez et coll., 1998). Le Δ^9-THC induit l'apoptose des cellules tumorales de prostate (PC3), de façon récepteur indépendante (Ruiz et coll., 1999). Le Δ^9-THC en traitement chronique induit la mort des cellules tumorales de gliome, aussi bien en culture qu'*in vivo* dans des modèles de xénogreffe (Galve-Roperh et coll., 2000). Dans ce cas, l'effet antitumoral du Δ^9-THC *in vitro* semble être médié par les deux récepteurs CB1 et CB2. Ces résultats, qui pourraient ouvrir la perspective d'une éventuelle application du Δ^9-THC comme substance antitumorale, n'ont cependant pas encore été confirmés par d'autres groupes ni dans d'autres modèles.

De plus, il a été clairement montré (Zhu et coll., 2000) que les cannabinoïdes, et en particulier le Δ^9-THC, peuvent être suppresseurs de l'immunité antitumorale, et en conséquence favoriser l'accélération de croissance de deux types de tumeurs de poumon murine implantées dans des modèles syngéniques.

Un groupe d'auteurs a montré que l'anandamide n'induit pas d'apoptose dans des cellules humaines de cancer du sein MCF-7, EFM-19 et T-47D, mais plutôt un effet antiprolifératif par un arrêt du cycle cellulaire en G1/GS, à travers le récepteur CB1 (De Petrocellis et coll., 1998). À l'inverse, une autre équipe a montré que l'anandamide induit un effet apoptotique en activant le récepteur vanilloïde dans des cellules de neuroblastome CHP100 et de lymphome U937 ; la présence des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 semble être protectrices, puisque le traitement simultané avec des antagonistes cannabinoïdes (anandamide + SR141716 pour les cellules C6 glioma ou anandamide + SR144528 pour les cellules Daudi) augmente l'effet apoptotique de l'anandamide (Maccarrone et coll., 2000).

L'effet des cannabinoïdes sur la croissance ou la viabilité cellulaire est donc très contrasté. *In vitro*, on peut aussi bien observer un effet antitumoral que protumoral. *In vivo*, on ne peut retenir que deux études majeures, observant que le Δ^9-THC a un effet proapoptotique antitumoral direct sur les cellules tumorales du gliome (Galve-Roperh et coll., 2000) et que, à l'opposé, il peut favoriser la croissance tumorale, surtout des tumeurs n'exprimant pas de récepteur cannabinoïde, en raison de son effet suppresseur de la réponse immunitaire antitumorale (Zhu et coll., 2000).

Embryogenèse

Les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés chez l'embryon aux stades pré- et postimplantatoires ainsi que dans le placenta (Wang et coll., 1999 ; Berrendero et coll., 1999 ; Paria et coll., 1999 ; Kenney et coll., 1999). Au niveau de l'utérus, seul l'ARN messager du récepteur CB1 a été identifié (Das et coll., 1995 ; Paria et coll., 1995). Quant au système nerveux central, l'expression du récepteur CB1 a été détectée à partir du 14e jour de développement. Les premières régions exprimant le récepteur CB1 sont le cortex, le tronc cérébral et le mésencéphale, puis viennent l'hippocampe, le cervelet et les ganglions de la base. Au stade embryonnaire, les neurones ou les neuroblastes expriment le récepteur CB1, et les cellules gliales (principalement les astrocytes) exprimeraient le récepteur spécifique de l'anandamide CBX.

Concernant les cannabinoïdes endogènes, l'embryon contient aux stades précoces les niveaux les plus élevés d'anandamide mesurés dans des tissus de mammifères (pour revue voir Paria et Dey, 2000). Dans la paroi utérine, les taux d'anandamide sont inversement proportionnels à la réceptivité utérine pour l'implantation de l'embryon (Paria et coll., 1995 ; Schmid et coll., 1997 ; Paria et coll., 1998 ; Berrendero et coll., 1998 ; Berrendero et coll., 1999) : les taux les plus bas ont été mesurés au niveau des zones d'implantation, et les plus hauts au niveau des zones d'interimplantation. Il existe trois phases spatio-temporelles concernant l'implantation de l'embryon : préréceptive (taux d'anandamide très élevés), réceptive (taux bas) et non réceptive ou réfractaire (taux très élevés). Il apparaît donc que les endocannabinoïdes 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.

Au niveau placentaire, l'activation des récepteurs CB1 et CB2 inhibe le transporteur de la sérotonine par l'intermédiaire d'une baisse du calcium intracellulaire (Paria et coll., 1999 ; Kenney et coll., 1999). Le placenta pourrait donc constituer une cible directe pour les cannabinoïdes, même si

l'impact d'une inhibition de la clairance de la sérotonine au niveau du placenta reste à déterminer. Au niveau de l'œuf et de l'embryon, les cannabinoïdes ont des effets très variés, voire paradoxaux.

Au stade deux cellules, une exposition de l'œuf aux cannabinoïdes exogènes ou à l'anandamide (même à de faibles doses : 7 nM) perturbe le développement du blastocyte. Cela entraîne une inhibition de la cavitation du blastocyte et de la prolifération du trophoblaste. Ces effets sont médiés par le récepteur CB1 (Paria et coll., 1995 ; Yang et coll., 1996 ; Schmid et coll., 1997). Au stade blastocyte, une exposition à des doses, même faibles, d'agonistes cannabinoïdes favorise la différenciation et la croissance du trophoblaste, ce qui se traduit par une augmentation d'expression de la fibronectine. Là encore, cet effet est médié par le récepteur CB1. Il existe donc un effet « paradoxal » des cannabinoïdes sur deux stades de développement de l'embryon. Des doses très fortes d'agonistes cannabinoïdes provoquent un effet contraire, c'est-à-dire une inhibition de la différenciation du trophoblaste (Paria et coll., 1995 ; Yang et coll., 1996).

Au stade d'implantation de l'embryon, de très fortes doses de Δ^9-THC peuvent compromettre cette étape. Cependant, pour des doses d'agonistes cannabinoïdes « physiologiques », la paroi utérine et l'embryon possèdent des systèmes de neutralisation du Δ^9-THC, grâce à une activité cytochrome P450 importante. Celui-ci est classiquement impliqué dans des processus de détoxification, en permettant la transformation du (-)Δ^9-THC en (+)Δ^9-THC, qui est l'énantiomère inactif. Ainsi, lorsque le cytochrome P450 est inhibé pharmacologiquement, une accumulation de (-)Δ^9-THC est observée au niveau des tissus de l'embryon après exposition au Δ^9-THC (Paria et coll., 1998).

Une exposition périnatale au Δ^9-THC, même à de fortes doses, n'induit pas de changements significatifs dans la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs au niveau du cerveau adulte de la souris, ni dans les niveaux d'expression de l'ARNm du récepteur CB1 (Garcia-Gil et coll., 1999).

Enfin, on ne retrouve globalement pas d'effet tératogène après exposition de l'embryon à des doses de Δ^9-THC même massives (500-600 mg/kg chez la souris, 12-50 mg/kg chez le rat). Des saignements vaginaux peuvent en revanche être observés, probablement dus à une perturbation des implantations (Borgen et coll., 1973 ; Fried et Nieman, 1973 ; Banerjee et coll., 1975 ; Fried, 1976 ; Bloch et coll., 1986).

Immunomodulation et inflammation

La plupart des études chez l'animal ou sur culture cellulaire montrent que le Δ^9-THC exerce un effet immunosuppresseur : inhibition de la fonction des macrophages des lymphocytes, de la résistance aux agents infectieux et de la production de cytokines (Cabral et Dove Pettit, 1998 ; Klein et coll., 1998).

Cependant, dans la majorité de ces études, la dose de Δ^9-THC utilisée est 10 fois plus élevée que la concentration maximale de Δ^9-THC retrouvée dans le plasma de fumeur de cannabis, et 1 000 plus importante que l'affinité du Δ^9-THC pour les récepteurs cannabinoïdes.

Depuis, des antagonistes sélectifs de CB1 et de CB2 (SR141716 et SR144528) ont été élaborés (Rinaldi-Carmona et coll., 1994, 1998), des souris transgéniques dans lesquelles a été inactivé le gène de CB1 ($CB1^{-/-}$KO, Jarai et coll., 1999) ou de CB2 ($CB2^{-/-}$KO) (Buckley et coll., 2000) ont été obtenues, et plus récemment un agoniste CB2 sélectif (HU-308) a été synthétisé (Hanus et coll., 1999). Ces différents outils ont été utilisés afin de mieux définir l'activité spécifique des cannabinoïdes dans la réponse immunitaire.

Les cannabinoïdes, Δ^9-THC ou autres ligands, peuvent agir comme suppresseurs ou stimulants de la réponse immune en fonction du type de l'agent infectieux et du type de cellule immunitaire activé. Par exemple, sur culture cellulaire, les cannabinoïdes activent les lymphocyte B (Derocq et coll., 1995), induisent l'expression de gènes impliqués dans le programme de différenciation cellulaire dans les cellules promyélocytaires (Derocq et coll., 2000) et activent la production de cytokines proinflammatoires telles que les interleukines 8 et 6, le TNFα (*tumor necrosis factor* α) et la MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) à travers l'activation des voies de signalisation MAPK et NFkB (Derocq et coll., 2000).

À l'inverse, les cannabinoïdes inhibent l'activité du macrophage (Buckley et coll., 2000 ; Sacerdote et coll., 2000) et la migration des cellules *natural killer* (Massi et coll., 2000). Ces effets sont dus en partie au récepteur CB2, donc indépendants de l'inhibition de la production de l'AMPc, puisque CB2 ne module pas ou seulement de façon médiocre l'AMPc dans les cellules immunes.

In vivo, dans certains modèles animaux, le Δ^9-THC a un effet suppresseur de la réponse immunitaire antitumorale (Zhu et coll., 2000) et de la résistance aux infections bactériennes (Smith et coll., 2000). Dans ces modèles, le Δ^9-THC inhibe l'expression de cytokines telles que l'interféron γ et l'interleukine 12, et augmente la production de cytokines suppressives comme l'interleukine 10 et le TNFβ (*tumor necrosis factor* β). La réponse antitumorale serait liée à CB2, alors que, dans la réponse anti-infectieuse, on trouve une composante CB2 mais aussi CB1 dont l'origine pourrait être le système nerveux central.

Le Δ^9-THC joue donc un rôle immunomodulateur, supresseur ou stimulant de la réponse immune et inflammatoire selon les types d'agents infectieux et de cellules immunitaire considérés. L'hypothèse de l'implication des récepteurs cannabinoïdes dans le contrôle de la réponse immunitaire se trouve renforcée par le fait que l'expression de ces récepteurs peut être modulée au cours de la différenciation des lymphocytes (Carayon et coll., 1998) ; par ailleurs, les ligands cannabinoïdes endogènes (anandamide et 2-AG) sont produits et

dégradés localement au niveau des cellules lymphocytaires (Bisogno et coll., 1997 ; Di Marzo et coll., 1999).

Dilatation et constriction bronchiques

Le Δ^9-THC a été testé pour ses propriétés bronchodilatatrices chez des sujets asthmatiques (Tashkin et coll., 1975, 1977 ; Abboud et coll., 1976). Les résultats de ces études ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité pour atténuer les bronchospasmes : le Δ^9-THC avait dans certains cas un effet inhibiteur, et dans d'autres induisait l'effet inverse, une bronchoconstriction aggravant l'état des patients asthmatiques.

Une étude récente publiée par le groupe de Piomelli montre clairement que l'anandamide, à travers le récepteur CB1, induit des effets opposés sur la dilatation des voies aériennes chez le rongeur (Calignano et coll., 2000). L'activation de CB1 inhibe les bronchospasmes stimulés par des produits irritants tels que la capsaïcine, qui agit à travers le récepteur vanilloïde. Cet effet est réversé par le SR141716, mais pas par le SR144528. À l'inverse, la désinnervation des bronches par section du nerf vague ou à l'aide d'atropine (bloqueur cholinergique) entraîne une suppression du tonus constricteur basal exercé par le nerf vague. Dans ce cas, l'activation de CB1 induit une bronchoconstriction qui est bloquée par le SR141716, mais pas par le SR144528. Le fait d'avoir supprimé un tonus basal constricteur exercé par la terminaison nerveuse a permis de révéler l'effet direct du CB1 sur les muscles bronchiques, qui est constricteur et non dilatateur. Cependant, cette étude a pu mettre en évidence la biosynthèse locale d'anandamine, mais pas l'expression de CB1 au niveau des muscles bronchiques.

L'ensemble de ces résultats obtenus chez le rongeur peut être corrélé aux observations obtenues chez l'homme. Le Δ^9-THC exogène, ou l'anandamide produit localement, induisent un effet dépendant de l'état de contractilité du muscle bronchique : dans le cas où le muscle est déjà contracté, les ligands cannabinoïdes provoquent une inhibition de cette contraction et donc une dilatation, alors qu'ils induiraient une constriction dans le cas où le muscle est relaxé, se traduisant par une augmentation des bronchospasmes chez certains sujets asthmatiques.

Vasodilatation

Les effets cardiovasculaires des cannabinoïdes sont décrits depuis 1979 (Siqueira et coll., 1979). Le Δ^9-THC comme l'anandamide induisent un effet hypotenseur et une bradycardie chez le rongeur, alors qu'ils provoquent une tachycardie chez l'homme. Cet effet hypotenseur caractéristique du Δ^9-THC

est composé de trois phases : une baisse rapide de la pression artérielle, suivie d'un effet hypertenseur et d'une hypotension plus lente accompagnée d'une bradycardie (Varga et coll., 1995). L'hypotension et la bradycardie sont liées à l'inhibition du nerf vagal (l'axe sympathique) et en particulier à la libération de neurotransmetteurs (norépinéphrine) par les terminaisons des neurones périphériques. En utilisant le SR141716A, il a été montré que, à l'exception de l'hypertension transitoire dans la phase intermédiaire, ces effets sont médiés par le récepteur CB1. L'implication de ce récepteur a par la suite été confirmée par des études effectuées sur les souris transgéniques n'exprimant pas CB1 : le traitement par les ligands cannabinoïdes ne provoque ni hypotension ni bradycardie, mais l'induction de l'effet hypertenseur est maintenue (Jarai et coll., 1999).

Il a par ailleurs été suggéré que, en plus de leur action indirecte par inhibition du nerf vagal, les cannabinoïdes pourraient avoir un effet vasodilatateur direct. En effet, l'agoniste cannabinoïde HU-210 inhibe l'effet hypertenseur de la vasopressine (Vidrio et coll., 1996), et les agonistes cannabinoïdes diminuent la pression artérielle avec une amplitude plus importante que celle obtenue après section du nerf vagal (Lake et coll., 1997). Cet effet hypotenseur direct pourrait être médié par CB1 qui est exprimé par les cellules endothéliales vasculaires (Sugiura et coll., 1998) et fonctionnel : modulation de la production de l'AMPc induite par la forskoline (Holland et coll., 1999), activation de la MAPK (Liu et coll., 2000), induction de flux calcique et production de NO (Deutsch et coll., 1997).

Des travaux récents montrent que l'anandamide induit une hypotension de l'artère mésentérique à travers un récepteur différent de CB1, CB2 ou VR1. Cet effet hypotenseur au niveau de l'endothélium vasculaire est spécifique à l'anandamide, et peut être bloqué par le SR141716 y compris chez des souris transgéniques n'exprimant ni CB1 ni CB2 (Jarai et coll., 1999). L'existence de ce nouveau type de récepteur est renforcée par le fait que abn-cbd (un ligand dérivé du cannabidiol qui ne reconnaît pas CB1) est également capable d'induire un effet hypotenseur bloqué par le SR141716 dans ces souris *knock out* pour les récepteurs CB1 et CB2.

Système visuel

Le récepteur CB1 est exprimé au niveau du système visuel ; en revanche, il n'y a pas d'expression détectable du récepteur CB2. Les récepteurs CB1 sont exprimés au niveau de la rétine (cellules en bâtonnet, cellules amacrines, cellules horizontales) et de l'œil antérieur (cornée, iris, corps cilié) (Buckley et coll., 1998 ; Porcella et coll., 1998 ; Yazulla et coll., 1999 ; Straiker et coll., 1999a et b).

Concernant les endocannabinoïdes, une synthèse massive d'anandamide et de 2-arachidonoylglycérol a été mesurée au niveau de la rétine. Paradoxalement,

si le récepteur CB2 n'a pas été détecté au niveau de la rétine, un composé endogène pouvant se lier au récepteur CB2, la palmityléthanolamide, a été mesuré dans la rétine. La synthèse d'anandamide est deux fois plus forte dans la rétine que dans le reste du cerveau (Matsuda et coll., 1997 ; Straiker et coll., 1999a ; Bisogno et coll., 1999). Cependant, suivant les préparations et les espèces étudiées, les taux d'anandamide détectés peuvent varier considérablement.

Les effets des cannabinoïdes au niveau du système visuel sont extrêmement variés. Cependant, la grande majorité des travaux de recherche concerne les effets des cannabinoïdes dans le cadre du traitement des glaucomes. Les cannabinoïdes exogènes et endogènes entraînent une diminution de la pression intra-oculaire (PIO) ; or l'augmentation de la PIO constitue un facteur aggravant dans la survenue des glaucomes. Les effets des cannabinoïdes sur la PIO ont été étudiés dès le début des années soixante-dix, puis confirmés par la suite sur différents modèles animaux ou humains (Hepler et Franck, 1971 ; Flom et coll., 1975 ; Purnell et Gregg, 1975 ; Green, 1984 ; Colasanti, 1986 ; Hodges et coll., 1997 ; Pate et coll., 1998 ; Porcella et coll., 2001). L'action des cannabinoïdes sur la diminution de la PIO est dose-dépendante et spécifique d'une action sur les récepteurs CB1, puisqu'elle est inhibée par un traitement avec un antagoniste CB1 (Hodges et coll., 1997 ; Pate et coll., 1998). Cependant, les effets de l'anandamide sur la PIO ne sont pas altérés par un antagoniste CB1 ; ce qui suggère la participation d'un récepteur propre à l'anandamide (CBX), qui n'est toujours pas identifié. Le mécanisme d'action des cannabinoïdes sur la PIO reste hypothétique, mais pourrait impliquer une réduction de la formation d'humeur aqueuse et l'augmentation de la sortie de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure de l'œil.

Les cannabinoïdes exogènes entraînent une augmentation de la photosensibilité (Kiplinger et coll., 1971 ; Consroe et coll., 1997). Les cannabinoïdes exogènes et endogènes provoquent une inhibition des courants calciques sensibles au potentiel de type L au niveau des cellules bipolaires de la rétine (Straiker et coll., 1999a et b). Le Δ^9-THC entraîne un déficit direct dans le choix de la réponse lors de stimuli visuels très courts (< 100 ms). Cependant, il n'induit aucune distorsion pour la détection de stimuli visuels plus longs (> 100 ms). Enfin, il n'affecte pas la détection de changement de phase lumière-obscurité (Presburger et Robinson, 1999).

