

Neurobiologie du cannabis

Cannabis: neurobiological aspects

J. Costentin*

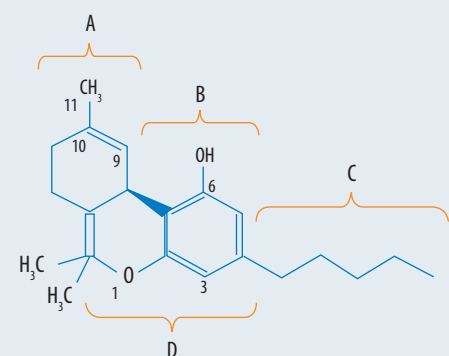
Il y a de nombreuses raisons d'évoquer à nouveau cette drogue multimillénaire qu'est le cannabis, car son histoire récente s'est emballée, à plusieurs égards : sa très grande diffusion, qui fait évoquer le terme de pandémie (1) ; l'âge de plus en plus bas de ses consommateurs au moment du premier usage ; l'accroissement très notable de sa teneur en tétrahydrocannabinol (THC), son principe actif majeur ; de nouvelles modalités de consommation qui accroissent la cession à l'organisme de son THC (la pipe à eau) [2] ; la caractérisation de sa toxicité somatique ; la connaissance des transmissions endocannabinoïdiques, sur lesquelles son action prend appui ; la déclinaison de multiples effets centraux, aigus et chroniques ; la connaissance de la pharmacocinétique du THC ; les pressions qui s'expriment pour obtenir sa légalisation ; les nombreuses données épidémiologiques accumulées qui contredisent les messages banalisants, d'inspiration idéologique, qui ont longtemps prévalu. C'est à ces différents aspects récents de l'histoire du cannabis, et surtout du THC, que nous allons consacrer cet article.

Le chanvre indien, ou cannabis

Le chanvre qui nous intéresse ici est le chanvre indien, *Cannabis indica*, et non le chanvre textile, qui ne comporte que des taux insignifiants de THC. Le chanvre indien, originaire des contreforts himalayens, se protège de la dessiccation en sécrétant une résine qui recèle le principe actif majeur de la plante, le THC (figure 1). C'est une plante dioïque (avec des pieds mâles et des pieds femelles) dont on ne différencie le sexe qu'à la période de la floraison. Si on coupe alors les fleurs mâles, celles-ci ne fécondent plus les fleurs femelles, qui, évoluant sans former de graines (sans semence : c'est la *sinsemilla*), contiennent de ce fait des taux énormes de THC (20 à 30 %). Par le jeu de sélections et de manipulations génétiques (espèces polyploïdes, etc.), de cultures hydroponiques (sans

terre, sur des billes de polystyrène imbibées d'un liquide nutritif de composition optimisée) et sous serres, avec régulation des cycles jour/nuit, en jouant de l'hygrométrie et de la température, en opérant une sélection des longueurs d'onde de la lumière et en recourant à des engrais, on est passé d'une teneur de quelque 1 % de THC dans les produits rustiques d'antan à des taux 5, 10, voire 20 fois plus élevés dans les produits actuellement saisis. La diffusion sur le territoire des *growshops*, qui vendent le matériel nécessaire à une "culture du chanvre en chambre", a doublé le nombre des cannabiculteurs au cours des 3 dernières années.

Le cannabis est parfois consommé par voie orale : les *space cakes* et certaines pâtisseries orientales incorporent l'huile dans laquelle a cuit le cannabis, qui a capté le THC de la plante. Le cannabis est le plus souvent fumé : soit, de façon encore très minoritaire, la plante elle-même (feuilles, fleurs, surtout femelles,



(-) Δ^9 -tétrahydrocannabinol
= THC = dronabinol

Figure 1. Le tétrahydrocannabinol : chimiquement, cette structure tricyclique paraît être l'accolement d'un terpène (A), du résorcinol (B) et d'une chaîne alkyle (C), mais elle comporte en réalité un noyau benzopyrane (D).

* Unité de neuropsychopharmacologie, faculté de médecine et de pharmacie, Rouen.

