

Vulnérabilité des plus jeunes et conséquences sanitaires

Thomas Néfau, Anne-Claire Brisacier

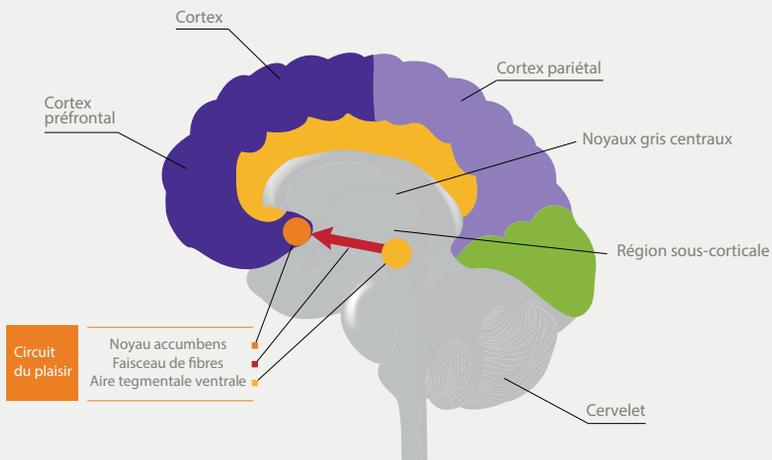
La poursuite du développement du cerveau durant l'adolescence rend les jeunes particulièrement vulnérables aux substances psychoactives mais aussi à la tentation de les consommer. De plus, la prise de risques et la recherche de sensations fortes sont inhérentes à cette période. De nombreuses études s'attachant à explorer l'activité des drogues sur le cerveau ont pu montrer des différences entre adolescents, jeunes adultes et adultes. Après une présentation synthétique des changements cérébraux survenant à l'adolescence, l'impact à court terme sur la santé de cinq substances parmi les plus consommées chez les jeunes (alcool, tabac, cannabis, cocaïne et MDMA) sera détaillé, notamment au niveau du cerveau, organe encore en construction et particulièrement fragile face à ces substances. Les troubles somatiques sur le long terme seront aussi abordés. Bien que non spécifiques à l'usage chez les jeunes, ils ont tendance à survenir plus tôt en cas de consommation précoce. Enfin, lorsque des associations sont mises en évidence entre l'usage de substances et la survenue de troubles, notamment mentaux, il n'est pas toujours aisé de prouver un lien causal. L'usage de substances prédispose-t-il au développement de ces troubles ? Les personnes atteintes de ces troubles utilisent-elles les substances pour atténuer leurs symptômes ? Ou existe-t-il des facteurs de risques communs à l'usage de substances et à ces troubles (Hall *et al.* 2016b) ?

Le cerveau, un organe qui évolue

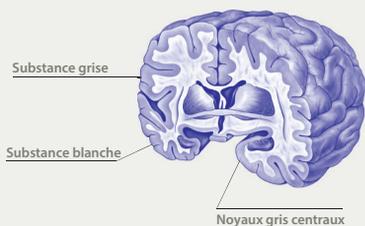
Le cerveau est un organe qui change, se module, évolue au cours de la vie. Les modifications peuvent se produire à l'échelle moléculaire, par exemple dans l'expression de certains gènes, mais également cellulaire. Les neurones, ces cellules qui sont schématiquement les canaux de transmission de l'information, peuvent se transformer en fonction des stimuli externes mais également durant la croissance. Ce processus de plasticité neuronale intervient à tout âge mais de façon plus importante lors des phases d'apprentissage, c'est-à-dire de l'enfance à l'entrée dans l'âge adulte. Ainsi, pendant l'adolescence, s'il y a rencontre avec les drogues, le cerveau, encore en transformation, est plus vulnérable aux molécules qui vont venir perturber son équilibre.