En conclusion, on observe que le Δ^9-THC agit sur différentes fonctions physiologiques chez le rongeur et chez l'homme. La plupart de ces effets, quand ils sont récepteur dépendants, sont médiés par CB1. CB2, en revanche, ne semble être impliqué que dans l'immunomodulation et l'effet proapoptotique du Δ^9-THC. L'existence d'un troisième récepteur cannabinoïde reste à confirmer pour expliquer les effets atypiques des cannabinoïdes endogènes sur le système vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOUD RT, SANDERS HD. Effect of oral administration of delta-tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects. *Chest* 1976, **70** : 480-485

BANERJEE BN, GALBREATH C, SOFIA RD. Teratologic evaluation of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol in rats. *Teratology* 1975, **11** : 99-101

BERRENDERO F, GARCIA-GIL L, HERNANDEZ ML, ROMERO J, CEBEIRA M et coll. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 1998, **125** : 3179-3188

BERRENDERO F, SEPE N, RAMOS JA, DI MARZO V, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse* 1999, **33** : 181-91

BISOGNO T, MAURELLI S, MELCK D, DE PETROCELLIS L, DI MARZO V. Biosynthesis, uptake, and degradation of anandamide and palmitoylethanolamide in leukocytes. *J Biol Chem* 1997, **272** : 3315-3323

BISOGNO T, DELTON-VANDENBROUCKE I, MILONE A, LAGARDE M, DI MARZO V. Biosynthesis and inactivation of N-arachidonoylethanolamine (anandamide) and N-docosahexaenoylethanolamine in bovine retina. *Arch Biochem Biophys* 1999, **370** : 300-307

BLOCH E, FISHMAN RH, MORRILL GA, FUJIMOTO GI. The effect of intragastric administration of delta 9-tetrahydrocannabinol on the growth and development of fetal mice of the A/J strain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **82** : 378-382

BORGEN LA, DAVIS WM, PACE HB. Effects of prenatal THC on the development of rat offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 1973, **1** : 203-206

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

BUCKLEY NE, MCCOY KL, MEZEY E, BONNER T, ZIMMER A et coll. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol* 2000, **396** : 141-149

CABRAL GA, DOVE PETTIT DA. Drugs and immunity : cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease. *J Neuroimmunol* 1998, **83** : 116-123

CALIGNANO A, KATONA I, DESARNAUD F, GIUFFRIDA A, LA RANA G et coll. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000, **408** : 96-101

CARAYON P, MARCHAND J, DUSSOSSOY D, DEROCQ JM, JBILO O et coll. Modulation and functional involvement of CB2 peripheral cannabinoid receptors during B-cell differentiation. *Blood* 1998, **92** : 3605-3615

COLASANTI BK. Ocular hypotensive effect of marihuana cannabinoids : correlate of central action or separate phenomenon ? *J Ocul Pharmacol* 1986, **2** : 295-304

CONSROE P, MUSTY R, REIN J, TILLERY W, PERTWEE RG. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997, **38** : 44-48

DAS SK, PARIA BC, CHAKRABORTY I, DEY SK. Cannabinoid ligand-receptor signaling in the mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 4332-4336

DE PETROCELLIS L, MELCK D, PALMISANO A, BISOGNO T, LAEZZA C et coll. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 8375-8380

DEROCQ JM, SEGUI M, MARCHAND J, LE FUR G, CASELLAS P. Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations. *FEBS Lett* 1995, **369** : 177-182

DEROCQ JM, JBILO O, BOUABOULA M, SEGUI M, CLERE C, CASELLAS P. Genomic and functional changes induced by the activation of the peripheral cannabinoid receptor CB2 in the promyelocytic cells HL-60. Possible involvement of the CB2 receptor in cell differentiation. *J Biol Chem* 2000, **275** : 15621-15628

DEUTSCH DG, GOLIGORSKY MS, SCHMID PC, KREBSBACH RJ, SCHMID HH et coll. Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *J Clin Invest* 1997, **100** : 1538-1546

DI MARZO V, BISOGNO T, DE PETROCELLIS L, MELCK D, ORLANDO P et coll. Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages. *Eur J Biochem* 1999, **264** : 258-267

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK et coll. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice : evidence for non-CB1, non-CB2 receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000, **75** : 2434-2443

DI MARZO V, MELCK D, DE PETROCELLIS L, BISOGNO T. Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000, **61** : 43-61

FELDER CC, BRILEY EM, AXELROD J, SIMPSON JT, MACKIE K, DEVANE WA. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 7656-7660

FELDER CC, NIELSEN A, BRILEY EM, PALKOVITS M, PRILLER J et coll. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett* 1996, **393** : 231-235

FLOM MC, ADAMS AJ, JONES RT. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes : drug action or epiphenomenon ? *Invest Ophthalmol* 1975, **14** : 52-55

FRIED PA. Short and long-term effects of pre-natal cannabis inhalation upon rat offspring. *Psychopharmacology* 1976, **50** : 285-291

FRIED PA, NIEMAN GW. Inhalation of cannabis smoke in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1973, **1** : 371-378

GALVE-ROPERH I, SANCHEZ C, CORTES ML, DEL PULGAR TG, IZQUIERDO M, GUZMAN M. Anti-tumoral action of cannabinoids : involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000, **6** : 313-319

GARCIA-GIL L, ROMERO J, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several brain regions of adult male and female rats perinatally exposed to delta9-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend* 1999, **55** : 127-136

GREEN K. Marihuana effects on intraocular pressure. *In* : Glaucoma : Applied pharmacology in medical treatment. DRANCE S, NEUFELD A eds., 1984 : 507-526

HAMPSON RE, EVANS GJ, MU J, ZHUANG SY, KING VC et coll. Role of cyclic AMP dependent protein kinase in cannabinoid receptor modulation of potassium A-current in cultured rat hippocampal neurons. *Life Sci* 1995, **56** : 2081-2088

HANUS L, BREUER A, TCHILIBON S, SHILOAH S, GOLDENBERG D et coll. HU-308 : a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 14228-14233

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

HEPLER RS, FRANCK IR. Marihuana smoking and intraocular pressure. *J Am Med Assoc* 1971, **217** : 1392

HODGES LC, REGGIO PH, GREEN K. Evidence against cannabinoid receptor involvement in intraocular pressure effects of cannabinoids in rabbits. *Ophthalmic Res* 1997, **29** : 1-5

HOLLAND M, JOHN CHALLISS RA, STANDEN NB, BOYLE JP. Cannabinoid CB1 receptors fail to cause relaxation, but couple via Gi/Go to the inhibition of adenylyl cyclase in carotid artery smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999, **128** : 597-604

JARAI Z, WAGNER JA, VARGA K, LAKE KD, COMPTON DR et coll. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 14136-14141

KENNEY SP, KEKUDA R, PRASAD PD, LEIBACH FH, DEVOE LD, GANAPATHY V. Cannabinoid receptors and their role in the regulation of the serotonin transporter in human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1999, **181** : 491-497

KIPLINGER GF, MANNO JE, RODDA BE, FORNEY RB. Dose-response analysis of the effects of tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971, **12** : 650-657

KLEIN TW, NEWTON C, FRIEDMAN H. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998, **19** : 373-381

LAKE KD, COMPTON DR, VARGA K, MARTIN BR, KUNOS G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 1030-1037

LIU J, GAO B, MIRSHAHI F, SANYAL AJ, KHANOLKAR AD et coll. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* 2000, **346** : 835-840

MACCARRONE M, LORENZON T, BARI M, MELINO G, FINAZZI-AGRO A. Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors. Evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *J Biol Chem* 2000, **275** : 31938-31945

MACKIE K, DEVANE WA, HILLE B. Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 498-503

MASSI P, FUZIO D, VIGANO D, SACERDOTE P, PAROLARO D. Relative involvement of cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors in the Delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced inhibition of natural killer activity. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 343-347

MATSUDA S, KANEMITSU N, NAKAMURA A, MIMURA Y, UEDA N et coll. Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues. *Exp Eye Res* 1997, **64** : 707-711

PARIA BC, DAS SK, DEY SK. The preimplantation mouse embryo is a target for cannabinoid ligand-receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 9460-9464

PARIA BC, DEUTSCH DD, DEY SK. The uterus is a potential site of anandamide synthesis and hydrolysis : differential profiles of anandamide synthase and hydrolase activities in the mouse uterus during the periimplatation period. *Mol Reprod Dev* 1996, **45** : 183-192

PARIA BC, MA W, ANDRENYAK DM, SCHMID PC, SCHMID HH et coll. Effects of cannabinoids on preimplantation mouse embryo development and implantation are mediated by brain-type cannabinoid receptors. *Biol Reprod* 1998, **58** : 1490-1495

PARIA BC, ZHAO X, WANG J, DAS SK, DEY SK. Fatty-acid amide hydrolase is expressed in the mouse uterus and embryo during the periimplantation period. *Biol Reprod* 1999, **60** : 1151-1157

PARIA BC, DEY SK. Ligand-receptor signaling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. *Chem Phys Lipids* 2000, **108** : 211-220

PATE DW, JARVINEN K, URTTI A, MAHADEVAN V, JARVINEN T. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci* 1998, **63** : 2181-2188

PORCELLA A, CASELLAS P, GESSA GL, PANI L. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body : implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **58** : 240-245

PORCELLA A, MAXIA C, GESSA GL, PANI L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neuroscience* 2001, **13** : 409-412

PRESBURGER G, ROBINSON JK. Spatial signal detection in rats is differentially disrupted by delta-9-tetrahydrocannabinol, scopolamine, and MK-801. *Behav Brain Res* 1999, **99** : 27-34

PURNELL WD, GREGG JM. Delta-tetrahydrocannabinol, euphoria and intraocular pressure in man. *Ann Ophthalmol* 1975, **7** : 921-923

RINALDI-CARMONA M, BARTH F, HEAULME M, SHIRE D, CALANDRA B et coll. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994, **350** : 240-244

RINALDI-CARMONA M, BARTH F, MILLAN J, DEROCQ JM, CASELLAS P et coll. SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 644-650

RUIZ L, MIGUEL A, DIAZ-LAVIADA I. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells via a receptor-independent mechanism. *FEBS Lett* 1999, **458** : 400-404

SACERDOTE P, MASSI P, PANERAI AE, PAROLARO D. In vivo and in vitro treatment with the synthetic cannabinoid CP55, 940 decreases the in vitro migration of macrophages in the rat : involvement of both CB1 and CB2 receptors. *J Neuroimmunol* 2000, **109** : 155-163

SANCHEZ C, GALVE-ROPERH I, CANOVA C, BRACHET P, GUZMAN M. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett* 1998, **436** : 6-10

SCHMID PC, PARIA BC, KREBSBACH RJ, SCHMID HHO, DEY SK. Changes in anandamide levels in mouse uterus are associated wih uterine receptivity for embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 4188-4192

SIQUEIRA SW, LAPA AJ, RIBEIRO DO VALLE J. The triple effect induced by delta 9-tetrahydrocannabinol on the rat blood pressure. *Eur J Pharmacol* 1979, **58** : 351-357

SMITH SR, TERMINELLI C, DENHARDT G. Effects of cannabinoid receptor agonist and antagonist ligands on production of inflammatory cytokines and anti-inflammatory interleukin-10 in endotoxemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **293** : 136-150

STRAIKER A, STELLA N, PIOMELLI D, MACKIE K, KARTEN HJ, MAGUIRE G. Cannabinoid CB1 receptors and ligands in vertebrate retina : localization and function of an endogenous signaling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999a, **96** : 14565-14570

STRAIKER AJ, MAGUIRE G, MACKIE K, LINDSEY J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999b, **40** : 2442-2448

SUGIURA T, KODAKA T, NAKANE S, KISHIMOTO S, KONDO S, WAKU K. Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB1 receptor mRNA in human vascular cells : is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator ? *Biochem Biophys Res Commun* 1998, **243** : 838-843

TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, LEE YE, HARPER CE. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975, **112** : 377-386

TASHKIN DP, REISS S, SHAPIRO BJ, CALVARESE B, OLSEN JL, LODGE JW. Bronchial effects of aerosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1977, **115** : 57-65

VARGA K, LAKE K, MARTIN BR, KUNOS G. Novel antagonist implicates the CB1 cannabinoid receptor in the hypotensive action of anandamide. *Eur J Pharmacol* 1995, **278** : 279-283

VIDRIO H, SANCHEZ-SALVATORI MA, MEDINA M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, **28** : 332-336

WANG J, PARIA BC, DEY SK, ARMANT DR. Stage-specific excitation of cannabinoid receptor exhibits differential effects on mouse embryonic development. *Biol Reprod* 1999, **60** : 839-844

YANG ZM, PARIA BC, DEY SK. Activation of brain-type cannabinoid receptors interferes with preimplantation mouse embryo development. *Biol Reprod* 1996, **55** : 756-761

YAZULLA S, STUDHOLME KM, MCINTOSH HH, DEUTSCH DG. Immunocytochemical localization of cannabinoid CB1 receptor and fatty acid amide hydrolase in rat retina. *J Comp Neurol* 1999, **415** : 80-90

ZHU W, FRIEDMAN H, KLEIN TW. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes : involvement of Bcl-2 and caspase-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 1103-1109

ZHU LX, SHARMA S, STOLINA M, GARDNER B, ROTH MD et coll. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol* 2000, **165** : 373-380

ZYGMUNT PM, PETERSSON J, ANDERSSON DA, CHUANG H, SORGARD M et coll. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999, **400** : 452-457

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 2000[1], 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 ESCAPAD[2], 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 ESPAD[3] (*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.
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.

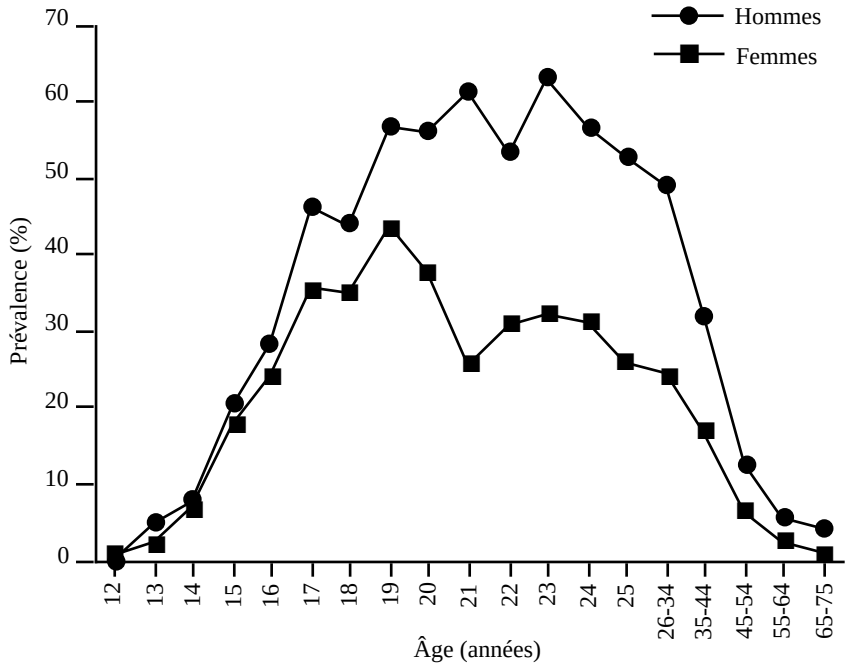

Figure 1 : Prévalence-vie (%) de la consommation de cannabis en population générale, selon l'âge et le sexe (données du Baromètre santé CFES, 2000)

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

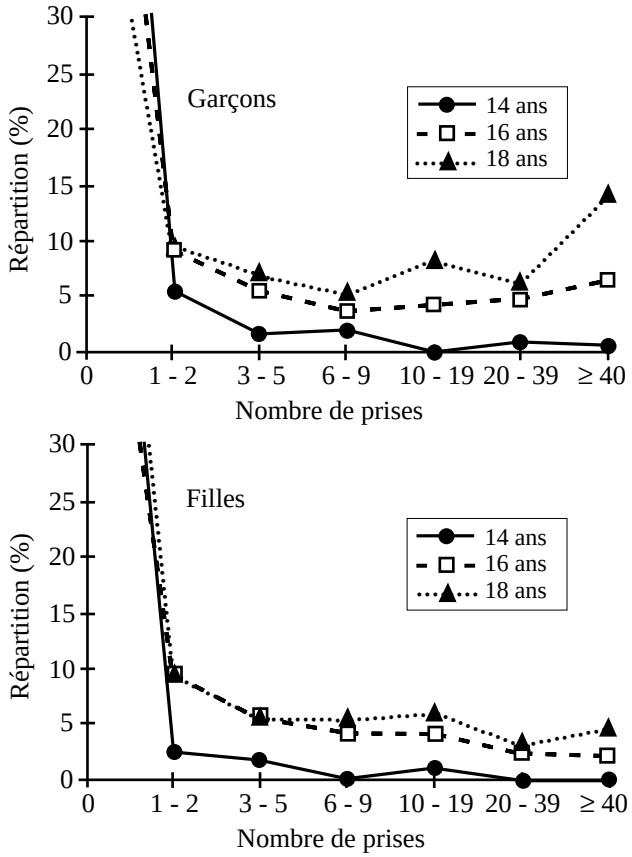

Figure 2 : Répartition (%) des élèves selon le nombre de prises de cannabis au cours des douze derniers mois, selon le sexe et l'âge (données de l'enquête ESPAD, d'après Choquet et coll., 2001)

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 corréler 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 à 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'angoisse, 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'apparition[1] et durée de détection[2] 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.

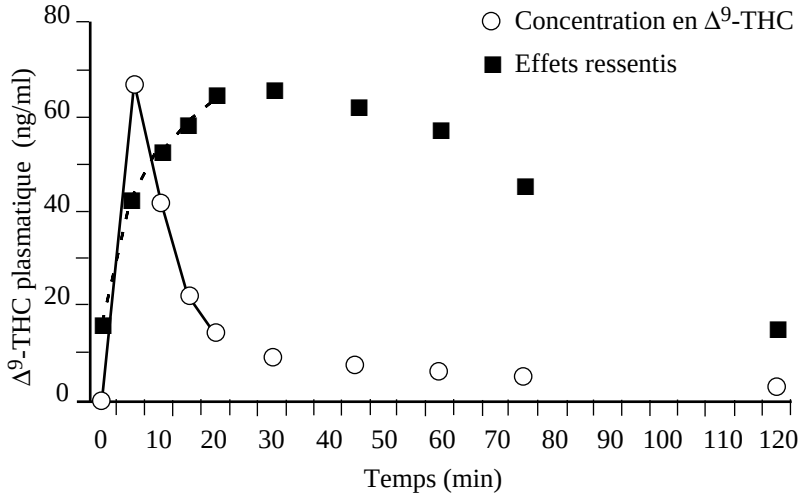

Figure 3 : Concentrations en Δ^9-THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'une cigarette contenant 9 mg de Δ^9-THC (d'après Harder et coll., 1997)

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

détectable 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 médicolégal (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 polytoxicomanes 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 folliculostimulante), 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 cancérogène 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 cancérogènes 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 cancérogènes (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 30e 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 medulla 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 certain auteurs à environ 40 µg/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 gastrointestinale, 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	**Mesure directe** Autoadministration : administration ou non du produit par l'animal lui-même
	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

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

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 µg/kg pour chaque injection chez le singe, moins de 5 µg/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

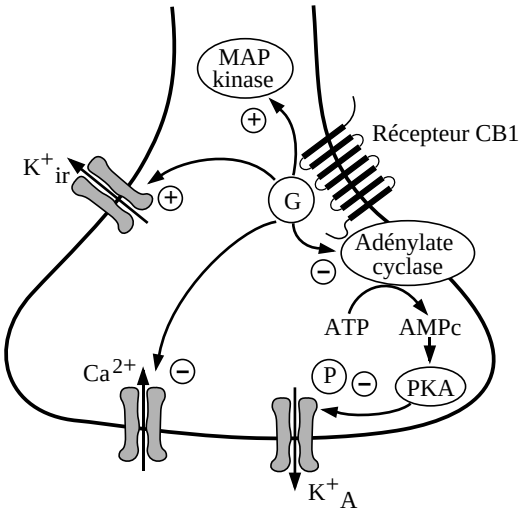

Figure 4 : Signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes (d'après Ameri, 1999)
La baisse de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire s'accompagne d'une diminution de la libération de neurotransmetteurs ; parallèlement, l'augmentation de la concentration en K^+ intracellulaire s'accompagne 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 périaqueducale 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 légère 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 périaqueducale 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 : préréceptive (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 immune 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 puiqu'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.

Informer 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 polydépendants.

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 C*annabis 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 cancérogène 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 cancérogènes, 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 ENDOCANNABINOÏDE

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 modulants 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.

Communications

Consommation de cannabis chez les adolescents scolarisés en France

Depuis 1971, l'Inserm se consacre à l'épidémiologie de la consommation de produits psychoactifs chez les adolescents et plus largement, depuis 1988, à l'étude de la santé des adolescents, en particulier des scolarisés (Davidson et coll., 1974 ; Davidson et Choquet, 1980 ; Choquet et coll., 1988, 1992 ; Choquet et Ledoux, 1994). Avant 1990, les enquêtes concernaient des échantillons départementaux ou académiques ; depuis, deux enquêtes nationales ont été menées en 1993 et en 1999, dans le cadre de l'*European school survey project on alcohol and other drugs* (ESPAD) (Anonyme, 1995 ; Choquet et coll., 2000). Ce sont ces deux enquêtes, effectuées sur de larges échantillons de jeunes scolarisés dans le second degré (autour de 12 000 à chaque enquête), qui font l'objet de cette communication. D'autres enquêtes nationales ont été effectuées, auprès de jeunes en désinsertion scolaire (Choquet et Iksil, 1994), interrogés par téléphone dans le cadre des Baromètres santé du Comité français d'éducation pour la santé en 1994 et en 2000 (Anonyme, 2000), ou interrogés à l'occasion de la journée de préparation à la défense (enquête ESCAPAD de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies) (Beck et coll., 2000).