Résumé

Les principaux effets cérébraux du tétrahydrocannabinol, le principe actif majeur du chanvre indien, sont évoqués sous l'angle de ses particularités pharmacocinétiques, des récepteurs par la stimulation desquels il agit, qui sont ceux de substances endogènes, les endocannabinoïdes, dont il caricature les effets. Une attention particulière est portée aux dépendances psychique et physique qu'il induit, à ses relations avec d'autres toxicomanies, aux perturbations cognitives qu'il produit et à ses relations avec l'anxiété, avec la dépression et avec la schizophrénie. Tous ces éléments s'inscrivent en complète rupture avec la banalisation que certains s'appliquent encore à diffuser.

Mots-clés

Chanvre indien
Tétrahydrocannabinol
Addiction
Méfaits psychiatriques

courts rameaux) – c'est la marijuana, l'"herbe", la "beuh" (en verlan) –, soit la résine (obtenue par battage de la plante), dont les fins globules sont agglomérés au moyen d'ingrédients divers parfois toxiques (poudre de henné, de pneu, poussière de verre, etc. ont ainsi été détectées) – cette résine, c'est le haschisch, le "shit". Présenté en barrettes, il est égrené dans du tabac pour confectionner des "joints", ou pétards, ou pour être fumé dans des pipes à eau (2). L'insolubilité du THC dans l'eau empêche son injection i.v. et rend inopérante sa prise par "sniff".

Le tétrahydrocannabinol

Le THC ne résume pas tous les constituants du cannabis ; il en est cependant (parmi quelques dizaines d'autres substances qui lui sont chimiquement apparentées, les cannabinoïdes) le principe actif majeur.

Le THC a plusieurs particularités. À son insolubilité presque totale dans l'eau répond son exceptionnelle solubilité dans les lipides (lipophilie) et dans les solvants apolaires. Une substance qui se répartirait également entre une phase aqueuse (tel le plasma sanguin) et une phase huileuse (telle la matière cérébrale) aurait un coefficient de partage égal à 0 ($\text{LogP} = 1$). À l'équilibre entre ces 2 types de phase, on constate que le THC est plus de 10 000 000 fois plus concentré dans la phase huileuse que dans la phase aqueuse ; le LogP est de 7,8. De là son extraordinaire propension à se stocker dans les graisses de l'organisme, dans les lipides cérébraux, d'abord, car le cerveau est un des organes les mieux perfusés ; puis dans les panicules adipeux du corps. Le flux sanguin l'apportera, mais le retour sanguin veineux ne le ramènera pas. Ensuite s'opérera un très lent déstockage, qui entretiendra, à très long terme, un certain degré d'occupation des récepteurs auxquels le THC s'était intensément associé "à l'aller". La consommation d'un joint laisse du THC séjourner dans le cerveau pendant 1 semaine ; tandis que de nombreux joints laissent perdurer le THC pendant près de 2 mois dans les lipides cérébraux et corporels. Cette rémanence explique que le sujet privé de nouveaux apports ne ressent pas

avec acuité l'abstinence. Le THC est, pour ses récepteurs CB_1 , une sorte de "super buprénorphine". Au lieu de requérir, comme le nicotinophile, une cigarette toute les heures pour remplacer la nicotine éliminée, le cannabinoïde a un si grand réservoir de THC qu'il n'a pas besoin de repasser souvent à la pompe. Ainsi, un "usager régulier de cannabis" est une personne qui fume environ 1 joint tous les 3 jours (soit 10 joints par mois). Le THC est, parmi les principes actifs de toutes les drogues, le seul à s'attarder aussi longtemps dans l'organisme. Ce qui en est secondairement relargué, à long terme, passant par le foie, sera métabolisé pour former des dérivés plus hydrophiles, dérivés alcools (11 OH-THC, 8- β OH-THC) puis carboxyliques (qui seront alors éliminés dans l'urine). Chez un consommateur régulier de cannabis, après l'arrêt de toute consommation, on retrouve des dérivés cannabinoïdes dans les urines pendant près de 2 mois (3). Sa lipophilie permet sa fixation dans les cheveux, où des techniques très sensibles permettent de dater les périodes de consommation.

Elle lui assure une traversée très facile de la barrière hématoencéphalique et un accès cérébral intense. Un déstockage brusque, inopiné, de ces sites d'accumulation, paraît être l'explication des flash-back (incriminés dans certains actes médico-légaux), ou résurgences tardives de concentrations plasmatiques élevées, qui peuvent survenir longtemps après les toutes dernières consommations.