Les changements structurels, neurobiologiques et neurochimiques sont nombreux dans le cerveau des adolescents et jeunes adultes. Un des changements majeurs est la réorganisation entre la substance grise et la substance blanche. Alors que le volume et la densité de la substance grise vont diminuer à la suite d'une perte de connexions neuronales superflues (Jernigan *et al.* 1991 ; Ostby *et al.* 2009), le volume de substance blanche va quant à lui augmenter, conséquence d'un accroissement du diamètre des gaines de myéline qui entourent

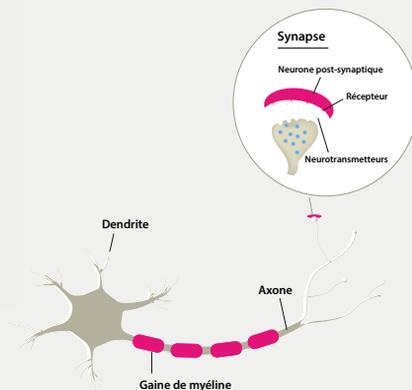
Schématisation des structures du cerveau et du circuit neuronal du plaisir



Coupe frontale du cerveau



Le neurone et la synapse



Le circuit neuronal de la récompense et du plaisir est essentiellement formé des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV), du noyau accumbens et d'un faisceau de fibres reliant ces deux éléments. Cependant, d'autres systèmes sont impliqués dans la sensation de plaisir liée à la prise de produit ainsi que dans les mécanismes de l'addiction, comme le système opioïde ou les systèmes excitateur glutamatergique et inhibiteur GABAergique. Les drogues ont une action directe sur les récepteurs en lien avec ces systèmes, comme la cocaïne sur les neurones monoaminergiques (dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques), l'héroïne sur les récepteurs endogènes aux opiacés, le THC du cannabis sur les récepteurs aux endocannabinoïdes, la nicotine sur les récepteurs nicotiques ou encore l'alcool sur les neurones GABAergiques. C'est pourquoi elles vont toutes activer le centre du plaisir et potentiellement entraîner un risque d'addiction.

les axones, permettant une plus grande vitesse de transmission des signaux primordiaux (Paus 2010). Ces modifications nécessaires au renforcement des connexions neuronales essentielles ont principalement lieu au niveau du cortex préfrontal, pariétal et des noyaux gris centraux qui jouent un rôle dans les fonctions exécutives, le traitement sensoriel et la motivation (Giedd *et al.* 1999 ; Sowell *et al.* 1999). Les différences de changements structurels entre la région sous-corticale impliquée dans les émotions et le système de récompense, ainsi qu'entre la partie du cortex jouant un rôle dans l'exécution des tâches et le système de contrôle des impulsions peuvent entraîner une augmentation du comportement de prise de risques (Casey *et al.* 2011 ; Smith 2013).

Au-delà de la vulnérabilité, une étude portant sur l'addiction chez l'adolescent a montré que, lors d'une stimulation (au jeu dans cette étude), la réponse du noyau accumbens (système stimulant) est plus forte que la réponse de l'amygdale (système inhibiteur). Il existe donc un déséquilibre entre stimulation et inhibition liées au plaisir chez l'adolescent (Ernst *et al.* 2005).

L'alcool chez les jeunes : des effets sur la santé à court et à long terme

De nombreuses études montrent que la consommation d'alcool pendant l'adolescence entraîne davantage de risques de neurotoxicité qu'à l'âge adulte. De plus, les jeunes se démarquent par une consommation d'alcool moins régulière que celle des adultes, mais plus importante lors d'une même occasion. Cette consommation rapide et importante d'alcool jusqu'à l'ivresse est connue sous le terme de *binge drinking*¹. Des études ont montré des atteintes neurocognitives (déficit de mémorisation et dans les capacités d'apprentissage) chez les jeunes ayant des consommations massives et répétées, les filles étant plus vulnérables que les garçons (INSERM 2014). Ces consommations de quantités élevées d'alcool sont un facteur de risque important de troubles liés à la consommation d'alcool (Wells *et al.* 2004). Des études sur l'animal montrent par ailleurs qu'elles altèrent les mécanismes de la plasticité neuronale (Spear 2014). La consommation régulière d'alcool entraîne également une diminution du volume de matière blanche dans plusieurs régions du cerveau (Bava et Tapert 2010), dont l'accroissement est une étape importante du développement du cerveau chez l'adolescent. De plus, l'alcool agit sur de nombreux circuits neuronaux fortement impliqués dans le développement du cerveau à l'adolescence² (Paus *et al.* 2008 ; Spear 2014). Enfin, les consommations chroniques chez les adolescents, particulièrement lorsqu'elles sont très précoces, entraînent également plus de risques de développer des troubles de la consommation incluant la dépendance (Chassin *et al.* 2002). Le lien entre ces usages chroniques et des changements au niveau du noyau accumbens a pu être mis en évidence (Alaux-Cantin *et al.* 2013).