La question portant sur la consommation de substances psychoactives illicites n'est pas sans poser de problème. En 1971, les autorités éducatives et sanitaires ont opposé leur veto à l'inclusion d'une question sur l'usage de substances psychoactives illicites, jugée incitative. En 1978 et 1984, seule une question générale concernant l'ensemble des substances psychoactives illicites a reçu l'approbation des mêmes autorités. En 1988, l'autorisation a été obtenue de poser des questions précises (produit par produit) de façon expérimentale, dans le cadre d'une enquête internationale pilotée par le Conseil de l'Europe (Groupe Pompidou) et pour une enquête dans une zone limitée. La fréquence de la consommation (durant la vie, la dernière année et le dernier mois) et l'âge du début ont alors été explorés. Plusieurs précautions ont été prises pour garantir la fiabilité des réponses, tant au niveau du questionnaire (formulation simple des questions, consigne de ne pas répondre si on ne désire pas dire la vérité), du mode de passation (passation collective, par classe, en la seule présence d'un professionnel de santé, anonymat avec questionnaire scellé et déposé dans une urne) qu'au niveau de l'organisation de l'enquête (dans un même établissement, la période de passation n'excédant pas deux jours pour

éviter un phénomène de « contamination »). Depuis les années quatre-vingt-dix, les questions sur les produits sont bien acceptées et reprises dans la majorité des enquêtes épidémiologiques auprès des adolescents.

Expérimentation de cannabis

L'expérimentation du cannabis est devenue très banale en l'espace de dix ans. Parmi les 14-15 ans, la proportion est passée de 1 % en 1988 à 16 % en 1999, et de 14 % à 52 % chez les 18-19 ans. Si l'on compare les deux enquêtes nationales réalisées en 1993 et 1999 dans le cadre d'ESPAD, on constate que la prévalence de l'expérimentation a plus que doublé en l'espace de cinq ans, pour les 14-15 ans et les 18-19 ans, chez les filles comme chez les garçons.

L'expérimentation chez les garçons est globalement supérieure à celle enregistrée chez les filles. Cette différence garçons/filles est restée stable au cours des dix dernières années (tableau I). Une banalisation du cannabis est donc retrouvée quel que soit le sexe, même si les filles sont globalement moins concernées que les garçons.

Tableau I : Consommation de cannabis au moins une fois durant la vie, selon le sexe et l'âge

	Prévalence-vie de consommation (%)		
	1988[1] Enquête départementale, Haute-Marne, 3 287 sujets	1993[2] Enquête nationale, 8 académies, 12 391 sujets	1999[3] Enquête nationale, ESPAD, 11 870 sujets
Garçons			
14-15 ans	< 1	8	20
16-17 ans	6	20	42
18-19 ans	15	37	59
Filles			
14-15 ans	2	6	13
16-17 ans	10	16	34
18-19 ans	12	19	45
Sex ratio (Rapport garçons/filles)			
14-15 ans	-	1,3	1,5
16-17 ans	0,6	1,3	1,2
18-19 ans	1,3	1,9	1,3

[1] : d'après Choquet et Ledoux, 1988 ; [2] : d'après Choquet et Ledoux, 1994 ; [3] : d'après Choquet et coll.,2000

Les rapports « consommation 12 derniers mois/consommation vie » (proportion des jeunes expérimentateurs ayant consommé du cannabis durant l'année) et « consommation 30 derniers jours/consommation vie » (proportion

des jeunes expérimentateurs ayant consommé du cannabis durant les 30 derniers jours) sont deux autres indicateurs intéressants de la banalisation du cannabis. Entre 1988 et 1999, le premier indicateur (tableau II) a augmenté.

Tableau II : Rapport « consommation de cannabis durant les douze derniers mois/consommation de cannabis durant la vie » selon le sexe

	Rapport		
	1988[1] Enquête départementale, Haute-Marne, 3 287 sujets	1993[2] Enquête nationale, académies, 12 391 sujets	1999[3] Enquête nationale, ESPAD, 11 870 sujets
Garçons	0,70	0,80	0,82
Filles	0,63	0,80	0,80

[1] : d'après Choquet et Ledoux, 1988 ; [2] : d'après Choquet et Ledoux, 1994 ; [3] : d'après Choquet et coll.,2000

Avec l'âge, le second indicateur (tableau III) s'accroît sensiblement. Ainsi, dans le temps et avec l'âge, la banalisation du cannabis se confirme.

Tableau III : Rapport « consommation de cannabis durant les trente derniers jours/consommation de cannabis durant la vie » selon le sexe et l'âge (d'après Choquet et coll., 2000)

	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
Garçons	0,44	0,54	0,66	0,67	0,71
Filles	0,50	0,54	0,60	0,60	0,53

Niveaux de consommation

Les enquêtes auprès des jeunes scolarisés dans le second degré explorent également, au-delà de l'expérimentation, les consommations récentes ou répétées.

Nombre de prises de cannabis durant les douze derniers mois

Sur l'ensemble des élèves, 70 % n'ont pas consommé du cannabis durant les douze derniers mois, 8 % en ont pris une ou deux fois, 5 % trois à cinq fois, 4 % entre six et neuf fois, 4 % entre dix et dix-neuf fois, 3 % entre vingt et trente-neuf fois et 6 % des élèves ont pris du cannabis au moins quarante fois.

L'écart entre garçons et filles est peu important, sauf pour la catégorie » quarante fois et plus par an » (figure 1). Ainsi, 74 % des filles *versus* 65 % des garçons n'ont pas consommé de cannabis au cours de l'année passée, 23 % *vs*

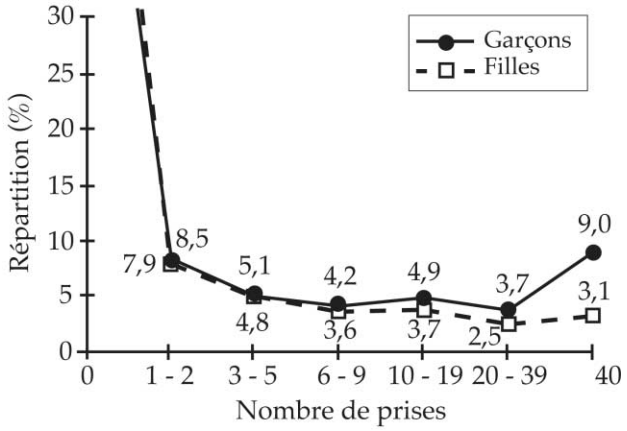

Figure 1 : Répartition (%) des élèves selon le nombre de prises de cannabis au cours des douze derniers mois, selon le sexe (d'après Choquet et coll., 2000)

26 % en ont pris moins de quarante fois et 3 % *vs* 9 % en ont au pris moins quarante fois.

Pour les deux sexes, la répartition des élèves selon leur nombre de prises se modifie entre 14 et 18 ans (figure 2). Pour les garçons, on passe d'une courbe de consommation décroissante à une courbe en U. En effet, à 14 ans, la majorité (89 %) des garçons n'a pas consommé de cannabis, alors qu'à 18 ans moins d'un sur deux (49 %) est dans ce cas (67 % à 16 ans). Le niveau de consommation « quarante fois et plus dans l'année » connaît une très forte croissance entre 14 et 18 ans. Pour les filles, la proportion de celles qui n'ont pas consommé du cannabis passe de 93 % à 14 ans à 85 % à 18 ans (72 % à 16 ans). La courbe des consommations ne fait pas apparaître un groupe spécifique de consommatrices de « quarante fois et plus dans l'année ».

Consommation régulière de cannabis au cours des trente derniers jours

Vingt-deux pour cent des élèves ont pris du cannabis durant les trente derniers jours et 7 % en ont pris au moins dix fois, seuil proposé ici comme « consommation régulière de cannabis ». Vingt-sept pour cent des garçons et 18 % des filles ont consommé du cannabis durant les trente derniers jours, respectivement 10 % et 4 % en ont pris dix fois et plus. L'écart entre les sexes est donc élevé quant à la consommation régulière.

La proportion d'élèves ayant consommé du cannabis dix fois et plus au cours des trente derniers jours augmente sensiblement avec l'âge (figure 3), en particulier chez les garçons. Les proportions passent ainsi, entre 14 et 19 ans, de 0,7 % à 18 % chez les garçons, et de 0,1 % à 8 % chez les filles.

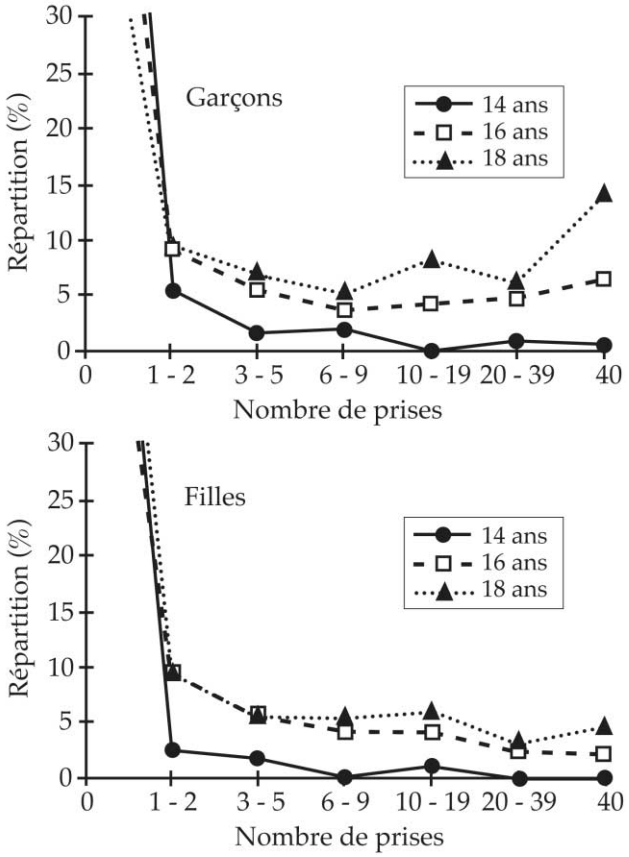

Figure 2 : Répartition (%) des élèves selon le nombre de prises de cannabis au cours des douze derniers mois, selon le sexe et l'âge (d'après Choquet et coll., 2000)

Facteurs associés à la consommation régulière de cannabis

Il existe une grande cohérence entre les résultats de 1993 et de 1999. Toutefois, le critère « consommation régulière » s'est modifié en 5 ans, en fonction de la prévalence observée. Ainsi, la « consommation régulière » était définie en 1993 comme une prise de cannabis supérieure à dix fois dans la vie (5 % de l'échantillon testé), alors que ce même critère était défini cinq ans après par une consommation supérieure à dix fois sur la période des trente derniers jours (7 % de l'échantillon de 1999). Notons que l'étude des liaisons, exprimées en *odds ratio*, entre les « variables explicatives » (sociodémographiques, scolaires, de mode de vie, comportementales) et la « variable à expliquer » (la consommation régulière de cannabis) a été effectuée en ajustant sur sexe et âge.

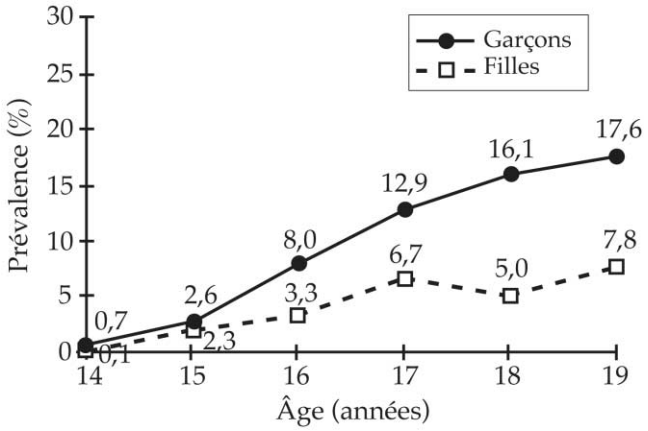

Figure 3 : Prévalence (%) de la consommation régulière de cannabis (dix fois et plus au cours des trente derniers jours), selon l'âge et le sexe (d'après Choquet et coll., 2001)

Facteurs sociodémographiques et scolaires

Les résultats des enquêtes montrent, en 1993 comme en 1999, une liaison entre la consommation régulière de cannabis et certains facteurs sociodémographiques et scolaires des sujets :

- niveau socioprofessionnel ou scolaire du père : les enfants de cadres et des professions intermédiaires (ou ceux dont le père a fait des études supérieures) sont plus nombreux à consommer régulièrement du cannabis que les enfants d'employés ou d'ouvriers (ou ceux dont le père a fait des études primaires) (OR = 1,7, $p < 0,001$) ;
- situation matrimoniale des parents : les enfants dont les parents sont séparés (qu'il s'agisse de divorce ou de décès) sont plus nombreux à consommer du cannabis que les enfants dont les parents sont mariés ou vivent ensemble (OR = 1,7, $p < 0,001$) ;
- résultats scolaires du sujet : les redoublants multiples sont deux fois plus nombreux à consommer que les non-redoublants (OR = 2,1, $p < 0,001$) ; ceux qui ont un faible niveau de résultats scolaires (notes < 8/20) sont plus nombreux que les bons élèves à avoir consommé du cannabis (OR = 2,5, $p < 0,001$).

En revanche, il n'existe pas de liaisons entre la consommation de cannabis et le lieu d'habitat (ville, banlieue, campagne) ou le type d'enseignement poursuivi (enseignement public/privé, enseignement professionnel/général) et ce, après ajustement sur le niveau professionnel ou scolaire du père.

Facteurs concernant le mode de vie (famille, amis, loisirs)

L'analyse de l'impact des variables étudiées sur la consommation de cannabis permet de les « classer » en trois niveaux :

• les « sorties » (aller à des soirées, aller au café, sortir avec des camarades) sont, en 1993 comme en 1999, fortement associées à la consommation régulière de cannabis, avec des OR qui oscillent entre 6,0 et 20,0 ;
• la qualité relationnelle, entre parents et jeunes ou entre jeunes eux-mêmes, s'avère moins importante, avec des OR qui oscillent entre 2,3 et 2,8 ;
• les activités de loisir (lecture, sport, autres passe-temps…) jouent un rôle nettement moindre, avec des OR compris entre 1,0 et 1,5.

Troubles du comportement

Ces troubles du comportement étudiés comprennent la consommation d'alcool ou de tabac, l'absentéisme scolaire, les violences ainsi que les conduites déviantes ou délictueuses.

La consommation de substances psychoactives (autres que le cannabis), et plus particulièrement le tabagisme régulier, la consommation régulière d'alcool et surtout la recherche répétée d'ivresse sont des comportements fortement associés à la consommation régulière de cannabis (OR oscillant entre 3,2 et 11,8). Toutefois, ces liaisons sont toujours plus fortes chez les filles que chez les garçons (OR chez les garçons *versus* OR chez les filles) : 4,9 *vs* 6,8 pour tabagisme et cannabis, 3,2 *vs* 8,3 pour consommation régulière d'alcool et cannabis, 7,3 *vs* 11,8 pour ivresses répétées et cannabis.

Parmi les autres conduites, celles qui portent sur la violence (bagarres, violences physiques) sont moins associées (OR entre 2,7 et 3,4) à la consommation régulière de cannabis que les conduites de désinsertion ou les conduites déviantes (OR = 4,4 pour les fugues répétées, 8,5 pour l'absentéisme régulier, et 6,7 à 17,9 pour le vol). Là encore, les OR sont plus élevés pour les filles que pour les garçons, quelle que soit la conduite étudiée.

Facteurs psychopathologiques

Deux indicateurs de santé mentale ont été recueillis dans les enquêtes : le passage à l'acte suicidaire et l'humeur dépressive (échelle de Kandel). Ces indicateurs sont significativement associés à la consommation régulière de cannabis ; toutefois, le poids de la tentative de suicide est plus important que celui de la dépressivité, surtout en 1993 (OR = 4,8 *vs* 1,9 en 1993 ; OR = 3,0 *vs* 2,7, chez les filles, en 1999).

En conclusion, l'expérimentation du cannabis, mais également le niveau de consommation ont fortement augmenté durant la dernière décennie. Les filles sont moins consommatrices que les garçons, quelle que soit la période d'observation. La consommation augmente fortement avec l'âge, chez les filles comme chez les garçons. Le lien entre facteurs sociaux, scolaires et personnels et consommation régulière a peu varié en cinq ans, étant entendu qu'il convient d'adapter la définition de la régularité d'une consommation en fonction des habitudes de l'instant (« définition temporelle »). Les facteurs sociaux et scolaires (niveau d'études du jeune et de sa famille, situation

matrimoniale, habitat) ont, dans l'ensemble, un poids moins important que les facteurs relationnels. Parmi les facteurs relationnels, le fait de sortir souvent, et donc de « s'exposer » à une offre de consommation, est un facteur déterminant. Parmi les facteurs comportementaux, la consommation d'une autre substance psychoactive vient en tête, suivie des comportements déviants et des conduites de violence ; ces comportements sont associés à la consommation régulière de cannabis, sans que l'on puisse conclure à la causalité ou à la chronologie des comportements. Les liens entre comportements et consommation de cannabis sont toujours plus forts chez les filles que chez les garçons. Il existe un lien important entre tentative de suicide et consommation régulière de cannabis.

Marie Choquet
Responsable de l'équipe « Santé de l'adolescent » - Inserm U 472, Villejuif

Bibliographie

ANONYME. *European school survey project on alcohol and other drugs* (ESPAD). Enquête européenne auprès des jeunes scolarisés. OFDT, Inserm et Conseil de l'Europe, Groupe Pompidou, 1995

ANONYME. Baromètre santé, enquête auprès des 12-75 ans, premiers résultats, CFES éd, 2000

BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P. Regards sur la fin de l'adolescence : consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000. Observatoire Français des drogues et des toxicomanies, 2000

CHOQUET M, LEDOUX S. Enquête départementale. Inserm, Paris, 1988

CHOQUET M, IKSIL B. Jeunes en insertion : enquête CFI-PAQUE (dispositif 16-25 ans). Rapport de recherche, 1994 : 1-221

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents : enquête nationale. La Documentation française, Inserm, Paris, 1994 : 1-346

CHOQUET M, LEDOUX S, MENKE H. La santé des adolescents : approche longitudinale des consommations de drogues et des troubles somatiques et psychosomatiques. Inserm, Paris, 1988 : 1-140

CHOQUET M, LEDOUX S, MARECHAL C. Drogues illicites et attitudes face au sida : résultats d'une enquête épidémiologique réalisée dans le Sud-Haute-Marne. La Documentation française, Inserm, Paris, 1992 : 1-85

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. *Tendances* 2000, **6** : 1-4

CHOQUET M, HASSLER C, LEDOUX S. Alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites parmi les élèves des collègues et lycées. ESPAD 1999, France. Rapport Inserm/OFDT 2001, à paraître

DAVIDSON F, CHOQUET M. Les jeunes et les drogues permises et interdites : les lycéens, le tabac, l'alcool, les médicaments psychotropes et les drogues illicites : genèse et évolution de la toxicomanie. Inserm, Paris, 1980 : 1-90

DAVIDSON F, CHOQUET M, DEPAGNE M. Les lycéens devant la drogue et les autres produits psychotropes. Inserm, Paris, 1974 : 1-207

Cannabis, une consommation qui se banalise

Les niveaux de consommation des Français, ainsi que leurs perceptions et opinions sur le cannabis sont encore aujourd'hui incomplètement cernés. Différents travaux apportent toutefois un éclairage dans ce domaine (tableau I). À ces données, s'ajoutent celles de l'Enquête toxicomanie de novembre (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, DREES), qui recense les toxicomanes ayant eu recours en novembre au système sanitaire et social (centres spécialisés en toxicomanie, hôpitaux, centres sociaux non spécialisés), que la prise en charge ait débuté avant ou pendant le mois de novembre. Les toxicomanes pris en charge sont des consommateurs réguliers de produits illicites ou de produits licites détournés de leur usage normal. Un même toxicomane peut avoir plusieurs fois recours au même établissement ou à des établissements différents, parfois même de manière simultanée. Enfin, le fichier national des auteurs d'infractions à la législation sur les stupéfiants (FNAILS) de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) repère les interpellations dans l'année pour usage illicite de stupéfiants. Tout produit toxique illicite est concerné, que l'usage soit occasionnel ou régulier. Il s'agit de faits et non de personnes, certains usagers pouvant faire l'objet de plusieurs interpellations durant la même année.

L'ensemble de ces études permet également d'évaluer dans quelle mesure la consommation de cannabis se banalise chez les jeunes, et abordent les principales conséquences sanitaires et sociales des consommations de cannabis.

Consommation et perception en population générale

Chez les 12-75 ans, la substance psychoactive illicite la plus consommée reste de loin le cannabis.

