
Recommandations

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

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

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

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

Informier et prévenir

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

Jusqu'à 18 ans

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

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

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

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

De 19 à 25 ans

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

Au-delà de 25 ans

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

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

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

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

Effets immédiats ou à court terme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Traits de personnalité, troubles de la personnalité

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

Tabagisme et alcoolisation précoces

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

Problème d'addiction des parents

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

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

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

Conduite automobile, professions à risque

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

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

Patients souffrant de troubles mentaux

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

Femmes enceintes ou allaitantes

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

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

Développer des recherches

DÉVELOPPER DES OUTILS ADAPTÉS AUX ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

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

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

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

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

DEVELOPPER DES ÉTUDES SUR LES FACTEURS ASSOCIÉS À LA CONSOMMATION RÉPÉTÉE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VALIDER DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE BIOLOGIQUE DE CONSOMMATION DE CANNABIS

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

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

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

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

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

DÉVELOPPER DES ÉTUDES SUR LES EFFETS À LONG TERME DU CANNABIS

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

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

DÉVELOPPER DES ÉTUDES FONDAMENTALES SUR LE SYSTÈME ENDO-CANNABINOÏDE

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

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