Au niveau somatique, les effets à long terme surviennent après des décennies si les consommations initiées à l'adolescence persistent à l'âge adulte.

1. Ce comportement est approché en épidémiologie par l'indicateur d'alcoolisation ponctuelle importante (déclarer avoir bu au moins 5 verres en une seule occasion).

2. Plus particulièrement deux types de récepteurs, GABA et NMDA, liés respectivement aux systèmes inhibiteur et excitateur.

La consommation régulière d'alcool durant plusieurs années augmente le risque de développer de nombreux cancers, mais aussi des maladies cardiovasculaires, une cirrhose et un diabète (Hall *et al.* 2016b). L'OMS a défini des niveaux de risques faibles correspondant à une consommation de quatre verres par jour chez l'homme et deux chez la femme (WHO 2000). Certains pays proposent des seuils plus stricts. Ainsi, les recommandations australiennes sont de ne pas boire plus de deux verres standards d'alcool par jour pour réduire les risques en lien avec l'alcool au cours de la vie. Enfin, il est fortement recommandé que les enfants de moins de 15 ans ne consomment pas d'alcool et, pour les jeunes entre 15 et 17 ans, de retarder l'initiation aussi longtemps que possible (NHMRC 2009). En France, les recommandations en matière de consommation d'alcool font encore l'objet de vives discussions (Belgherbi *et al.* 2015 ; HCSP 2009). Par ailleurs, une forte consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque de suicide, particulièrement chez les jeunes hommes dépressifs. Le rôle causal de l'alcool, qui pourrait augmenter les comportements suicidaires impulsifs, est possible, même si l'usage d'alcool peut être secondaire à un état dépressif sous-jacent (Hall *et al.* 2016b).

Le tabac, un produit très addictif

La nicotine est considérée comme une des substances les plus addictives. Elle augmente l'activité neuronale au niveau du noyau accumbens et des régions liées au circuit de la récompense. Cet effet est en outre plus marqué chez l'adolescent que chez l'adulte (Shearman *et al.* 2008). Ainsi, des études ont montré que l'animal au stade adolescent est plus répondant aux tests permettant d'évaluer le potentiel addictif d'une substance³ que les adultes (Torres *et al.* 2008). Par ailleurs, la consommation de tabac à long terme va affecter le système sérotoninergique, qui joue un rôle dans l'humeur et est particulièrement vulnérable au moment de l'adolescence, pouvant même impacter le circuit à vie (Slotkin et Seidler 2009 ; Slotkin *et al.* 2014). Il a ainsi été montré, chez l'animal, que la nicotine pouvait augmenter les états dépressifs lors du stade adolescent qui parfois ne peuvent être corrigés qu'à l'âge adulte par une consommation de nicotine ou un traitement par antidépresseurs (Iniguez *et al.* 2009). De plus, les jeunes qui consomment régulièrement du tabac et ont débuté avant 16 ans ont plus de risque de consommer d'autres produits psychoactifs (Hall *et al.* 2016b). Un test d'autoadministration de cocaïne chez l'animal au stade adolescent a montré que les sujets préalablement exposés, de façon chronique, à de faibles doses de nicotine appuyaient plus souvent sur le levier pour recevoir de la cocaïne que les sujets non exposés à la nicotine (McQuown *et al.* 2007).