Expérimentation et usage actuel

Un Français sur cinq (21,1 %) a déjà expérimenté le cannabis, c'est-à-dire en a au moins 1 fois consommé au cours de sa vie. L'usage au moins occasionnel (au moins 1 fois dans l'année) de ce produit concerne 7,9 % des individus, l'usage au moins répété (au moins 10 fois dans l'année) 4,2 % et l'usage régulier (10 fois par mois et plus) environ 1,5 % (Baromètre santé du CFES, Anonyme, 2000).

Tableau I : Principales caractéristiques des travaux analysés

Étude Couverture	Maître d'œuvre	Type d'enquête	Périodicité	Échantillon	Base de sondage Durée de remplissage du questionnaire	Méthode d'échantillonage
ESPAD, 1999	Inserm, OFDT, protocole européen (30 pays)	Milieu scolaire (4e à terminale)	Quadriennale (1e participation française 1999)	12 000 14-19 ans	Établissements du secondaire publics et privés 1 heure	Tirage de 300 établissements scolaires, stratification sur 4 critères type (collège/LEGT/LP), (ZEP/non ZEP), secteur (public/privé), type de commune (rural/urbain) Tirage aléatoire de 2 classes par établissement Interrogation de la totalité des élèves de chaque classe Présence d'une infirmière scolaire pour présenter l'enquête Taux d'absentéisme de l'ordre de 10 %
ESCAPAD, 2000[1] France métropolitaine	OFDT	Un jour donné Appelés à la JAPD[2]	Annuelle (1e enquête en 2000)	14 000 17-19 ans	Recensement dans les mairies à 16 ans Questionnaire autoadministré ; 20 minutes	Enquête exhaustive sur les présents un jour donné
Baromètre santé, 2000 France métropolitaine	CFES, en partenariat avec l'OFDT	Téléphonique (CATI)	Triennale (1e enquête en 1992)	13 500 12-75 ans	Ménages ayant une ligne téléphonique, y compris liste rouge 35 minutes	Tirage de numéros de téléphone dans l'annuaire Incrémentation (+ 1 au dernier chiffre du numéro) Annuaire inversé pour récupérer l'adresse pour l'envoi d'une lettre-avis Interrogation d'un cinquième de l'échantillon issu de ménages inscrits sur liste rouge 12 appels avant d'abandonner un numéro Sélection d'un individu parmi les éligibles par la méthode « anniversaire » Effacement du numéro au terme de l'entretien (anonymisation du fichier)
EROPP, 1999[1] France métropolitaine	OFDT	Téléphonique (CATI)	Biennale (1e enquête en 1999)	2 000 15-75 ans	Ménages ayant une ligne téléphonique (annuaire France Télécom) 25 minutes	Tirage de numéros de téléphone dans l'annuaire (hors liste rouge) Méthode des quotas : sexe, âge, catégorie sociale du chef de ménage, régions et catégories de communes Sélection d'un individu en fonction des quotas restant à remplir Effacement du numéro au terme de l'entretien (anonymisation du fichier)

[1] : cette enquête a reçu l'avis d'opportunité du CNIS et le label d'intérêt général du comité du label ; [2] : Journée d'appel et de préparation à la défense

On trouve environ deux fois plus d'expérimentateurs de cannabis chez les hommes (26,1 %) que chez les femmes (13,9 %) (figure 1).

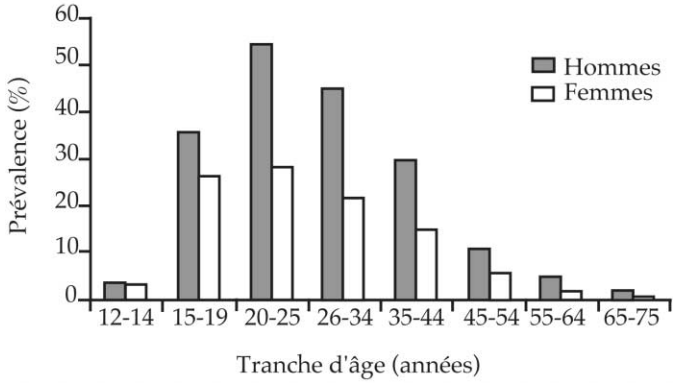

Figure 1 : Expérimentation de cannabis au cours de la vie, selon l'âge et le sexe (d'après Baromètre santé CFES, Anonyme, 2000)

Plus d'un tiers des 15-34 ans ont déjà consommé du cannabis au cours de la vie. Chez les adultes, la proportion d'expérimentateurs décroît avec l'âge, jusqu'à ne plus concerner que 2,5 % des 55-75 ans. Ceci est le signe d'un « effet génération » : les générations les plus anciennes ont beaucoup plus rarement expérimenté le cannabis (en général lors de l'adolescence) que ne l'ont fait les générations plus récentes.

Parmi les personnes ayant déjà pris du cannabis, une forte majorité (79,6 %) invoque comme raison principale de ne pas en avoir consommé au cours des douze derniers mois le manque d'attirance ou le désintérêt. Les autres motifs avancés sont nettement moins fréquents : l'absence d'opportunité (6,6 %), la peur pour la santé (6,2 %), ne pas avoir aimé la première fois (3,8 %), la peur de la dépendance (3,3 %), le décalage par rapport à son milieu social (2,9 %), le fait de trouver que « ce n'est plus de son âge » (2,6 %), ou enfin parce que cela n'apporte plus de plaisir (2,4 %). À l'inverse, pour les consommateurs actuels, les motifs invoqués pour la dernière prise sont plus variés : la curiosité (29,5 %) et la recherche de la détente, du bien-être (28,5 %) arrivent en tête, devant l'envie de s'amuser (13,7 %), le plaisir (9,9 %), la convivialité (8,8 %), la complicité avec les pairs (7,5 %), la conformité (« faire comme tout le monde », 6,6 %) et l'ivresse (4,6 %). Enfin, 2,9 % disent l'utiliser pour oublier leurs problèmes, 2,8 % pour s'évader et 2,4 % pour le goût.

Plus du tiers des 12-75 ans (34,9 %) se sont déjà vu proposer du cannabis, les hommes (42,5 %) plus souvent que les femmes (28,5 %). Plus des deux tiers (67,3 %) des 20-25 ans ont déjà été sollicités et, dans cette tranche d'âge, quatre hommes sur cinq sont concernés. Si les femmes sont moins souvent consommatrices, elles sont aussi moins sollicitées.

Au cours de la dernière décennie, la part de la population adulte (âgée de 18-44 ans) ayant expérimenté le cannabis est de plus en plus élevée (figure 2).

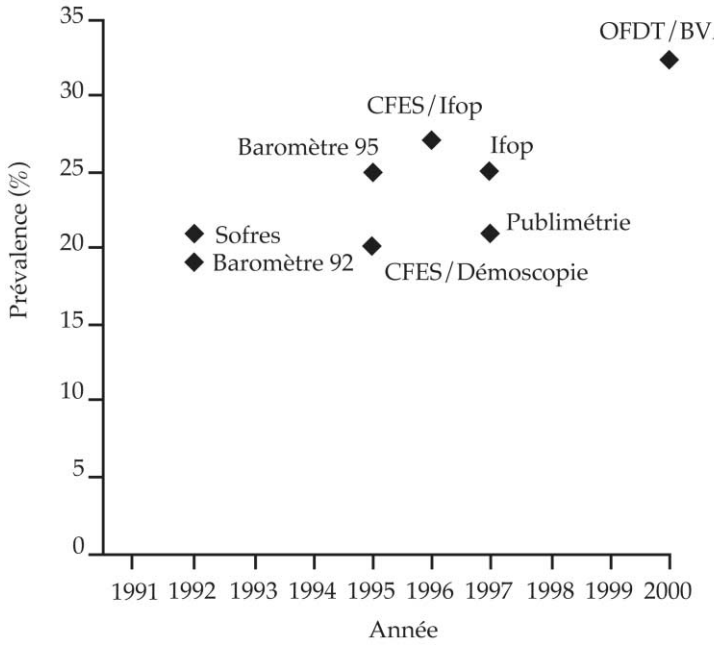

Figure 2 : Évolution (1992-2000) des prévalences d'expérimentation chez les 18-44 ans (analyse de l'OFDT, Anonyme, 2001)

La banalisation de ce phénomène est encore plus marquée si on examine les données correspondantes obtenues chez les jeunes, qui sont plus pertinentes pour dresser ce type de constat, dans la mesure où l'expérimentation du cannabis est un comportement fortement lié à l'âge (centré sur l'adolescence et le début de l'âge adulte).

Représentations

Le cannabis, sous ses différentes appellations, est spontanément cité comme une « drogue » par 78 % des Français (Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes (EROPP) de l'OFDT, 1999). Quand la question est abordée sous une forme ouverte, le cannabis est de loin le produit le plus fréquemment cité, devant la cocaïne (54 %), l'héroïne, l'ecstasy, le LSD, le tabac et l'alcool (20 %).

Il ne se classe en revanche qu'en cinquième position en tant que « produit le plus dangereux » (3,4 %), loin derrière l'héroïne (41,1 %) et, dans une moindre mesure, la cocaïne (19,8 %), l'ecstasy (16,7 %) et l'alcool (6,4 %), mais devant le tabac (2,2 %) (tableau II).

Tableau II : Seuils de dangerosité pour la santé perçus pour les différents produits (d'après EROPP, OFDT, 1999)

	Répartition (%)						
Seuil de dangerosité	Cannabis	Tabac	Alcool	Cocaïne	Médicaments[1]	Héroïne	Ecstasy
En une seule occasion (spontané)	-	-	8,2	-	-	-	-
Dès qu'on essaie	51,3	20,7	5,7	84,2	20,3	87,8	75,6
Dès qu'on en prend de temps en temps	12,3	0,6	1,4	7,3	20,6	6,0	9,4
Toutes les semaines[2]	-	-	-	-	-	-	3,5
Tous les jours	28,1	76,2	79,2	7,0	48,0	5,2	5,6
Ce n'est jamais dangereux	5,3	-	0,1	0,1	2,4	-	0,1
Autre	1,3	0,9	3,2	0,2	2,6	0,1	0,1
Hors prescription (spontané)	-	-	-	-	3,5	-	-
NSP, NVPD, Ne connaît pas	1,8	1,6	2,3	1,2	2,6	0,9	5,8[3]
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[1] : Le terme utilisé était « médicament pour les nerfs », avec au besoin la précision « tranquillisants, somnifères, antidépresseurs » ; [2] : Modalité proposée uniquement pour l'ecstasy ; [3] : dont 4,9 % de « ne connaît pas l'ecstasy » ; NSP : ne sait pas ; NVPD : ne veut pas dire.

Une majorité de la population française juge le cannabis dangereux dès qu'on l'essaie (51,3 %), mais un tiers juge sa consommation régulière « sans danger ». Le seuil de dépendance est principalement perçu (37,8 %) pour une consommation quotidienne. La théorie de l'escalade (la consommation de cannabis conduit à consommer des produits plus dangereux) est jugée valide par une majorité d'enquêtés (70 %), mais cette idée est en recul par rapport au début des années quatre-vingt-dix.

De manière générale, les principaux déterminants des perceptions de la dangerosité des substances psychoactives sont les caractéristiques sociodémographiques (dangerosité perçue accrue pour les plus âgés, les femmes et les moins diplômés) et surtout la familiarité des enquêtés avec les substances. Ce constat est particulièrement net pour le cannabis. Le fait d'en avoir déjà consommé structure la perception que l'on a de ce produit dans le sens d'une minimisation du risque perçu. Les expérimentateurs de cannabis considèrent globalement ce produit comme peu dangereux et peu addictif, et réfutent la théorie de l'escalade.

Consommations chez les jeunes

Les niveaux de consommation peuvent être établis à partir des données de l'enquête ESPAD (*European school survey project on alcohol and other drugs*, 1999), mais également de l'Enquête santé et consommation au cours de l'appel de préparation à la défense (ESCAPAD) menée par l'OFDT en mai

2000 auprès d'un échantillon représentatif (n = 13 957) de jeunes Français participant à la journée d'appel de préparation à la défense (JAPD), âgés de 17 à 19 ans.

Expérimentation

Le fait d'avoir expérimenté du cannabis est devenu un comportement majoritaire chez les jeunes arrivant à l'âge adulte (ESCAPAD, 2000). Plus de la moitié des garçons interrogés déclarent avoir déjà consommé du cannabis, et cette proportion dépasse même les 60 % à 19 ans. À 17 ans, l'expérimentation est surtout masculine (50,1 % contre 40,9 % chez les filles), mais la différence entre les sexes est très inférieure à celle observée pour les autres substances illicites (tableau III).

Tableau III : Expérimentation de cannabis chez les jeunes de 17-18 ans (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

Âge	17 ans		18 ans	19 ans
Sexe	Filles	Garçons	Garçons	
Prévalence (%)	40,9	50,1	54,9	60,3

À âge et sexe donnés, après l'alcool et la cigarette, ce sont les produits à inhaler qui sont expérimentés le plus précocement (presque toujours avant 15 ans). Puis viennent les médicaments psychotropes (l'enquête ne distingue pas ceux qui ont été pris hors prescription), expérimentés entre 15 et 16 ans, sauf pour les garçons de 17 ans qui les auraient essayés à 14,6 ans en moyenne, suivis de quelques mois en moyenne par le cannabis. Le cannabis n'est donc expérimenté qu'en second lieu, peu avant, ou en même temps, que le cortège éventuel des autres substances plus rares.

Usage répété

Les profils de consommation dépendent grandement de l'âge et du sexe, notamment en ce qui concerne la consommation répétée, c'est-à-dire plus de 10 épisodes de consommation déclarés au cours de l'année (tableau IV).

À 17 ans, il y a autant de filles que de garçons parmi les « faibles » consommateurs (moins de 10 fois par an) ; en revanche, si la proportion de filles parmi les consommateurs « répétés » (10 fois et plus au cours de l'année) diminue, celle des garçons augmente. Il y a ainsi plus de garçons de 17 ans qui déclarent avoir fumé plus de 40 fois du cannabis au cours de l'année que de garçons qui déclarent en avoir fumé 1 ou 2 fois (13,5 % contre 11,7 %), alors qu'il y a trois fois moins de filles dans ce cas (4,5 % contre 13,4 %). Chez les garçons, les consommations répétées deviennent plus fréquentes avec l'âge : 23,8 % des

Tableau IV : Proportions de consommateurs de cannabis au cours de l'année en fonction de la fréquence de consommation (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

	Prévalence (%)			
	17 ans		18 ans	19 ans
Fréquence de consommation	Filles	Garçons	Garçons	
1-2 fois	13,4	11,7	10,3	10,9
3-9 fois	9,9	9,2	9,6	8,5
10-39 fois	8,1	10,3	10,3	9,8
40 fois et +	4,5	13,5	18,2	22,9
Plus de 10 fois (répétés)	12,6	23,8	28,5	33,7
Total	35,9	44,7	48,4	52,1

garçons de 17 ans ont fumé de façon répétée au cours des douze derniers mois, contre 28,5 % de ceux de 18 ans et 32,7 % de ceux de 19 ans. Les comportements de consommation de cannabis au cours de l'année sont donc très différenciés sexuellement.

En se basant sur la fréquence déclarée de la consommation, il est possible de construire une typologie des consommateurs de cannabis allant de l'abstinent au consommateur intensif (tableau V). Au regard de ce classement, les variations avec l'âge les plus marquées concernent principalement deux catégories : les abstinents et les consommateurs intensifs. Ainsi, pour les garçons entre 17 et 19 ans, la part des abstinents baisse de 10 %, alors que celle des consommateurs intensifs progresse corrélativement de 8 %.

Tableau V : Typologie des consommations de cannabis selon la fréquence de consommation, par sexe et par âge (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

		Répartition (%)			
		17 ans		18 ans	19 ans
Type de consommation	Définition	Filles	Garçons	Garçons	
Abstinent	0/vie	59,2	49,9	45,1	39,8
Expérimentateur	> 1/vie, 0/an	5,0	5,4	6,5	8,2
Occasionnel	> 1-2/an, < 10/an	23,3	20,9	19,9	19,4
Répété	⩾ 10/an, < 10/mois	7,4	9,3	9,9	10,1
Régulier	⩾ 10/mois, < 20/mois	2,6	6,4	6,2	6,8
Intensif	⩾ 20/mois	2,6	8,0	12,4	15,8

Parmi les éléments susceptibles de préciser les contextes de consommation du cannabis, il apparaît que fumer seul est un comportement rare chez les filles mais pas chez les garçons (tableau VI). Fumer du cannabis le matin ou à midi

est plus courant. Un individu qui a fumé seul aura presque toujours aussi fumé en début de journée, alors qu'avoir déjà fumé le matin n'implique pas d'avoir déjà fumé seul. Ces deux pratiques correspondent très largement à des usages au moins répétés de cannabis. En ce sens, elles peuvent être considérées comme des sous-ensembles des usages les plus fréquents, même si le recouvrement n'est pas absolu. Toutefois, ce profil n'apparaît pas systématiquement associé à des situations « problématiques » en termes de bien-être, telles qu'elles peuvent être définies dans ESCAPAD.

Tableau VI : Fréquence d'usage de cannabis le matin d'une part, en solitaire d'autre part, par type de consommation (% en ligne) (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

	Répartition (%)					
	Matin ou midi			En solitaire		
Consommation	Jamais	Parfois	Souvent	Jamais	Parfois	Souvent
Occasionnelle	57,2	40,4	2,4	81,9	16,2	1,9
Répétée	17,9	69,8	12,3	46,4	46,6	7,0
Régulière	4,7	58,9	36,4	19,9	60,2	19,8
Intensive	1,1	22,7	76,1	4,5	38,2	57,3

La proportion d'amis consommant du cannabis est très liée à la fréquence de l'usage du répondant. Ainsi, ceux qui ont un usage au moins répété ont toujours quelques amis consommateurs, tandis que les autres ont très rarement tous leurs amis consommateurs. À 19 ans, environ la moitié des garçons ont une majorité de leurs amis qui fument du cannabis.

Polyconsommation

En termes d'usages successifs, les deux notions utilisées ici sont la polyexpérimentation et le polyusage répété. La polyexpérimentation désigne le fait d'avoir déjà consommé au cours de sa vie au moins deux des trois produits les plus courants (tabac, alcool, cannabis). Le polyusage répété désigne le fait d'avoir déclaré un usage répété pour au moins deux de ces trois produits : tabac (1/j), alcool (10/mois), cannabis (10/an).

En termes d'expérimentation, le cannabis apparaît très rarement isolé même si, parmi ceux qui n'ont jamais fumé de tabac, se trouvent 149 individus (dont 139 garçons) qui ont déjà essayé le cannabis. L'expérimentation de cannabis, plus que celle du tabac, est liée à celle de l'ivresse et des autres drogues illicites. Néanmoins, les plus fortes prévalences au cours de la vie se trouvent chez les expérimentateurs des trois produits : cannabis, alcool, tabac (figure 3).

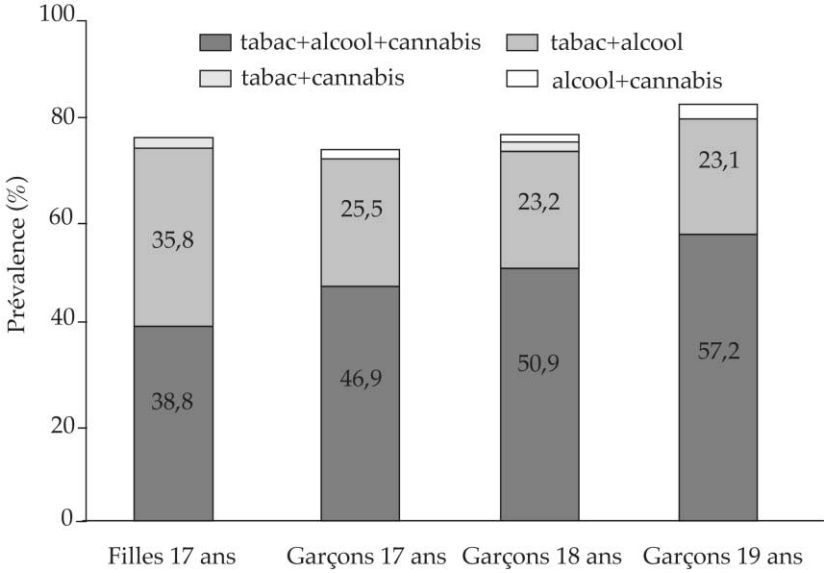

Figure 3 : Polyexpérimentations (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

L'usage répété d'au moins deux produits concerne 23,4 % de l'échantillon (12,4 % des filles, respectivement 23,4 %, 28,0 % et 34,1 % des garçons de 17 à 19 ans) (figure 4). A 19 ans, un garçon sur dix a un usage répété des trois produits. À 17 ans, l'écart entre les sexes est essentiellement dû à la prépondérance de l'usage répété du tabac seul parmi les filles (28,0 % de l'ensemble). Avec l'âge, c'est surtout l'association des trois produits qui augmente chez les garçons. L'enquête ESPAD obtenait en 1999 des chiffres très proches.

Le lien entre ivresse et polyusages est très fort, y compris pour les combinaisons n'engageant pas un usage répété d'alcool. Les usagers répétés du seul tabac sont toutefois légèrement en retrait, illustrant sans doute le fait que ce produit n'entraîne pas l'ivresse. Les écarts sont moins forts pour l'expérimentation des médicaments psychotropes, même s'ils restent significatifs : plus les adolescents ont expérimenté ces médicaments, plus ils sont polyusagers répétés. À l'inverse, l'expérimentation des stimulants, des champignons hallucinogènes ou des produits à inhaler est surtout élevée dans les combinaisons faisant intervenir l'usage répété de cannabis (elles atteignent respectivement 24,5 %, 23,8 % et 30,7 % pour la combinaison tabac, alcool et cannabis).

Une approche nouvelle de la polyconsommation est d'interroger sur les consommations concomitantes, les « mélanges ». Sur l'ensemble de l'échantillon, 5,8 % des jeunes ont cité au moins un mélange ; ils en ont indiqué 98 types différents, à deux, trois, quatre ou cinq composants. La substance la plus citée est le cannabis, qui est présent dans 99,4 % des mélanges devant l'alcool (43,0 %). La question excluait pourtant *a priori* les mélanges contenant l'alcool dans la mesure où cette substance ne faisait pas partie du tableau

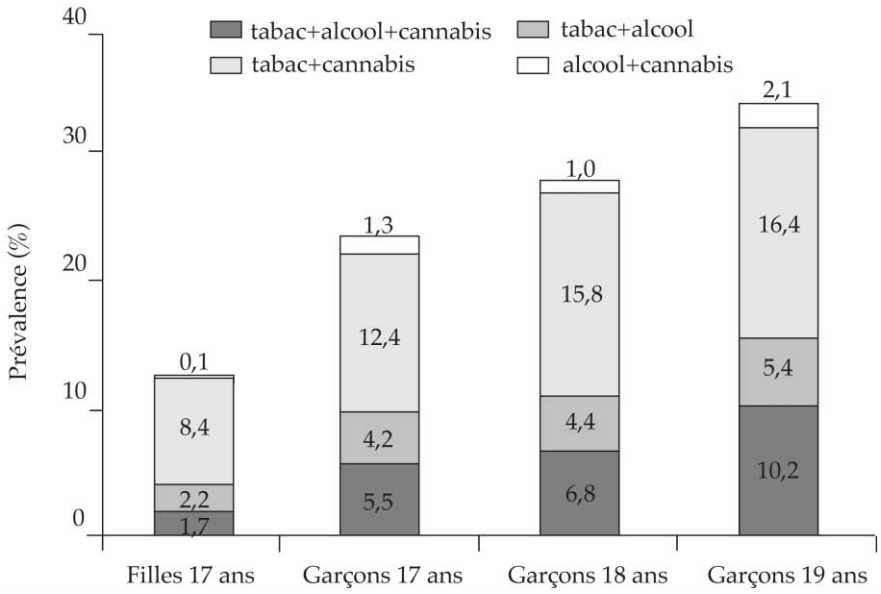

Figure 4 : Polyusages répétés (d'après ESCAPAD, OFDT, 2000)

contenant les autres drogues. Cela tend à montrer que l'interaction entre l'alcool et les autres produits est particulièrement courante.

Conséquences de l'usage

Seuls deux aspects couverts par le système d'information pérenne existant sont repris ici : les recours aux soins et les interpellations. Bien d'autres aspects font l'objet de travaux de recherche, comme l'usage du cannabis et la conduite automobile, l'économie parallèle, l'usage dur d'une drogue douce…

Recours aux soins

Le nombre de consommateurs de cannabis pris en charge par le système sanitaire et social est en augmentation constante depuis 1987, premier exercice de l'enquête périodique sur « les usagers de drogues pris en charge par le système sanitaire et social au cours du mois de novembre » : 950 en novembre 1987, 3 301 en novembre 1999 (figure 5). Cette augmentation doit cependant être relativisée : elle est aussi la conséquence d'une augmentation de l'offre de soin, le nombre de structures comprises dans le champ ayant beaucoup augmenté entre ces deux dates.

La consommation de cannabis est actuellement à l'origine de 15 % des recours aux soins. Entre 1989 et 1997, cette proportion a fluctué entre 11 % et 13 %.

Cette augmentation de deux points entre 1997 et 1999 est assez remarquable. Les recours liés à l'usage de cannabis augmentent fortement alors que, pour la première fois depuis 1989, les recours liés aux opiacés sont en diminution dans les établissements sanitaires. Il faut également mentionner que la part des recours pour cannabis liée à une mesure judiciaire est de 20 % (centres spécialisées + établissements sanitaires) contre 6 % à 7 % pour l'héroïne. Il est également très présent en tant que produit associé à d'autres consommations elles-mêmes à l'origine de la prise en charge. Ainsi, 57 % des usagers pris en charge en novembre 1999 ont consommé du cannabis le mois précédant la prise en charge.

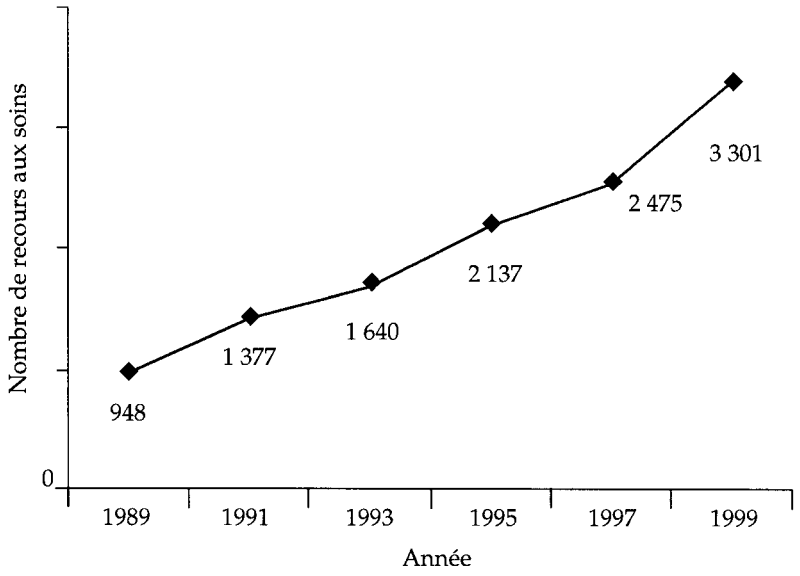

Figure 5 : Recours aux soins pour usage de cannabis (d'après Enquête de novembre, DREES)

Néanmoins, le nombre de consommateurs de cannabis ayant recours aux soins reste faible par rapport au nombre total de consommateurs. Ce sont encore très majoritairement les consommateurs d'opiacés qui dominent les prises en charge du système sanitaire et social.

Les consommateurs de cannabis pris en charge au sein du système de soins sont relativement jeunes. Ils ont en moyenne 25 ans, soit cinq ans de moins que les usagers d'opiacés. On rencontre également une sous-population plus âgée qui consomme également, ou qui a consommé, des opiacés. Pour ces deux groupes, les consommations d'alcool sont fréquemment associées.

Interpellations

Les interpellations d'usagers de cannabis ont fortement augmenté depuis ces dix dernières années : elles ont été multipliées par cinq entre 1988 et 1999 (figure 6).

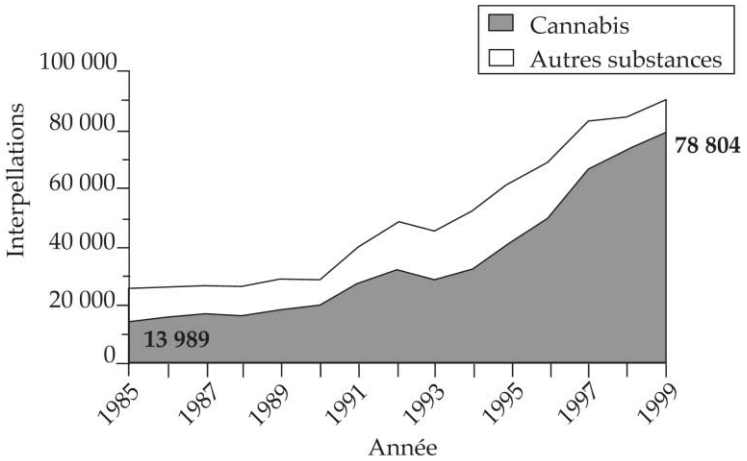

Figure 6 : Interpellations pour usage (et usage-revente) de drogues (d'après OCRTIS)

Elles représentent 87 % des interpellations pour usage de drogues en 1999, alors qu'elles n'en représentaient que 54 % en 1985. Elles ont continué à croître très rapidement en 1999. Néanmoins, le nombre de consommateurs de cannabis interpellés reste faible par rapport au nombre total de consommateurs.

Jean-Michel Costes
Directeur de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. Baromètre santé, enquête auprès des 12-75 ans, premiers résultats, CFES éd, 2000

ANONYME. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanes. OFDT, Rapport 2001, à paraître

BECK F. Usages de drogues illicites. *Baromètre santé 2000*, Éditions du CFES, septembre 2000

BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P. Consommations de substances psychoactives chez les jeunes scolarisés. ESPAD 1999, contributions OFDT. *Rapport OFDT*, 2001 (à paraître)

BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P. Regards sur la fin de l'adolescence : consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000. *Rapport OFDT,* avril 2000

BECK F, PERETTI-WATEL P. EROPP 99 : Enquête sur les représentations, opinions et perceptions relatives aux psychotropes. *Rapport OFDT,* avril 2000

BECK F. Drogues et toxicomanies, l'état des perceptions et opinions en 1999 : premiers résultats. *Tendances n° 4*, décembre 1999

CHOQUET M, HASSLER C, LEDOUX S. Consommations de substances psychoactives chez les jeunes scolarisés : ESPAD 1999, contributions Inserm. *Rapport OFDT,* 2001 (à paraître)

CHOQUET M, HASSLER C, LEDOUX S, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999 ; évolution 1993-1999. *Tendances n°6,* février 2000

OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants : statistiques 1999, ministère de l'Intérieur, 2000

PALLE C, TELLIER S. Les usagers de drogues pris en charge par le système de soins en novembre 1997. *Etudes et résultats n° 59*, DREES, avril 2000

Achat et vente de cannabis au niveau local

Le marché du cannabis ne peut être réellement analysé sans prendre en compte les facteurs suivants :

- le contexte juridique : la prohibition et la répression rendent les transactions et les usages peu visibles et les filières instables. Le marché et les différents types d'organisations qui le composent fluctuent également en fonction des prises et des arrestations. En conséquence, de multiples formes d'organisations se mettent en place et disparaissent, se renouvellent et se déplacent, rendant le marché plus complexe à saisir ;
- la diversité des modes d'organisation des marchés des différents produits psychoactifs illicites : les uns et les autres peuvent entrer en concurrence, être complémentaires ou coexister dans une relative neutralité sur un même territoire (Anonyme CNV, 1994[1]) ;
- la configuration du marché de l'emploi dans certains territoires : les recours à l'économie souterraine peuvent compenser la faiblesse des revenus dont disposent les habitants ou le défaut d'accès au marché du travail. La vente de cannabis fait partie, entre autres, des alternatives aux revenus légaux que l'économie souterraine propose. On peut ainsi trouver des formes de revenus d'appoint ou d'économie de survie selon les territoires où sont implantés les marchés (Péraldi, 1997).

De manière plus générale encore, il faudrait tenir compte des équilibres internationaux et des relations entre Nord et Sud qui construisent une situation géopolitique particulière : les limites de ce travail ne permettent cependant pas de considérer les implications macroéconomiques et géopolitiques du marché du cannabis. Les différents modèles de trafic international ou national et l'organisation des filières du grossiste au revendeur local ne seront pas non plus examinés. Il s'agit seulement ici de traiter de l'interaction entre acheteur et vendeur au niveau local, sujet déjà complexe. En effet, peu de données sont disponibles qui puissent rendre compte de la réalité des phénomènes de la vente et de l'achat de produits interdits par la loi.

1. CNV : Conseil national des villes. M. Schiray, L. Grandchamp, M-T. Mayoux, O. Geysen, N. Lalam, CIRED, terrains d 'Argenteuil et d'Aulnay-sous-Bois, M. Joubert, M. Weinberger, P. Bouhnik, E. Jacob, G. Alfonsi, D. Marquis, D. Weinberger, GRASS, terrain d'Aubervilliers, A. Coppel, O. Ezrati, M. Ghaddar, terrain de Bagneux, D. Duprez, S. Kierzunska, IFRESI, terrain de Hem (Nord), M. Schiray, A. Cayol, N. Lalam, CIRED, terrain de Marseille.

On peut néanmoins trouver trois grands types de données pour éclairer le fonctionnement du marché du cannabis, se situant à différents niveaux de vision du marché :

- des données institutionnelles, qui regroupent les chiffres de trafic établis à partir des saisies douanières et policières. Ces chiffres mesurent autant l'activité des instances de contrôle et de répression du trafic que la réalité du trafic, même s'ils constituent des indicateurs réels. Ils sont également présentés dans l'analyse de la prévalence du cannabis en France ;
- des données qualitatives indirectes, issues de quelques reconstitutions de réseaux de vente effectuées à partir d'actes de procès ou d'entretiens, et de tableaux brossés à partir du ressenti des acteurs de terrain (éducateurs, animateurs, médecins…). La reconstitution des réseaux à partir des déclarations des inculpés dont font mention certains travaux semble assez fiable, même si les versions se multiplient parfois et qu'il devient difficile de faire la part des choses. Les témoignages des acteurs de terrain, en revanche, sont souvent très partiels et doivent être pondérés par les subjectivités de leurs auteurs, ainsi que par leur situation dans le milieu local ;
- des données issues de travaux ethnographiques, souvent plus fiables et plus précises. Elles ne permettent cependant que rarement d'évaluer réellement les stocks et les flux du commerce de cannabis. En revanche, elles rendent compte des logiques des acteurs et des principes de vente et d'achat dans le milieu local.

L'articulation de ces trois catégories de données permet d'esquisser l'achat et la vente de cannabis au niveau local.

État du marché

Plusieurs paramètres entrent en ligne de compte dans l'évaluation de l'état d'un marché.

Quantité, qualité, pureté

Selon les qualités, le prix au gramme du cannabis peut varier de manière importante. Si l'unité de vente courante est la barrette (qui fait environ 2 grammes pour 100 francs, mais dont les variations en poids sont corrélées à la qualité du produit), on trouve également des « 12 » et des « 25 », termes qui désignaient originellement des parts de 12 et 25 grammes, mais qui les pèsent à présent très rarement. Les prix suivants ont été relevés dans le travail d'Aquatias et coll. (1997) : « au mois de novembre 1995, une "barrette" à cent francs pesait entre 1,6 et 2,7 grammes, soit entre 37 et 62 francs le gramme. » La quantité est donc très variable pour une même unité de résine de cannabis : « on peut dire, en règle générale, que pour un même prix, plus on a de cannabis, moins il est bon, et moins on a de cannabis, meilleur il est ».

La qualité est bien sûr liée à la fois à la pureté et au taux de principe actif de la résine présent dans la barrette. Si pureté et taux de principe actif ne sont pas identiques, ils se conjuguent néanmoins : toute barrette de résine (ou toute autre unité de vente) se compose de résine de cannabis et de produits de coupe en plus ou mois grande quantité. Les effets conjugués de la résine et des produits de coupe peuvent aussi bien jouer sur le goût du cannabis, les effets psychoactifs, les effets secondaires (irritations, allergies des voies respiratoires, nausées, céphalées…).

La pureté pose un véritable problème. L'Observatoire géopolitique des drogues (OGD) répertorie les produits adultérants suivants : henné, paraffine, cirage, colle, huile de vidange, médicaments, et note l'ampleur progressive de ces mélanges depuis 1995 (Anonyme, 2000). L'Institut de recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance (IREP) signalait en 1995 une dégradation du marché parisien : « Le cannabis vendu dans la rue est souvent coupé avec d'autres produits (henné, barbituriques) », et note que cette dégradation induit un changement dans l'approvisionnement des consommateurs qui préfèrent acheter en appartement dans des réseaux de proximité et de convivialité (Ingold et coll., 1995). Ces renseignements doivent bien sûr être confirmés. Les conséquences des produits adultérants sont méconnues : quelques cas sont parfois cités, sans que l'on puisse toujours les vérifier avec exactitude ou mesurer l'ampleur du phénomène. Ainsi, l'Observatoire géopolitique des drogues rapporte un cas de cancer des reins chez un homme de 39 ans ayant consommé pendant plusieurs années du haschich coupé, ce qui, selon les médecins, aurait contribué à l'apparition précoce de la maladie (Anonyme, 2000).

Le taux de Δ^9-THC, quant à lui, semble extrêmement variable. De plus, il semble que l'on trouve en France, depuis les années 1996-1998, des produits de plus en plus diversifiés. Des données issues de 500 analyses effectuées dans les laboratoires réceptionnant les saisies de cannabis montrent une évolution des qualités disponibles de cannabis en fonction du taux de Δ^9-THC (Mura et coll., 2001) Cette évolution du marché correspond aux évaluations de l'OGD dans son rapport de 1998-1999 (Anonyme, 2000), qui signale une diversification des produits accessibles avec notamment, depuis 1998-1999, la disponibilité importante d'un nouveau cannabis, plus fort en Δ^9-THC (il s'agit d'un haschich marocain, couramment appelé pollen ou yaya). Cette qualité supérieure était auparavant disponible sur le marché, mais à des prix plus élevés et de manière moins courante. Avec la baisse des prix, ce produit entre en compétition avec le haschich courant, très coupé, provenant la plupart du temps du Maroc, et qualifié de « Tchernobyl » en raison même de ces adultérations. Le prix du cannabis de moindre qualité chute à son tour. L'OGD note cependant que ce dernier reste encore fréquent sur le marché, que ce soit par manque de moyens des consommateurs ou par goût.

Ce dédoublement de l'offre est à rapprocher des constatations faites par une équipe d'anthropologues et de travailleurs sociaux du Connecticut qui

décrivent une situation similaire dans la vente d'herbe (Schensul et coll., 2000), avec la disponibilité d'une part d'un produit courant (*regular marijuana*) peu puissant, de l'autre d'une herbe à plus haute teneur en Δ^9-THC (*bud*), dont les prix varient de manière conséquente : l'achat au gramme en demi-gros est de 60 à 80 dollars l'once pour la marijuana courante, alors que la *bud* se vend au même niveau de 450 à 700 dollars l'once. La scission du marché provoque également une division des consommateurs et des revendeurs selon le produit qu'ils fument ou vendent, avec une plus grande valorisation sociale des consommateurs et revendeurs de *bud*. De même, de nouveaux usages semblent se développer autour de cette résine : consommation sous forme de cigares (*blunts*), renouveau des rituels de consommation (*cipher* ou *session*). Les auteurs notent la constitution d'une nouvelle scène de la marijuana.

La diversification du marché du cannabis ces dernières années en France, même si elle n'atteint pas, au moins pour l'instant, l'intensité du clivage rapportée par les chercheurs américains, est néanmoins suffisamment conséquente pour que les consommateurs accèdent à des produits fort différents selon leurs revenus et leurs réseaux. Ce phénomène agit aussi bien sur l'offre que sur la demande. Si certains consommateurs se contentent de ce qu'ils peuvent trouver, d'autres, plus exigeants, cherchent à obtenir des produits contenant un taux plus important de Δ^9-THC. Il en va de même des vendeurs. Ceux-ci peuvent faire plus de bénéfices avec un produit de meilleure qualité, pourvu qu'ils disposent des réseaux adéquats pour se fournir.