Le tabac augmente le risque de nombreux cancers (notamment broncho-pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures), de maladies cardiovasculaires et de maladies respiratoires chroniques (Hall *et al.* 2016b). Le risque de cancer broncho-pulmonaire est davantage déterminé par la durée de l'exposition que par la quantité de tabac fumé. Ainsi, s'il y a poursuite du tabagisme à l'âge adulte, plus la

3. Il s'agit du test de préférence de place conditionnée. Ce test, en deux phases, est réalisé dans un espace comprenant deux compartiments distincts visuellement pour l'animal. La première phase correspond au conditionnement de l'animal. C'est le moment où la prise de drogue est associée à un des compartiments. Puis, lors de la deuxième phase, l'animal est libre et le temps passé par celui-ci dans chaque compartiment est mesuré.

consommation a débuté tôt, plus le risque d'avoir un cancer broncho-pulmonaire précocement est grand. Bien que moins sévères, les effets à court terme, tels que le vieillissement accéléré de la peau, la mauvaise haleine, le jaunissement des dents, la diminution des performances sportives ou les troubles de l'érection, peuvent être perçus par les adolescents comme graves ou contraires à leurs attentes (INSERM 2014).

Effet du cannabis sur la santé des jeunes

Un risque accru de dépendance, de troubles psychotiques et cognitifs à l'adolescence

L'exposition au cannabis durant l'adolescence, même à faible dose, peut entraîner des troubles cognitifs avec des risques d'apparition de troubles psychiatriques. Il peut notamment avoir des effets négatifs sur le volume de plusieurs régions du cerveau (hippocampe, amygdale, cervelet, striatum, insula, pôle temporal, cortex préfrontal), mais aussi sur la connectivité neuronale et la matière blanche (Lisdahl *et al.* 2014 ; Wrege *et al.* 2014). À l'adolescence, la quantité de récepteurs cannabinoïdes présents dans la matière blanche du cerveau est nettement plus importante qu'à l'âge adulte, ce qui provoque une plus grande vulnérabilité des jeunes fumeurs (Zalesky *et al.* 2012). Une étude sur des fumeurs de cannabis a pu mettre en évidence que fumer plus tôt et plus fréquemment a un impact plus important sur les performances cognitives et favorise l'impulsivité (Gruber *et al.* 2011). L'exposition au cannabis dès l'adolescence peut donc altérer le développement du cerveau et induire des changements neuropsychologiques durables. Même si la plupart des personnes consommant du cannabis ne deviennent pas dépendantes, les adolescents ayant une forte consommation ont un risque accru de développer une dépendance par rapport aux adultes. D'autre part, comme chez les fumeurs de tabac, la consommation d'autres substances illicites est plus fréquente parmi les jeunes usagers réguliers de cannabis (Silins *et al.* 2014).

La plupart des effets à court et à long terme surviennent chez les usagers ayant une consommation régulière (George et Vaccarino 2015 ; INSERM 2014). Le risque de troubles psychotiques est plus fréquent parmi les usagers réguliers de cannabis à l'adolescence, notamment en cas d'antécédents personnels ou familiaux (Goldberger *et al.* 2010 ; Large *et al.* 2011). Cependant, le lien entre l'usage de cannabis et la schizophrénie reste controversé. Il pourrait résulter de multiples facteurs interagissant entre eux, parmi lesquels une causalité directe, des interactions entre les gènes et l'environnement ou l'usage du cannabis en automédication face aux premiers symptômes de la schizophrénie. Si le cannabis n'est ni nécessaire, ni suffisant au développement de la schizophrénie, il peut en précipiter la survenue (Volkow *et al.* 2016).

L'usage régulier de cannabis à l'adolescence est associé à des troubles de l'attention, de la mémorisation, de l'apprentissage, à l'échec scolaire et au décrochage scolaire (Volkow *et al.* 2016). La réversibilité des effets nocifs au niveau cognitif du cannabis chez l'adolescent est encore discutée (George *et al.* 2015).

Effets du cannabis sur l'appareil cardio-vasculaire, respiratoire et digestif

Les autres conséquences à long terme du cannabis sur la santé n'ont pas été étudiées de manière spécifique chez les usagers ayant débuté leur consommation à l'adolescence.