Configuration des marchés locaux du cannabis

Les différents lieux de vente de cannabis sont souvent décrits comme se situant dans les interstices de la vie sociale (squats de l'îlot Châlon ou de la rue de l'Ouest à Paris, cités défavorisées de banlieue). Il existe pourtant d'autres endroits de vente, dans les lieux publics, cafés, stations de métro, gares, rues à fort passage (le quartier Saint-Michel à Paris dans les années soixante-dix et quatre-vingt ou le « boulevard du shit » à Roubaix en sont des exemples). On trouvera encore des plans de vente dans certains cafés, avec ou sans l'accord du patron, parfois avec sa participation active. Enfin, on ne peut éviter de parler des « plans d'appartement » où les habitués viennent se fournir directement au domicile du vendeur. Il s'agit alors de lieux de vente protégés au maximum. Ainsi, l'IREP (Ingold et coll., 1995) décrit un vendeur qui a stabilisé une clientèle de vingt clients environ, qu'il connaît bien ou qui sont des amis. Il vend par 50 et 100 grammes, des quantités assez importantes donc, et refuse de vendre en dessous de 50 grammes. Il ne prend pas de nouveaux clients sans d'abord les avoir testés en leur vendant par l'entremise d'un autre de ses clients.

Entre les lieux où la densité de vente se voit clairement et l'opacité dans laquelle se trouvent les plans de vente d'appartement, apparaissent des logiques territoriales et sociales. Des points de vente masqués auxquels seule une clientèle sélectionnée accède s'opposent à des points de vente plus visibles, à

« ciel ouvert » (Malika Tagounit, intervenante en toxicomanie à l'IREP). Parmi ceux-ci, on pourra distinguer encore deux logiques de fonctionnement, l'une où les vendeurs se déplacent dans des endroits de fort passage (le quartier Saint-Michel ou les Halles à Paris), l'autre où les clients se déplacent sur le point de vente (squats et cités de banlieue). Dans tous ces cas, il existe un arbitrage entre logiques de protection et logiques commerciales : dissimulation lorsque le marché est suffisant, exposition sur la voie publique dans des lieux très fréquentés et où la fuite est facile (le client est attendu dans les territoires où la pénétration policière est parfois difficile et où la surveillance est aisée).

Plutôt que de traiter de chacun de ces types de lieux, les grandes logiques à l'œuvre dans les modes d'organisation du trafic et les modèles de fonctionnement de la vente au niveau local sont décrits. Des recherches, menées pour la plus grande part dans le cadre d'un appel d'offre du Conseil national des villes (CNV), permettent d'aborder ce problème : elles sont essentiellement basées sur le recueil de données institutionnelles, le traitement de dossiers judiciaires et des entretiens avec des acteurs locaux. Pour la plupart, elles montrent des points de vente de cannabis dissociés de la vente de tout autre produit. Les trafics d'héroïne et de cannabis peuvent aussi bien coexister qu'entrer en conflit : l'équipe de Schiray, qui a travaillé à Aulnay-sous-Bois, compare un quartier où les deux trafics sont présents sans s'interpénétrer, à un quartier où le commerce de cannabis a exclu celui de l'héroïne (Anonyme, 1994). Il faut préciser que ces travaux ont été effectués dans des banlieues relativement défavorisées et que la multiplication des recours à l'illicite pose bien davantage que dans d'autres lieux la question de la coexistence des différents réseaux de l'économie souterraine. Trois modèles d'organisation du trafic peuvent être détaillés : la coopération familiale, le modèle entrepreneurial, les réseaux diffus fondés sur la proximité.

Coopération familiale

C'est un modèle très souvent présenté par les acteurs sociaux et correspondant à ces familles « qui ne vivent que de ça », « ça » désignant, bien sûr, le trafic de drogue. Kokoreff (1997) retrouve également un discours fort sur cette forme de trafic dans les instances policières et cite en exemple cette phrase de policier : » Tout le monde vit du trafic : frères, sœurs, parents. Il y a un problème de civilisation, les gens ne comprennent pas qu'on interdise l'herbe. Les anciens ne sont pas contents. » L'association entre facteur culturel et caractère familial du trafic montre de façon claire combien la représentation d'un trafic ayant une forme communautaire et familiale est prégnante. Cependant, s'il existe bien des exemples concrets de coopération familiale dans la vente de cannabis, celui-ci ne ressort pas de manière importante des données disponibles dans la littérature. On retrouve dans les journaux quelques cas (*Le Parisien* du 22 octobre 1996, édition de Seine-Saint-Denis, rapporte l'arrestation de cinq membres d'une même famille, le père, la mère et leurs trois fils, habitant Grigny dans l'Essonne), mais il faudrait se livrer à un recueil exhaustif pour

pouvoir mesurer l'importance de ce modèle. En réalité, peu de données sont disponibles sur le fonctionnement réel de ce type d'organisation qui cautionne souvent par la dimension familiale l'assimilation de ce trafic à un phénomène « mafieux ».

La recherche effectuée à Marseille pour le CNV détaille un de ces réseaux familiaux, basé sur des liens d'alliance et de germanité. Ces liens ont pour centre le vendeur qui dirige le réseau. Sa sœur s'occupe du stockage de la marchandise et sa femme tient la comptabilité et garde l'argent. Des frères de cette dernière travaillent également dans le réseau. Mais d'autres membres appartiennent au groupe sans avoir de lien familial avec le groupe central. Par ailleurs, après l'apparition d'un « trou » dans la trésorerie, les beaux-frères du vendeur et un autre membre quitteront le réseau. Il est aussi rapporté le cas d'un vendeur local qui fait à l'occasion travailler deux de ses frères (Aquatias et coll., 1997). Ces exemples suggèrent que des fonctions plus ou moins différenciées se mettent en place selon les statuts de chacun dans la famille (aîné/cadet et homme/femme). Il faudrait cependant davantage de données pour systématiser ce modèle. Kokoreff (1997) mentionne également un cas où une collaboration dans la fratrie est présente avec probablement une complicité du père.

Les formes familiales du trafic semblent pouvoir être diversifiées, se restreignant parfois à la fratrie, pouvant se diffuser par les relations d'alliance et traverser ou non les générations. Dans ce dernier cas, il est parfois difficile de décider s'il est seulement question de complaisance de la part des parents ou de réelle complicité. Il est cependant assez clair que les coopérations familiales dans le trafic peuvent s'additionner de relations non familiales, souvent se situant à la périphérie de l'organisation dans les postes les moins valorisants : guetteurs et rabatteurs.

Modèle entrepreneurial

Ce modèle peut prendre plusieurs formes. Il ne s'oppose d'ailleurs pas à la coopération familiale qui supporte aussi parfois des liens hiérarchiques hors famille. Il semble que ces deux modèles ont en commun la définition de rôles différents dans le commerce. Ce sont simplement les critères de définition qui varient : dans un cas, des liens familiaux, dans l'autre, des fonctions hiérarchisées. Ainsi guetteurs, rabatteurs et approvisionneurs, pour citer les fonctions qui apparaissent le plus souvent, sont subordonnés aux vendeurs (qui achètent eux-mêmes et revendent ensuite) et revendeurs.

C'est à Marseille, là encore, que ce modèle ressort le plus clairement (Anonyme, 1994). On note aussi sur ce site des exemples de coopération ponctuelle entre réseaux. Une cité surnommée « le supermarché » peut être rapprochée de ce modèle (Aquatias et coll., 1997). Si des fonctions différenciées apparaissent peu, une certaine organisation existe bien. Le cannabis proposé contient davantage de Δ^9-THC et attire une importante clientèle extérieure à la commune et même au département. De fait, de nombreux vendeurs (parfois

jusqu'à vingt) sont présents. Bien qu'ils soient indépendants les uns des autres et que certains proposent des produits (herbe ou résine) ou des quantités différents (barrette, 12 ou 25), les vendeurs de barrettes organisent des rotations dans l'accueil de manière à se répartir la clientèle. Les herbes et résines viennent en grande partie du Maroc, mais on trouve aussi quelques « fourmis » qui font le voyage aux Pays-Bas une fois par semaine. À ce niveau d'organisation, les bénéfices sont conséquents : un revendeur de cette cité peut gagner jusqu'à 10 000 francs par soir. Mais ces recettes sont soumises à de fortes fluctuations, en raison de la forte concurrence dans la cité et de la faible probabilité qu'une telle recette puisse se renouveler chaque jour. Les risques sont également beaucoup plus importants et les revendeurs de cette cité, bien trop repérables, se font souvent arrêter. Kokoreff (1997) cite également une cité évoquant un même type de fonctionnement, basé sur un grand nombre de vendeurs et une clientèle importante venant d'autres communes, voire d'autres départements.

Ce type de commerce n'est rendu possible que dans la mesure où le produit disponible est plus coté que ceux que les clients pourraient trouver dans des lieux de revente plus proche de chez eux. C'est bien là que la « qualité » du produit joue sur la configuration des marchés locaux. Kokoreff (1997) note avec justesse que l'importance de la clientèle extérieure et l'accroissement des transactions ne doivent pas masquer la dimension du commerce de proximité qui continue également à exister.

Deux cas de figure se détachent dans le modèle entrepreneurial : d'une part, des réseaux où la division du travail domine et où des tâches spécialisées sont définies, d'autre part, des formes plus complexes, ressemblant un peu à des associations locales de petits commerçants, où des rotations peuvent être organisées et où différents espaces stratégiques pour l'accueil et la revente peuvent être distribués entre groupes ou personnes. À ces deux cas de figure peut être rajoutée la vente qui se superpose à une activité commerçante déjà existante, comme dans le cas cité par Kokoreff (1997) d'un café dont le patron et deux employés sont mis en cause pour revente, soit que des transactions s'y soient opérées, soit que l'on y ait pris rendez-vous. Les cafés semblent certainement jouer un rôle dans le marché du cannabis dans certains quartiers, mais il faut bien différencier, si l'on recherche les différents modèles d'organisation du trafic, le café où opèrent différents vendeurs de celui où patrons, gérants ou membres du personnel peuvent être impliqués.

Réseaux diffus basés sur la proximité

Le niveau d'organisation du commerce local est souvent bien moins important. C'est alors qu'apparaît le dernier modèle, qualifié de réseaux diffus basés sur la proximité. Les équipes menées par Schiray sur des cités d'Aulnay-sous-Bois ou Argenteuil (Anonyme, 1994) notent le caractère diffus d'un trafic de cannabis, où les grossistes apparaissent peu alors que les circuits de revente

apparaissent nombreux et forts diversifiés. Ces mêmes auteurs insistent souvent sur la faible structuration du marché du cannabis par rapport à la forte structuration du marché de l'héroïne.

Il existe bien des niveaux d'organisation relativement bas, passant par des réseaux d'achats groupés et de dépannage, que l'on peut observer pratiquement dans tous les milieux de consommation de cannabis. Un vendeur travaille seul ou fait travailler quelques jeunes, se fournit lui-même et ne cherche pas ou peu à étendre son trafic. Les gains sont alors assez faibles. Il gagne rarement plus de 5 000 francs par mois et ses bénéfices sont souvent très aléatoires. Pour un revendeur, travaillant de manière discontinue, à qui l'on donne à écouler 50 grammes, il gagnera entre 500 et 1 500 francs selon le poids de ses barrettes et le prix consenti par le vendeur. Il existe bien sûr quelques gros vendeurs qui font des bénéfices conséquents. Mais, pour la plupart des vendeurs et des revendeurs, la vente est une économie d'appoint ou de survie (Aquatias et coll., 1997).

Dans cette forme de marché du cannabis, un flou existe parfois entre consommateurs et vendeurs. L'organisation du système de distribution se superpose alors à des réseaux de sociabilité préexistants (Bouhnik et Joubert, 1992). Mais c'est aussi que les positions peuvent être interchangeables, la distribution de cannabis s'effectuant également par de nombreux relais de transmission plus souples et plus fluctuants. On trouve ainsi :

- des achats groupés de consommateurs qui peuvent ainsi accéder à une quantité plus importante ou à une qualité supérieure en achetant ensemble ;
- des consommateurs prévoyants qui, achetant des 25 ou des 50, « dépannent » des copains à qui ils donnent ou vendent un peu de leur résine ;
- des « cannabiculteurs » qui font pousser leurs propres plants pour leur consommation, mais qui peuvent aussi revendre à leurs amis quand la récolte dépasse leurs besoins.

C'est la multiplicité de ces moyens de distribution qui crée le flou entourant les marchés. Les formes les plus organisées semblent alors moins conséquentes au niveau local puisque des modes de calcul rationnel basés sur le gain et des modes de calcul basés sur l'affectif et la proximité coexistent toujours : ces deux modes doivent s'équilibrer pour que les vendeurs arrivent à faire de réels bénéfices. Pour comprendre en quoi les modes de vente peuvent jouer ou non sur la consommation, il faut examiner l'autre versant de la transaction, c'est-à-dire l'achat.

Accession des usagers aux réseaux de vente

Différentes enquêtes menées en milieu scolaire (De Peretti et Leselbaum, 1995 ; Ballion, 1999) montrent que les risques pour les jeunes de consommer sont fortement liés à la présence d'autres jeunes, consommateurs de cannabis, dans leurs fréquentations. Plus le nombre d'usagers est élevé, plus le risque d'expérimentation et la fréquence de prise de produits sont importants. Les

lycéens disant avoir des consommations répétées connaissent neuf fois sur dix plus de cinq consommateurs de substances psychoactives illicites.

D'après le Baromètre santé jeunes 1997/1998 (Arènes et coll., 1999), tout laisse à penser que c'est l'offre des produits par les pairs qui induit les premières consommations. Dans ce cadre, l'extension de la consommation et la diminution probable des normes sociales implicites disqualifiant la consommation de cannabis pourraient amener à une poursuite de la croissance des expérimentations et des usages, puisque l'augmentation du nombre des consommateurs accroît, par définition, leur sphère d'influence.

Pour que les jeunes puissent consommer, il est nécessaire qu'ils disposent à la fois de revenus permettant l'achat du produit et des moyens d'accès aux réseaux de distribution. Si ces derniers semblent très présents en milieu scolaire et estudiantin, ainsi que dans certains quartiers défavorisés où la pauvreté facilite l'installation de l'économie souterraine comme ressource alternative, il n'en reste pas moins qu'une des conditions de la poursuite de la consommation est l'accès à ces réseaux. Selon les capacités à établir des relations sociales et à se déplacer des jeunes, la régularité de consommation et la qualité du produit consommé sont amenées à varier de manière complexe. L'usager régulier a intérêt à disposer de plusieurs fournisseurs potentiels pour pouvoir garantir la continuité de sa consommation. Il est donc essentiel pour tout usager régulier et désirant avoir une qualité correcte de cannabis d'être relativement mobile et de connaître le milieu.

Négociation

L'arbitrage des relations sociales joue de manière conséquente sur le rapport entre qualité, quantité et prix du cannabis. Selon les rapports qu'entretiennent vendeurs et acheteurs, selon également le degré d'organisation du trafic, les parts servies seront parfois très différentes.

Si le vendeur est sûr de pouvoir écouler son stock, moins il est lié aux consommateurs par la proximité (résidentielle ou affective), moins il se souciera de soigner une clientèle à laquelle il a peu de comptes à rendre. Mais si les organisations de type familial ou entrepreneurial se laissent peu aller à des rabais conséquents, il existe encore beaucoup de points de vente où les vendeurs et les acheteurs sont liés au moins par des liens de proximité, sinon d'affinités ou d'amitié. Dans ce cas, les acheteurs peuvent faire pression sur leurs vendeurs pour obtenir une barrette « bien servie », c'est-à-dire un peu plus conséquente que la moyenne.

Les vendeurs sont également tenus par les conjonctures du marché, les phénomènes de concurrence ou de répression policière, qui peuvent jouer aussi sur les prix. Les qualités dont peuvent disposer les revendeurs ne sont pas stables : elles varient dans le temps. Enfin, les acheteurs eux-mêmes peuvent créer des relations avec le vendeur en restant relativement fidèles à celui-ci.

L'arbitrage est difficile entre les deux termes qui viennent d'être décrits – logique de gain et logique de proximité – et conditionne également l'accès aux produits des consommateurs au fur et à mesure qu'ils vieillissent. Si l'on trouve ainsi des réseaux de distribution en milieu lycéen (Kokoreff, 1997) ou en milieu estudiantin, il semble que les facilités à se fournir de manière continue baissent au fur à mesure que l'insertion sociale et les occupations familiales et professionnelles augmentent. Moins les gens sont proches d'autres consommateurs, voire de vendeurs, moins leur facilité à s'approvisionner sera grande, sans compter que les qualités des produits sont très variables. Les lieux réputés où se procurer du cannabis sont situés souvent dans des quartiers défavorisés, ce qui peut avoir un effet répulsif sur certains consommateurs des classes sociales moyennes et supérieures. Plus les personnes sont étrangères à un milieu, plus il leur est difficile de conclure une « bonne affaire », puisque c'est alors la logique de gain qui prédomine et que soit le cannabis sera de basse qualité, soit il sera « mal servi ». Ce processus d'éloignement pourrait expliquer la diminution du nombre de fumeurs de cannabis à l'âge adulte. Cependant, on voit que des réseaux de distribution se créent parfois dans certains milieux professionnels ou que certains réseaux de revente tentent d'entrer dans des milieux professionnels.

Extension du marché

L'une des explications les plus courantes de l'extension du système de distribution du cannabis considère que le consommateur, totalement assujetti à son revendeur, doit subir toutes les augmentations de telle sorte qu'il est obligé, à un moment ou un autre, de revendre pour financer sa propre consommation. Le vendeur est quant à lui en position de monopole, en raison du statut illégal du cannabis qui justifie sa rareté et son prix. Cette même illégalité ne permet pas au consommateur de disposer d'informations sur la qualité et les prix, et de trouver éventuellement un autre vendeur (de Choiseul Praslin, 1991). Le défaut de cette analyse est de proposer un même schéma théorique pour des substances psychoactives différentes telles que le cannabis, l'héroïne ou le crack.

Ce raisonnement n'est valide que s'il existe une clientèle type, homogène, dont la principale caractéristique serait d'être dépourvue de capacités de jugement et de possibilités de choix sur le marché. On peut admettre que, si le marché du cannabis est suffisamment développé pour que le client puisse choisir entre plusieurs points de vente, tous les consommateurs n'ont pas de réseaux ou les compétences relationnelles pour en constituer de nouveaux. Néanmoins, il existe des clientèles sachant trouver du cannabis en dehors de toute connaissance préalable ou disposant de plusieurs réseaux et choisissant leurs points de vente en fonction du produit disponible. On ne peut donc prétendre à une clientèle homogène.

Ce raisonnement implique également, de manière implicite, que le consommateur augmentera les doses et donc achètera davantage de produit pour obtenir les mêmes effets. Le cannabis s'intègre mal à ce schéma. De même, le passage à la revente est lié à la position financière de la personne et à sa consommation. Le cannabis n'est pas aussi coûteux que l'héroïne. Les personnes de milieux aisés, usant du cannabis, n'ont certainement pas besoin de se mettre à revendre pour financer leur consommation. En revanche, pour des lycéens ou d'autres jeunes disposant de peu de ressources, la revente est une solution possible pour trouver un peu d'argent. Des jeunes commencent alors à vendre sans qu'ils aient consommé (Aquatias et Jacob, 1998). Mais l'entrée dans le marché du cannabis en favorise la consommation. Des jeunes gens se tournent vers l'économie souterraine pour disposer d'argent, parfois alors même qu'ils ne consomment pas, comme si la problématique s'était inversée et qu'on devenait fumeur d'abord parce que l'on vend du cannabis. Bien sûr, la revente peut toujours être un moyen de financer sa propre consommation. Mais il semble également que, parallèlement, se développe une autre tendance qui révèle la dépendance des jeunes des quartiers défavorisés notamment, mais pas seulement, à la société de consommation et aux ressources monétaires. La vente de cannabis est alors une source de revenus d'appoint. On pourrait alors poser justement la question d'une entrée différentielle dans la consommation de cannabis selon les appartenances sociales des adolescents. Comme le note Peraldi (1997) : « Le cannabis apparaît comme un produit installé entre deux mondes socialement hétérogènes, celui des cités HLM et de la précarité, celui des petites bourgeoisies intellectuelles. » Et probablement pourrait-on rendre ce modèle encore plus complexe en y ajoutant les classes moyennes ayant subi un mouvement de déclassement, celles qui tiennent encore leur place… Usages et accès aux réseaux de distribution, entrées dans le trafic, tout cela s'inscrit avant tout dans l'ensemble des ressources dont peuvent disposer les jeunes (et les moins jeunes). En ce sens, tout schéma simplificateur du passage de la consommation au *deal* s'avère inopérant.

En conclusion, le marché du cannabis présente une structure particulièrement complexe. Il articule des formes diversifiées qui s'établissent dans la tension entre une logique de gain, basée sur l'idéologie capitaliste, et une logique de proximité et d'interconnaissance. Cette tension joue sur l'organisation du réseau de vente et sur les relations entre clientèle et (re)vendeurs.

Au niveau de l'organisation du réseau de vente, plusieurs gammes de possibilités se déclinent. Elles vont de la division rationnelle du travail, où plusieurs personnes ont des tâches différenciées en fonction de leur position dans un réseau d'acquisition et de leurs savoir faire, respectent une hiérarchie plus ou moins formelle qui s'exprime aussi dans les « salaires » attribués à chacun, à un mode de distribution diffus basé de manière importante sur des sociabilités préexistantes, en passant par un système d'organisation basé sur des relations

sociales familiales qui attribuent les valeurs et les places de chacun dans le réseau. Entre ces trois modèles existe une multitude de positions intermédiaires.

Le degré de sécurité que les différents partenaires trouvent dans le mode d'organisation choisi est aussi fonction des relations qui les lient : liens familiaux, contractuels, amicaux voire culturels. Il est possible que les modes de distribution dits ethniques trouvent également leur place dans cette configuration, par la connaissance préalable de réseaux de connaissances sécurisés en partie par le partage d'une culture commune.

Au niveau des relations avec la clientèle, il semble qu'on retrouve également l'expression de cette logique puisque le rapport entre qualité, quantité et prix varie selon les relations entre clients et vendeurs. Dans la logique de gain, le vendeur essaie de dégager le plus de bénéfice possible de l'opération, parfois au détriment des relations sociales entretenues avec la clientèle ; dans la logique de proximité, les relations sociales entre vendeur et acheteur jouent sur la négociation. Les différents « plans » de vente vont se constituer en référence à ces deux logiques, sans systématiquement s'exclure l'une ou l'autre. Tout réseau de vente peut disposer de segments plus ou moins contractuels ou affectifs ; de la même manière, le fait de disposer d'une clientèle de proximité n'exclut pas la possibilité de disposer également d'une clientèle quasi inconnue (et inversement).

La logique de gain et la logique de proximité sont présentes dans toute opération de vente et d'achat, dans des proportions variables. Toutefois, le statut illégal du cannabis implique aussi que les vendeurs peuvent parfois donner des quantités ou des produits contestables sans se soucier de futures réclamations. Dans le cas des quartiers défavorisés, le fait que la vente de cannabis se cumule souvent à d'autres recours (travail, stages et intérim, travail au noir et autres activités illicites) dans des situations diverses (scolarité, travail, « galère ») rend les réseaux instables, multiplie les positions et diversifie les filières. Enfin, l'existence de plus en plus fréquente de jeunes sans travail et vivant des ressources de l'économie souterraine a contribué à « durcir » le marché, avec une concurrence de plus en plus grande dans ce domaine. De même, la diversification des produits disponibles sur le marché et la question récurrente des produits adultérants rendent compte des tensions dans un marché pris entre une idéologie communautaire et une idéologie capitaliste. La tendance à l'augmentation de la « cannabiculture » par des particuliers qui produisent pour leur propre consommation peut être interprétée comme une réaction à un marché de plus en plus aléatoire en termes de qualité et de coût.

Sylvain Aquatias
Sociologue, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. L'économie souterraine de la drogue. Conseil national des villes, juin 1994

ARENES J, JANVRIN MP, BAUDIER F. Baromètre santé jeunes 1997-1998, éd CFES. 1999

ANONYME. La géopolitique mondiale des drogues, 1998-1999, Observatoire géopolitique des droques, avril 2000

AQUATIAS S, JACOB E. Usage de psychotropes et prévention des conduites à risques, Conseil Général de Seine-Saint-Denis, mission départementale de prévention des toxicomanies, 1998

AQUATIAS S, KHEDIM H, MURARD N, GUENFOUD K. L'usage dur des drogues douces, Recherche sur la consommation de cannabis dans la banlieue parisienne. Délégation générale de lutte contre les drogues et la toxicomanie, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, GRASS, 1997

BALLION R. Les conduites déviantes des lycéens. Centre d'analyse et d'intervention sociologiques, EHESS,CNRS, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, avril 1999

BOUNIKH P, JOUBERT M. Économie des pratiques toxicomiaques et lien social. *Dépendances* 1992, **4**

DE CHOISEUL PRASLIN C-H. La drogue, une économie dynamisée par la répression, CNRS, Paris, 1991

INGOLD F-R, TOUSSIRT M, GOLDFARB M. Étude sur l'économie souterraine de la drogue : le cas de Paris. IREP, décembre 1995

INGOLD F-R, TOUSSIRT M. Le cannabis en France, Anthropos, Paris, 1998

KOKOREFF M, avec la participation de LEFEBVRE C, OBLET T, SCHWARTZKOPF A. De la défonce à l'économie informelle. Processus pénal, carrières déviantes, actions de prévention liés à l'usage de drogues dans les quartiers réputés « sensibles ». Clersé, Ifresi, 1997

MURA P, PERRIN M, CHABRILLAT M, GIRARD J, DUMESTRE-TOULET V, PEPIN G. L'évolution des teneurs en Δ^9-THC dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annales de Toxicologie Analytique* 2001, **13** : sous presse

PERALDI M. Le cannabis dans les économies souterraines : une approche exploratoire. AMPT, Colloque cannabis, mai 1997

DE PERETTI C, LESELBAUM N, avec la collaboration de BENSLIMANE S et POIRIER C. Tabac, alcool, drogues illicites, opinions et consommations des lycéens, INRP, Paris, 1995

SCHENSUL J, HUEBNER C, SINGER M, SNOW M, FELICIANO P, BROOMHALL L. The high, the money, and the fame : the emergent social contexte of « new marijuana » use among urban youth. *Med Anthropol* 2000, **18 :** 389-414

Génétique et cannabis

Le cannabis, substance psychoactive illicite la plus consommée, est généralement considéré comme ayant peu de pouvoir addictif ou d'effets secondaires graves. En réalité, la vulnérabilité aux effets du cannabis pourrait varier en fonction du terrain génétique, qui prédétermine à la fois les effets subjectifs ressentis par le sujet après une prise de cannabis et le risque de développer des complications aiguës ou chroniques liées à cette consommation, en particulier les effets psychodysleptiques (ou psychopathogènes), l'abus et la dépendance.

Les études d'épidémiologie génétique ont clairement montré l'existence de facteurs génétiques de vulnérabilité à la dépendance ou à l'abus de substances psychoactives (Duaux et coll., 2000). Elles regroupent des études d'agrégation familiale (Croughan, 1985 ; Rounsaville, 1991 ; Dinwiddie et Reich, 1993), les plus récentes portant sur de grands groupes de patients (Merinkangas et coll., 1998 ; Bierut et coll., 1998), et des études d'adoption (Cadoret et coll., 1986, 1995, 1996) ou de jumeaux (Grove et coll., 1990 ; Tsuang et coll., 1996, 1998 ; Van der Bree et coll., 1998 ; Kendler et Prescott, 1998 ; Kendler et coll., 2000a et b) cherchant à estimer le poids respectif des facteurs environnementaux et génétiques.

La question posée est en effet celle du poids relatif des facteurs de vulnérabilité génétiques - communs au risque de dépendance à une substance quelle qu'elle soit, ou spécifiques au cannabis - et des facteurs environnementaux, en fonction du type de substance ou du mode de consommation. Outre les problèmes de consommation excessive ou de dépendance, la susceptibilité au cannabis pourrait également comporter la vulnérabilité individuelle aux effets subjectifs du cannabis, en particulier psychotomimétiques ou psychotogéniques.

Transmission familiale

L'étude de Bierut et coll. (1998) a analysé la transmission des comorbidités de dépendance à l'alcool, au cannabis, à la cocaïne et au tabac chez 1 212 patients dépendants à l'alcool, issus de l'étude COGA (*Collaborative study on the genetics of alcoholism*) et 2 755 apparentés de 1er degré. Enfin, 217 sujets « contrôles » et 254 de leur apparentés ont été recrutés dans la population générale. La critériologie appliquée est celle du DSM-IIIR, qui est plutôt inclusive, puisqu'elle ne recquiert qu'un mois de durée des symptômes pour caractériser un abus ou une dépendance. La prévalence de l'abus ou de la dépendance à une substance psychoactive chez les apparentés au 1er degré de sujets dépendants à l'alcool est de 44 %, répartis comme suit : 80 % d'abus ou

de dépendance à l'alcool, 20 % au cannabis, 15 % à la cocaïne et 35 % de fumeurs. Ces prévalences sont largement supérieures à celles observées chez les apparentés au 1er degré de sujets issus de la population générale. L'existence d'une comorbidité alcool-cannabis chez le proposant (1er sujet interviewé de la famille) augmente le risque de dépendance au cannabis chez son apparenté au 1er degré d'un facteur 2, que cet apparenté soit ou non dépendant à l'alcool, suggérant une susceptibilité spécifique au cannabis. Les meilleurs prédicteurs de la dépendance au cannabis chez l'apparenté au 1er degré sont le jeune âge, la dépendance à une substance chez l'apparenté et le sexe (masculin) de l'apparenté. Une fois ces facteurs contrôlés, le meilleurs prédicteur est la présence d'une dépendance au cannabis chez les proposants alcoolodépendants. Le fait d'avoir un apparenté consommant une substance est susceptible de faciliter l'accessibilité de son apparenté au 1er degré à la substance ; afin de limiter ce biais d'accessibilité, les analyses ont été confirmées en restreignant les analyses aux sujets ayant été au moins une fois exposés au cannabis.

Les conclusions de cette étude sont que les apparentés des patients alcooliques ont un risque accru de dépendance à une substance ; ceci est observé quel que soit le statut des apparentés vis-à-vis de l'alcool, suggérant que cette augmentation du risque est en partie indépendante de l'alcool. La transmission familiale apparaît à la fois commune aux différentes substances mais également partiellement spécifique.

L'étude de Merikangas et coll. (1998) a porté sur 231 proposants dépendants aux opiacés, à la cocaïne, au cannabis ou à l'alcool, 61 contrôles et 267 de leurs apparentés au 1er degré. Dans cette étude, le taux d'abus ou de dépendance aux « drogues dures » (cocaïne, stimulants) chez les apparentés est d'environ 8 % lorsque le proposant est dépendant au cannabis : ce taux est identique à celui observé dans le cas d'une dépendance du proposant à la cocaïne, inférieur à celui observé lorsque la dépendance concerne les opiacés (14 %) et nettement supérieur aux taux observés en cas d'alcoolisme du proposant (4 %) et dans le groupe contrôle (1,2 %). La prévalence de l'alcoolisme chez les apparentés de proposants dépendants au cannabis ou à l'alcool est augmentée par rapport à ceux dépendants aux opiacés et à la cocaïne. Enfin, la prévalence de la dépendance à la nicotine est augmentée chez tous les apparentés de proposants dépendants à une substance psychoactive quelconque.

Globalement, les apparentés de sujets présentant un trouble addictif ont un risque 4,5 fois supérieur d'avoir eux-mêmes un trouble lié à l'abus de substance. La prévalence d'un abus de substance chez les apparentés de proposants alcooliques avec abus de substances est supérieure à celle d'apparentés de proposants ayant un alcoolisme seul. Inversement, le risque d'alcoolisme chez les apparentés est plus important lorsque le proposant est alcoolique que lorsque l'abus de substance ne concerne pas l'alcool, suggérant une part de vulnérabilité spécifique à l'alcool. Après la prise en compte de facteurs

confondants démographiques ou cliniques, l'alcoolisme et l'abus d'autres substances psychoactives semblent s'agréger indépendamment dans les familles : en effet, on n'observe pas de modification de l'association entre abus de substance chez le proposant et chez les apparentés par la présence d'un alcoolisme chez le proposant, ou encore inversement entre l'alcoolisme chez le proposant et chez les apparentés en fonction de la présence d'un abus de substances chez le proposant. La plus forte association apparaît pour l'abus de substance, qu'il y ait ou non alcoolisme, chez les apparentés de proposants avec abus de substances (*odds ratio* = 7,9) mais il existe une association significative pour l'alcoolisme chez les proposants et les apparentés. Pour chacune des substances psychoactives examinées, l'*odds ratio* le plus élevé est retrouvé pour un abus de la même substance chez le proposant et l'apparenté. Pour le cannabis, l'*odds ratio* est de 5,8, supérieur à celui observé pour l'alcoolisme (4,2).

Cette étude montre donc une augmentation importante (x 8) du risque d'abus de substance chez les apparentés de sujets présentant une dépendance à l'alcool ou à une autre substance psychoactive et confirme l'existence d'une agrégation partiellement spécifique pour le cannabis. Ce risque spécifique est moins important que pour les opiacés (*odds ratio* = 10), mais supérieur à celui observé pour la cocaïne ou l'alcool. Il faut souligner la difficulté de ces études nécessitant de très larges groupes du fait de la fréquence de la comorbité de la consommation des différentes substances.

Études de jumeaux

La plupart des travaux récents portent sur des paires de jumeaux (homozygotes ou dizygotes) sur lesquelles est recherchée la concordance des troubles liés à la consommation de substance psychoactive. Deux grandes populations ont été étudiées, celle issue du registre des jumeaux des soldats recrutés pour la guerre du Viêtnam (Tsuang et coll., 1996) et celle des jumeaux issus de Virginie (Kendler et coll., 2000a et b).

Ces études permettent la comparaison de la concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes. Elles utilisent un modèle d'analyses statistiques (logiciel LISREL) développé par Neal et Cardon (1992) permettant de mettre en équation le poids respectif (proportion de la variance expliquée) dans l'expression phénotypique de trois facteurs : un facteur génétique additif (héritabilité), un facteur environnemental commun (ou partagé) et un facteur environnemental non partagé (individuel) (Tsuang et coll., 1996). Le modèle complet (à trois facteurs) est comparé à des modèles simplifiés. Le modèle retenu est celui qui, avec le moins de facteurs, permet de rendre compte des résultats observés. Lorsque la corrélation entre jumeaux monozygotes est plus du double de celle de la corrélation entre jumeaux dizygotes, l'existence de

facteurs génétiques non additifs est suggérée. Ces facteurs génétiques pourraient correspondre à des gènes uniques ayant un effet majeur ou à une interaction entre un petit nombre de locus génétiques ; cette possibilité peut être testée statistiquement. Enfin, l'existence d'un contact plus ou moins proche entre les deux jumeaux a été évaluée dans certaines de ces études, mais la fréquence du contact ne semble pas influencer de façon significative le degré de similarité des deux jumeaux pour l'abus de substance.

L'étude de Tsuang et coll. (1996), portant sur 3 372 paires de jumeaux et utilisant les critères du DSM-IIIR, montre une prévalence-vie d'environ 10 % pour l'abus ou la dépendance à au moins une substance illicite, 6,6 % pour le cannabis. La concordance entre jumeaux monozygotes pour l'abus ou la dépendance à au moins une substance illicite est de 26 % (22,3 % pour le cannabis), largement supérieure à celle de jumeaux dizygotes (16 %, 14,5 % pour le cannabis)). Le modèle rendant le mieux compte des résultats observés comporte essentiellement deux facteurs (génétique et environnement partagé) expliquant à parts équivalentes la variance.

L'étude de la concordance de l'abus de différentes substances sur cette même population (Tsuang et coll., 1998) montre qu'il existe un facteur commun de vulnérabilité pour l'abus de cannabis, sédatifs, stimulants, héroïne et opiacés et substances psychédéliques. Cette vulnérabilité commune, influencée par des facteurs génétiques, environnementaux partagés et environnementaux spécifiques, ne concerne pas au même niveau chacune des substances étudiées. En ce qui concerne le cannabis, sur les 33 % de la variance liée au facteur génétique, 11 % correspondent à un facteur génétique spécifique. Sur les 30 % de la variance expliquée par le facteur environnemental familial, 12 % correspondent à un facteur spécifique au cannabis : le cannabis se distingue ainsi des autres substances par l'existence d'un facteur environnemental au sein de la famille, qui lui serait spécifique. Enfin, un facteur environnemental non familial partagé (6 % de la variance) est lui aussi spécifique du cannabis.

L'influence de l'interaction gène/environnement sur l'existence de troubles des conduites (TC) et d'une dépendance à l'alcool ou au cannabis a été étudiée sur 1 856 paires de jumeaux monozygotes et 1 479 paires de jumeaux dizygotes de sexe masculin issus de la même cohorte (True et coll., 1999), avec une évaluation des troubles sur la base des critères DSM-IIIR. La prévalence du trouble des conduites était de 8 %, celle de la dépendance à l'alcool ou au cannabis de 38 % et 7 %, respectivement. Chez les patients alcooliques, 13 % étaient dépendants au cannabis, contre seulement 3 % chez les sujets non alcoolodépendants. Les troubles des conduites de l'enfant, correspondant à des traits antisociaux, pourraient avoir un lien avec la tendance aux conduites addictives, mais semblent plus souvent associés à l'alcoolisme qu'à la dépendance au cannabis (prévalence de l'alcoolisme 65 % si TC *vs* 34 % sans TC ; 18 % *vs* 7 % pour le cannabis). Le poids du facteur génétique dans le trouble des conduites reste controversé : alors qu'il était de 6 % dans une étude menée antérieurement sur cette même cohorte (Lyons et coll., 1997) et de 71 % dans

une étude australienne (Slutske et coll., 1997), il n'est pas retrouvé dans cette étude (True et coll., 1999) ; en revanche, le facteur environnemental familial partagé participe pour près de la moitié de la variance. En ce qui concerne le cannabis, le poids génétique contribue pour près de la moitié à la variance comme facteur génétique spécifique (36 %) mais aussi comme facteur génétique commun à l'alcoolisme (7,6 %). Les facteurs environnementaux comportent 5,4 % de facteurs non familiaux qui se superposent à ceux responsables de l'alcoolisme et 21 % de facteurs environnementaux familiaux partagés avec le risque trouble des conduites et alcoolisme. Ces résultats suggèrent qu'il existe des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux familiaux et non familiaux à l'origine d'une vulnérabilité commune au cannabis et à l'alcool.

Kendler et Prescott (1998) ont étudié 800 paires de jumelles (485 homozygotes, 335 dizygotes) issues du registre de Virginie. Parmi celles-ci, environ 48 % ont un usage simple de cannabis et 7 % un usage intensif. De plus, 8 % présentent, selon les critères du DSM-IV (présence des symptômes pendant au moins un an), un abus de cannabis et environ 2 % une dépendance. La concordance est largement supérieure chez les jumelles monozygotes (environ 47 % pour l'abus et 12 % pour la dépendance) comparée à 15 % et 11 %, respectivement, chez les dizygotes. Le poids respectif des facteurs environnementaux et génétiques dépend du type d'usage du cannabis. Ainsi, l'usage simple dépend à parts presque égales de facteurs génétiques (40 %) et d'un facteur environnemental non familial (35 %), alors que l'usage intensif, l'abus ou la dépendance au cannabis sont essentiellement dépendants de facteurs génétiques (respectivement 79 %, 72 % et 62 %). L'étude réalisée sur 1 193 paires de jumeaux de sexe masculin (708 monozygotes, 490 dizygotes) (Kendler et coll., 2000a), utilisant toujours la critériologie du DSM-IV, montre un taux de prévalence environ deux fois plus élevé que chez les jumelles pour ce qui concerne l'abus (16 %), la dépendance (4 %), ou l'usage intensif (14 %), alors que la prévalence de l'usage simple est à peu près similaire (50 %). La concordance est, là aussi, largement supérieure chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus (58 % *vs* 38 %), la dépendance (28 % *vs* 9 %) et l'usage intensif (63 % *vs* 41 %), alors qu'elle est tout à fait similaire pour l'usage simple (73 % *vs* 71 %). De façon cohérente, le modèle trouve un poids plus important des facteurs génétiques dans l'usage intensif, l'abus et la dépendance (respectivement 84 %, 76 % et 58 %), alors que l'usage relève à la fois de facteurs génétiques, environnementaux partagés et environnementaux spécifiques à parts égales (un tiers chacun). Ces auteurs ne retrouvent pas de facteur environnemental ayant un rôle important dans le déterminisme de la dépendance ou de l'abus au cannabis, contrairement aux résultats de l'équipe de Tsuang. Une part de ces divergences pourrait être liée à l'usage d'une critériologie moins spécifique pour le groupe de Tsuang, où l'étude de l'abus et de la dépendance est souvent mêlée avec des critères de durée inférieure (un mois pour le DSM-IIIR).

Les résultats de l'étude de Van der Bree et coll. (1998) sur 188 paires de jumeaux dont l'un des proposants est abuseur ou dépendant à au moins une substance vont dans le même sens. Les prévalences concernant l'usage de cannabis (au moins 10 fois dans l'année) étaient respectivement de 57 % et 51 % chez les hommes et les femmes. Celles concernant l'abus étaient respectivement de 38 % et 35 %, et de 23 % et 27 % pour la dépendance seulement. La part génétique atteint près de 70 % de la variance pour l'abus ou la dépendance au cannabis, s'additionnant à une part environnementale partagée de 24 %.