La consommation de cannabis favorise la survenue d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Concernant ces derniers, les sujets les plus jeunes avaient une quinzaine d'années dans plusieurs séries de cas (Singh *et al.* 2012 ; Wolff *et al.* 2013).

Les fumeurs réguliers de cannabis rapportent plus fréquemment des symptômes de bronchite chronique que les non-fumeurs. Le risque de cancer broncho-pulmonaire et des voies aérodigestives supérieures associé à l'usage de cannabis est moins établi, la consommation de tabac fréquemment associée à celle de cannabis étant un facteur de confusion majeur (Volkow *et al.* 2014).

Le syndrome cannabinoïde associant des épisodes répétés de douleurs abdominales et de nausées a été décrit chez les consommateurs chroniques de cannabis (Bajgoric *et al.* 2015).

Les effets des stimulants (cocaïne et MDMA)

Lors de la maturation du cerveau, le système dopaminergique est particulièrement vulnérable aux perturbations externes, avec des conséquences à long terme sur le comportement et les pathologies associées comme l'addiction ou les troubles psychotiques. Ce système est une des cibles des stimulants tels que la cocaïne, et des études sur l'animal ont montré que les rats adolescents étaient en effet plus fragiles face à la cocaïne que les rats adultes (Wong *et al.* 2013). D'autres études ont mis en évidence que l'activation du système de récompense dopaminergique lors de la prise de cocaïne était plus sensible chez l'adolescent (Spear 2011). Enfin, au niveau moléculaire, il a été observé que, lors de la consommation de cocaïne, l'expression d'une protéine impliquée dans la plasticité neuronale du noyau accumbens (centre du plaisir) était augmentée de façon plus importante chez l'adolescent que chez l'adulte (Ehrlich *et al.* 2002).

Concernant la MDMA, une diminution de la densité des neurones sérotoninergiques (cible principale de cette substance) et de la densité des transporteurs de ce neurotransmetteur dans l'hippocampe et le cortex cérébral a été démontrée (Kish *et al.* 2010 ; McCann *et al.* 1998). La perte de ces transporteurs, impliqués dans la mémorisation, est une des hypothèses de la diminution des capacités de mémorisation chez les usagers réguliers de MDMA (McCann *et al.* 2008). D'autre part, une étude chez 33 usagers de MDMA, dont un premier groupe a commencé à consommer entre 14 et 18 ans et un second groupe entre 18 et 36 ans, a révélé, à partir d'images en tomographie par émission de positrons de leurs cerveaux, que cinq ans

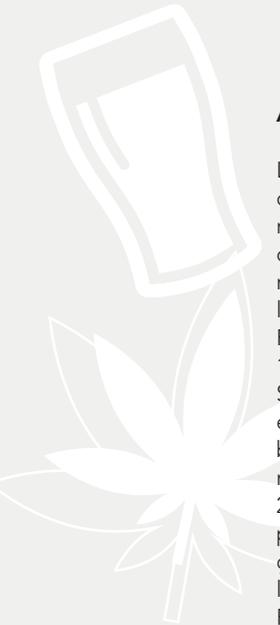
après la première exposition, la densité des transporteurs de la sérotonine était plus affectée chez les sujets du premier groupe que chez ceux du second. Cela montre que la MDMA, par son action sur le système sérotoninergique, va perturber différemment les cerveaux en développement et les cerveaux matures (Klomp *et al.* 2012).

La consommation de cocaïne expose à des complications cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, troubles du rythme et de la conduction cardiaque) (Phillips *et al.* 2009) ou neurologiques (accidents vasculaires cérébraux) (Buttner 2012) qui peuvent être graves, avec des conséquences parfois mortelles, même dès la première prise de produit. Différents liens entre troubles psychiatriques et usage de cocaïne ont aussi été établis. Les usagers de cocaïne, d'autant plus que leur niveau de consommation est important, ont de fortes prévalences de troubles dépressifs et de troubles anxieux (respectivement 63 % et 45 % chez les usagers dépendants) (Conway *et al.* 2006). La cocaïne, comme d'autres substances psychoactives, peut induire des épisodes psychotiques aigus qui débutent quelques heures après la prise du produit et s'arrêtent environ 24 heures après la fin de la consommation (Roncero *et al.* 2012).