Une étude menée sur 1 412 paires de jumeaux des deux sexes âgés de 8 à 16 ans s'est intéressée à l'initiation de la consommation de cannabis (Maes et coll., 1999). Selon la même méthodologie d'analyse, les facteurs génétiques n'apparaissent pas avoir un poids significatif dans l'usage de cannabis (actuel ou sur la vie entière), alors que le poids de l'environnement partagé rend compte d'environ 38 % de la variance. Le poids du facteur génétique augmente avec la sévérité de la consommation de substances : de pratiquement nul pour la consommation de tabac ou l'usage d'alcool en famille, il apparaît pour l'usage caché d'alcool ou la consommation de cannabis, avec une concordance légèrement plus élevée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes.

Tsuang et coll. (1999) ont étudié les transitions entre les différents niveaux de l'usage d'un toxique sur 3 200 paires de jumeaux interviewés par téléphone. La prévalence de l'exposition au cannabis est de 82 % : 47 % ont déjà consommé, 30 % en ont consommé au moins 5 fois, 21 % en ont consommé régulièrement (au moins une fois par semaine) et 7 % présentent un abus ou une dépendance au cannabis. Comparé aux autres substances psychoactives, le cannabis a le plus fort taux de transition de l'exposition à l'usage, de la première expérience à l'usage répété (> 5 fois) et de l'usage répété vers un usage régulier : les probabilités conditionnelles pour un passage d'un niveau à celui qui lui est juste supérieur sont respectivement de 57 %, 64 % et 70 %. En revanche, le taux de passage d'un usage régulier à un abus ou une dépendance est de 33 % pour le cannabis, alors qu'il est de 56 % pour la cocaïne et de 42 % pour l'héroïne. La décision d'initier une consommation de cannabis quand le sujet est exposé dépendrait de facteurs génétiques (44 %), comme l'est celle de l'initiation d'une consommation de cocaïne ou d'amphétamine. La poursuite de cette consommation apparaît également dépendre de facteurs génétiques (53 % de la variance). En revanche, le poids de la génétique n'apparaît plus significatif lors de la transition vers l'abus ou la dépendance. La contradiction entre ce résultat et des données antérieures pourrait être due à un manque de puissance, du fait de la diminution de la taille du groupe de sujets étudiés au fur et à mesure de l'augmentation des niveaux de consommation. À tous les niveaux de transition, le poids des facteurs environnementaux spécifiques, et non des facteurs environnementaux partagés, apparaît également important pour le cannabis.

Nature du facteur génétique

Les facteurs génétiques concernés peuvent être communs aux différentes substances, ou bien au contraire spécifiques.

En ce qui concerne les facteurs génétiques communs, certains gènes spécifiques des traits de personnalité pourraient être en jeu par le biais du comportement qu'ils déterminent. Ainsi, il a été montré qu'une personnalité antisociale pouvait favoriser la consommation, l'abus ou la dépendance au cannabis (Robins, 1998 ; Scherrer et coll., 1996) ; il en est de même pour l'impulsivité, en population générale comme en population de patients psychiatriques (Liraud et coll., 2000 ; Dervaux et coll., 2001). L'impulsivité pourrait être sous-tendue par des modifications du métabolisme de la sérotonine (Cloninger et coll., 1993) : une association a ainsi été montrée entre un polymorphisme fonctionnel du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine et différentes pathologies associées à l'impulsivité, y compris certaines formes d'alcoolisme (Hallikainen et coll., 1999). La recherche de sensation est également un facteur important augmentant le risque d'usage nocif de substance (Segal, 1977 ; Zuckerman et coll., 1984). Une étude de jumeaux (289 monozygotes et 245 dizygotes) montre une héritabilité d'environ 31 % pour l'usage de cannabis et recherche l'association de l'usage de cannabis avec les conduites à risque. La composante génétique de l'abus de cannabis pourrait être partagée avec certaines conduites à risque (jusqu'à 40 % de la variance). Les conduites à risque étudiées dans ce travail semblent ne pas correspondre à une entité homogène (Miles et coll., 2001). Ce facteur commun aux addictions pourrait également concerner la voie finale commune de l'addiction qui met en jeu les systèmes dopaminergiques, notamment la régulation de la libération de la dopamine au sein du noyau accumbens. Les gènes des systèmes dopaminergiques, en particulier celui du récepteur D3 fortement concentré dans cette région, et les gènes régulant les systèmes dopaminergiques sont des gènes candidats. Il a été montré une association entre le polymorphisme Bal I du gène du récepteur D3 et l'abus de substance chez les patients schizophrènes et chez les toxicomanes ayant une recherche de sensation élevée (Krebs et coll., 1998 ; Duaux et coll., 2000). Ces facteurs génétiques communs pourraient être en relation avec le risque de « première expérience », ou le risque addictogène d'une manière générale. L'accessibilité du cannabis en fait l'une des principales substances recherchées et donc surconsommées.

À l'inverse, les facteurs génétiques spécifiques pourraient concerner les effets subjectifs de la consommation de cannabis mais aussi l'importance de la répercussion de cette consommation sur les systèmes neuronaux, par l'intermédiaire de modifications du métabolisme des endocannabinoïdes ou des réponses cellulaires à l'activation des récepteurs au cannabis. Lyons et coll. (1997) suggèrent qu'il existe une composante génétique dans l'effet subjectif ressenti après consommation de cannabis. Ils ont étudié, sur la cohorte du registre du Viêtnam, 8 169 paires de jumeaux dont 2 513 avaient consommé

plus de 5 fois du cannabis. Les sujets ont été interrogés sur 23 impressions subjectives regroupées par analyse en composantes principales en deux facteurs, positif et négatif. La concordance dans la qualification des effets dans les paires de monozygotes est d'environ 30 % tant pour les effets positifs que négatifs, alors qu'elle est de moins de 10 % pour les jumeaux dizygotes. La modélisation montre un poids du facteur génétique comptant pour 25 % de la variance et un poids plus important de l'environnement non partagé comptant pour 74 % de la variance de l'expression phénotypique.

Un point spécifique de la vulnérabilité au cannabis concerne la vulnérabilité aux effets psychotomimétiques de la substance. Le cannabis induit chez certains sujets des phénomènes de distorsion perceptuelle, voire des hallucinations et des idées délirantes. De plus, il peut provoquer une exacerbation des éléments psychotiques, notamment hallucinatoires, chez certains sujets schizophrènes. La vulnérabilité à ces effets psychotomimétiques pourrait être génétiquement déterminée, puisque les effets subjectifs semblent en partie génétiquement transmis dans les études de jumeaux. En outre, certains arguments plaident en faveur du rôle d'un dysfonctionnement des systèmes cannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie, que la consommation de cannabis pourrait aggraver : une étude prospective menée sur une large cohorte montre ainsi que la consommation de cannabis augmenterait le risque de schizophrénie (Andreasson et coll., 1987). Sur un échantillon relativement modeste, Mc Guire et coll. (1995) montrent que le risque de schizophrénie est dix fois plus élevé chez les apparentés au 1er degré de patients présentant un tableau psychotique aigu sous cannabis que chez les apparentés de patients ayant présenté un trouble psychotique sans consommation de cannabis. Il n'est pas retrouvé d'excès pour d'autres pathologies telles que les troubles bipolaires, les dépressions ou d'autres psychoses atypiques. La conclusion des auteurs est que l'usage de cannabis pourrait être lié à une prédisposition génétique en partie commune avec celle de la schizophrénie.

Études de génétique moléculaire

Le récepteur au cannabis de type 1 (CB1) exprimé dans le système nerveux central a été cloné et plusieurs polymorphismes ont été décrits. Le polymorphisme répété (AAT)n a été étudié dans des populations de sujets toxicomanes (Commings et coll., 1997). Une plus faible fréquence des allèles comportant moins de 4 répétitions a été montrée chez 92 sujets toxicomanes intraveineux (cocaïnomanes et héroïnomanes pour l'essentiel, mais tous abuseurs ou dépendants au cannabis) comparés à une population contrôle (n = 114). L'association est plus particulièrement retrouvée chez les sujets dépendants aux amphétamines, à la cocaïne et au cannabis. Ces résultats sont en accord avec les interactions fonctionnelles réciproques entre les systèmes cannabinoïdes et les systèmes dopaminergiques mésolimbiques. Ils n'ont pas

été répliqués dans une population chinoise de 750 abuseurs d'héroïne *vs* 396 contrôles (Li et coll., 2000). Cette association n'a pas non plus été retrouvée dans une population de 82 sujets toxicomanes caucasiens comparés à des contrôles (Krebs et coll., communication personnelle).

Une première étude du polymorphisme (AAT)n du récepteur CB1 chez les schizophrènes (Dawson, 1995) n'avait pas montré de différence entre cette population et une population contrôle, ni de liaison (méthode paramétrique ou non paramétrique) dans la schizophrénie. Une autre étude (Krebs et coll., communication personnelle) menée sur 102 patients *vs* 89 témoins n'a également pas montré de différences chez les schizophrènes pris dans leur ensemble *versus* la population contrôle pour ce même polymorphisme, en accord avec les résultats d'une étude chinoise (Tsai et coll., 2000). En revanche, la répartition des allèles est significativement différente entre les patients schizophrènes chez qui le cannabis n'a vraisemblablement pas joué de rôle dans le déclenchement de leur pathologie, et ceux pour lesquels le cannabis semble avoir précipité le déclenchement du trouble schizophrénique. En effet, un défaut de l'allèle 8 est trouvé chez ces derniers, et non pas chez les autres patients schizophrènes ou les sujets contrôles. En outre, le défaut d'allèle 8 observé chez les patients schizophrènes « susceptibles » au cannabis est aussi significatif comparé à une population de patients toxicomanes non schizophrènes tous exposés et au moins abuseurs de cannabis (Krebs et coll., communication personnelle). Ces résultats suggèrent que l'allèle 8 pourrait être associé à un risque diminué de décompensation psychotique sous cannabis en rapport soit avec une différence fonctionnelle de ce polymorphisme, soit avec une mutation à proximité. Par ailleurs, il a également été montré une association entre un polymorphisme non fonctionnel situé dans l'exon 1 et l'abus de substance dans la schizophrénie (Leroy et coll., 2001).

En conclusion, on retiendra des différentes études de génétique épidémiologique la notion que des facteurs génétiques, environnementaux familiaux et environnementaux spécifiques à la personne déterminent la vulnérabilité à la consommation de cannabis. La part du facteur génétique apparaît plus importante en cas d'abus et de dépendance qu'en cas d'usage simple ou répété. Cependant, les études de transition suggèrent l'influence de facteurs génétiques dès le passage d'une simple exposition au cannabis vers l'usage répété de cannabis et la poursuite de cette consommation (part du facteur génétique aux environs de 40 %). Si un tiers des sujets présentant un usage régulier passent à un abus ou une dépendance, l'analyse ne permet toutefois pas de conclure quant à l'importance du poids génétique dans cette transition. Ces études montrent également qu'une part de la vulnérabilité génétique au cannabis pourrait être commune aux différentes substances, et plus particulièrement à l'alcool. Il faut souligner cependant la difficulté de ces études sur les jumeaux,

qui présentent certaines limitations méthodologiques : entretien téléphonique dans certains cas, et donc évaluation à distance de l'abus ou la dépendance, problèmes liés à l'usage d'une critériologie plus ou moins stringente. Une autre difficulté, quasi incontournable, est l'association de la consommation de plusieurs toxiques chez les sujets explorés, notamment entre l'alcool et le cannabis.

Les facteurs génétiques de vulnérabilité au cannabis semblent comporter des facteurs communs aux autres substances psychoactives et des facteurs qui lui sont spécifiques. Les facteurs génétiques communs aux différentes substances sont vraisemblablement ceux sous-tendant les conduites addictives et les phénomènes de tolérance/dépendance (systèmes dopaminergiques) ainsi que les traits tempéramentaux favorisant l'accès aux substances (impulsivité, recherche de sensation). Les études de génétique moléculaire sur les récepteurs au cannabis ou encore sur les enzymes impliquées dans le métabolisme des endocannabinoïdes sont à ce jour très peu nombreuses et contradictoires. Elles apparaissent pourtant intéressantes pour rechercher l'influence de facteurs spécifiques de vulnérabilité à l'abus ou la dépendance au cannabis ainsi que la vulnérabilité aux effets psychotomimétiques du cannabis. Celle-ci pourrait ne concerner qu'une faible part des personnes exposées, mais elle soulève la question d'une physiopathologie en partie commune avec la schizophrénie.

Marie-Odile Krebs
Responsable de l'EPI 0117 de l'Inserm
« Physiopathologie des maladies psychiatriques, développement et vulnérabilité »
Hôpital Sainte-Anne, Paris

Bibliographie

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2 :** 1483-1486

BIERUT LJ, DINWIDDIE SH, BEGLEITER H, CROWE RR, HESSELBROCK V et coll. Familial transmission of substance dependence : alcohol, marijuana, cocaïne, and habitual smoking : a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 982-988

CADORET R, TROUGHTON E, O'GORMAN M, HEYWOOD E. An adoption study of genetic and environmental factors in drugabuse. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43 :** 1131-1136

CADORET RJ, YATES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52 :** 42-52

CADORET RJ, YATES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. An adoption study of drug abuse/dependency in females. *Compr Psychiatry* 1996, **37 :** 88-94

CLONINGER CR, SVRAKIC NM, PRZYBECK TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50 :** 975-990

COMINGS DE, MUHLEMAN D, GADE R, JOHNSON P, VERDE R et coll. Cannabinoid receptor gene (CNR1) : association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 161-168

CROUGHAN JL. The contribution of familily studies to understanding drug abuse. *In :* Studying Drug Abuse. ROBINS LN, ed. New Brunswick, NJ : Rutgers university press, 1985

DAWSON E. Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene : use in linkage and asociation studies of schizophrenia. *Psychiatry Genetics* 1995, **5 :** S50-S51

DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X, BOURDEL MC, LEBORGNE MH et coll. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia ? *Am J Psychiatry* 2001, **158 :** 492-494

DINWIDDIE SH, REICH T. Genetic and family studies in psychiatric illness and alcohol and drug dependence. *J Addict Dis* 1993, **12 :** 17-27

DUAUX E, KREBS MO, LOO H, POIRIER MF. Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 109-114

GADZICKI D, MULLER-VAHL K, STUHRMANN M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999, **13** : 321-323

GROVE W, ECKERT E, HESTON L, BOUCHARD T, SEGAL N, LYKKEN D. Heritability of substance abuse and antisocial behavior : a study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry* 1990, **27 :** 1293-1304

GYNTHER LM, CAREY G, GOTTESMAN II, VOGLER GP. A twin study of non-alcohol substance abuse. *Psychiatry Res* 1995, **56** : 213-220

HALLIKAINEN T, SAITO T, LACHMAN HM, VOLAVKA J, POHJALAINEN T et coll. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999, **4 :** 385-388

KARKOWSKI LM, PRESCOTT CA, KENDLER KS. Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female-female pairs. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 665-670

KENDLER KS, PRESCOTT CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1016-1022

KENDLER KS, KARKOWSKI LM, COREY LA, PRESCOTT CA, NEALE MC. Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *Br J Psychiatry* 1999, **175** : 351-356

KENDLER KS, KARKOWSKI LM, NEALE MC, PRESCOTT CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000a, **57** : 261-269

KENDLER KS, MYERS J, PRESCOTT CA. Parenting and adult mood, anxiety and substance use disorders in female twins : an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychol Med* 2000b, **30** : 281-294

KITTLER JT, GRIGORENKO EV, CLAYTON C, ZHUANG SY, BUNDEY SC et coll. Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to Delta9-Δ^9-THC in rats. *Physiol Genomics* 2000, **3** : 175-185

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3 :** 337-341

KREBS MO, LEROY S, DUAUX E, BOURDEL MC, GORWOOD P et coll. Cannabis sensitivity in schizophrenia and cannabinoid receptor type 1 gene variants (soumis)

LEROY S, GRIFFON N, BOURDEL MC, LOO H, OLIÉ JP et coll. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1) : association study using a single base polymorphism in the coding exon 1. *Am J Med Genetics*, 2001 en révision

LI T, LIU X, ZHU ZH, ZHAO J, HU X et coll. No association between (AAT)n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol Psychiatry* 2000, **5 :** 128-130

LIRAUD F, VERDOUX H. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders ? *Psychiatry Res* 2000, **93 :** 63-72

LYONS MJ, TOOMEY R, MEYER JM, GREEN AI, EISEN SA et coll. How do genes influence marijuana use ? The role of subjective effects. *Addiction* 1997, **92** : 409-417

MAES HH, WOODARD CE, MURRELLE L, MEYER JM, SILBERG JL et coll. Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins : the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 293-305

MCCAUL ME. Substance abuse vulnerability in offspring of alcohol and drug abusers. *Nida Res Monogr* 1998, **169** : 188-208

MCGUE M, ELKINS I, IACONO WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 671-677

MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, WILLIAMS M, MCGUFFIN P, MURRAY RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995, **15** : 277-281

MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS DE, GOULET J, PREISIG MA et coll. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 973-979

MILES DR, VAN DEN BREE MB, GUPMAN AE, NEWLIN DB, GLANTZ MD, PICKENS RW. A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 57-68

NEALE MC, CARDON LR. Methodology for genetic studies of twins and families. Norwell, MA : Kluwer, 1992

ROBINS LN. The intimate connection between antisocial personality and substance abuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998, **33 :** 393-399

ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR, WEISSMAN MM, PRUSOFF B, PAULS D et coll. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48 :** 33-42

SCHERRER JF, LIN N, EISEN SA, GOLDBERG J, TRUE WR et coll. The association of antisocial personality symptoms with marijuana abuse/dependence. A monozygotic co-twin control study. *J Nerv Ment Dis* 1996, **184** : 611-615

SEGAL B. Reasons for marijuana use and personality : a canonical analysis. *J Alcohol Drug Educ* 1977, **22 :** 64-67

SLUTSKE WS, HEATH AC, DINWIDDIE SH, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Modeling genetic and environmental influences in the etiology of conduct disorder : a study of 2,682 adult twin pairs. *J Abnorm Psychol* 1997, **106 :** 266-279

TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, XIAN H, LIN N et coll. Interrelationship of genetic and environmental influences on conduct disorder and alcohol and marijuana dependence symptoms. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 391-397

TSAI SJ, WANG YC, HONG CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000, **10 :** 149-151

TSUANG MT, LYONS MJ, EISEN SA, GOLDBERG J, TRUE W et coll. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence : a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 473-477

TSUANG MT, LYONS MJ, HARLEY RM, XIAN H, EISEN S et coll. Genetic and environmental influences on transitions in drug use. *Behav Genet* 1999, **29** : 473-479

TSUANG MT, LYONS MJ, MEYER JM, DOYLE T, EISEN SA et coll. Co-occurrence of abuse of different drugs in men : the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 967-972

VAN DEN BREE MB, JOHNSON EO, NEALE MC, PICKENS RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998, **52** : 231-241

ZUCKERMAN M, BALLLENGER JC, POST RM. The neurobiology of some dimensions of personality. *Int Rev Neurobiol* 1984, **25 :** 391-436

Expertise collective

Asthme

Dépistage et prévention chez l'enfant

L'asthme est la maladie chronique la plus souvent rencontrée chez l'enfant des sociétés développées. Sa fréquence a considérablement augmenté au cours de ces vingt dernières années ; en France, près d'un enfant sur dix souffre aujourd'hui d'un asthme allergique.

À la demande de la Canam, l'Inserm a réalisé une analyse des données internationales les plus récentes sur le sujet, autour des questions suivantes. Peut-on déterminer des profils génétiques associés à une prédisposition à l'asthme ? Quel est l'impact de l'environnement sur l'installation d'un terrain allergique ? Sur le déclenchement des crises d'asthme ? En particulier, quelle est la relation entre amélioration de l'hygiène, adoption d'un mode de vie occidental et augmentation des manifestations allergiques ? Que sait-on de la relation entre maturation du système immunitaire chez le nourrisson et prédisposition à l'asthme ? Quel est le véritable impact des infections, notamment des bronchiolites virales, survenant dans les premiers mois de la vie ? Que faire en famille, avec le médecin ou à l'école pour mieux prévenir et prendre en charge l'asthme ?

À toutes ces questions émergentes, le lecteur trouvera dans cet ouvrage les réponses apportées par la recherche médicale et en santé, ainsi que des propositions de recommandations en termes de prévention et de recherche.

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

www.inserm.fr

Prix 13 €

9 782855 988030

ISBN 2-85598-803-9
ISSN 1264-1782