La survenue d'effets secondaires graves liés à la MDMA est rare mais peut être fatale. Le principal effet secondaire aigu est le syndrome sérotoninergique lié au relargage important de sérotonine dans le cerveau. Il associe les symptômes suivants : hyperthermie avec sudation, agitation, tachycardie et tachypnée. Cependant, bien que commun chez les usagers de MDMA, ce tableau clinique peut évoluer en fièvre, hyponatrémie, confusion, rigidité musculaire et convulsions pouvant entraîner le coma, voire la mort si la prise en charge est trop tardive. La neurotoxicité est l'effet à long terme potentiellement le plus important, avec une possible altération de la mémoire à court terme (Gowing *et al.* 2002).

Les surdoses mortelles chez les jeunes

Parmi les 243 surdoses mortelles signalées dans le registre spécifique des Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES) en 2014, un décès sur 4 est survenu chez un jeune de moins de 30 ans, et les trois quarts de ces jeunes étaient des hommes. Les substances en cause dans les surdoses mortelles sont principalement les opiacés licites ou illicites (méthadone et héroïne), puis la cocaïne. Enfin, bien que moins fréquents, des décès impliquant la MDMA/amphétamine ou le cannabis sont rapportés chaque année. Chez les femmes de moins de 30 ans, les opiacés sont presque exclusivement en cause (ANSM 2015). Chez les jeunes hommes, si les opiacés prédominent, des cas de décès impliquant la cocaïne et la MDMA/amphétamine sont aussi rapportés (ANSM 2015).



Alcool, cannabis et accidents de la route

La conduite sous l'influence de l'alcool augmente le risque d'accident d'un facteur 5 et, pour les jeunes âgés de moins de 21 ans, ce risque est multiplié par 27 (Peck et al. 2008). Le manque d'expérience en matière de conduite, conjugué à la consommation d'alcool, aboutit à un risque majeur d'accident chez les jeunes. Pour les conducteurs novices, le taux légal d'alcoolémie a été abaissé de 0,5 g/l à 0,2 g/l en juillet 2015 en France, équivalant à une interdiction de l'alcool au volant (voir carte p. 180).

Si le risque d'avoir un accident après avoir consommé du cannabis est multiplié par 2 (Hartman et Huestis 2013), l'association du cannabis à l'alcool conduit à un risque nettement supérieur, avec un facteur multiplicatif compris entre 11 et 14 selon les études (Biecheler et al. 2008 ; Hartman et al. 2013). En raison d'un nombre limité de conducteurs positifs aux amphétamines, à la cocaïne ou aux opiacés, l'enquête française Stupéfiants et accidents mortels (SAM) n'a pas permis de quantifier leurs effets propres sur le risque d'accident mortel (Laumon et al. 2011). Parmi les conducteurs positifs aux stupéfiants, près de neuf sur dix le sont au cannabis, un sur dix aux opiacés, un sur dix-sept aux amphétamines et un sur quarante à la cocaïne (Laumon et al. 2011).

Les adolescents sont particulièrement touchés par les accidents de cyclomoteurs et scooters : 38 % des 15-17 ans décédés sur la route en 2014 utilisaient ce mode de déplacement. L'alcool est souvent mis en cause dans ce type d'accidents : 32 % des cyclomotoristes impliqués dans un accident de la circulation étaient alcoolisés (ONISR 2015).

Parmi les 18-25 ans, 23 % des conducteurs impliqués dans les accidents mortels ont une alcoolémie illégale, contre 17 % tous âges confondus, et 22 % des 18-25 ans sont contrôlés positifs aux stupéfiants, contre 13 % de l'ensemble des conducteurs en 2014. Enfin, bien qu'ils ne représentent que 8 % de la population, les 18-24 ans contribuent à 17 % de la mortalité routière, première cause de mortalité dans cette tranche d'âge (ONISR 2015).