Le THC est actif à des concentrations extrêmement faibles. Si, pour éprouver l'ivresse alcoolique, il faut une alcoolémie de l'ordre du gramme par litre, ou si, pour susciter les effets stupéfiants de la morphine, il suffit de concentration 1 000 fois moindres (1 mg/l), pour développer ceux du THC il suffit de concentrations 1 000 fois moindres encore (1 $\mu\text{g/l}$).

Le THC agit par la stimulation de récepteurs de la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Deux types principaux sont connus, les récepteurs cannabinoïdes du type 1 (CB_1), surtout présents dans le cerveau, et du type 2 (CB_2), surtout présents à la périphérie. Ces récepteurs sont couplés négativement à une activité adénylate cyclase (leur stimulation par le THC diminue le taux endocellulaire d'adénosine monophosphate cyclique [AMPc]).

Summary

The main cerebral effects of tetrahydrocannabinol, the most effective component of Cannabis indica, are discussed here in terms of pharmacokinetic characteristics and receptor at the level of which it caricatures the effects of endocannabinoids, their endogenous ligands. The psychological and physical dependences elicited by this drug of abuse will be considered, as well as its relationships with other addictive drugs. Associated cognitive alterations, anxiety, depression, as well as schizophrenia will also be described. The presented data are discordant with the mainstream opinion that trivializes cannabis use and that some still persist to diffuse.

Keywords

*Cannabis indica
Tetrahydrocannabinol
Addiction
Psychiatric troubles*

Le système endocannabinoïdérique

Les endocannabinoïdes sont des dérivés de l'acide arachidonique (20 atomes de carbone et 4 liaisons éthyléniques), qui est un constituant abondant des phospholipides membranaires, au sein desquels il peut être associé à des substances telles que l'éthanolamine (à l'origine de l'anandamide et de la virod-

hamine), le glycérol (à l'origine du 2-arachidonoyl glycérol [2-AG]) [figure 2] ou la dopamine (à l'origine de la N-arachidonoyl dopamine [NADA]). Lors de la stimulation de certains types de récepteurs, tels ceux de l'acide glutamique, l'ouverture de canaux calciques membranaires donne issue aux ions Ca^{2+} , qui, pénétrant dans le cytoplasme cellulaire, activent des enzymes hydrolysant ces phospholipides, ce qui libère à l'extérieur de la cellule l'anandamide, le 2-AG et la NADA. Ces endocannabinoïdes diffusent dans le sens opposé à celui du médiateur, qui se dirige, lui, vers l'élément postsynaptique (figure 3). Eux se dirigent donc vers les terminaisons neuronales, où ils stimulent les récepteurs CB_1 qu'elles comportent ; ce faisant, ces endocannabinoïdes réduisent la libération du neuromédiateur. Cela correspond à un mécanisme très subtil de régulation de l'activité du neurone présynaptique par le neurone postsynaptique ; c'est une composante majeure du dialogue interneuronal. Ce n'est plus le monologue qu'on avait imaginé primitivement, dans lequel le neurone présynaptique communiquait, sans attendre de réponse, un message au neurone postsynaptique. Avec ces endocannabinoïdes, il s'agit d'un dialogue, puisque le neurone postsynaptique exprime au neurone présynaptique l'effet que lui a fait la stimulation, ce qui permet au neurone présynaptique d'adapter le niveau de cette stimulation. Les endocannabinoïdes ont, à proximité de leurs récepteurs CB_1 , une survie brève ; ils sont en effet capturés par des transporteurs membranaires qui les introduisent dans des cellules où des enzymes procèdent à leur destruction (ainsi la *Fatty Acid Amide Hydrolase* [FAAH], qui hydrolyse l'anandamide). Loin d'imiter les effets de ces endocannabinoïdes, le THC les caricature. En effet, il s'impose partout à la fois, stimulant intensément, durablement, les récepteurs CB_1 , au point d'en désensibiliser certains ; excepté dans les structures cérébrales où se trouvent des récepteurs de réserve. Ces derniers sont des récepteurs beaucoup plus nombreux que ceux qu'il suffit de stimuler pour obtenir la réponse maximale. Ainsi, au niveau des terminaisons des neurones cholinergiques de l'hippocampe, il suffit de stimuler seulement 1 récepteur CB_1 sur 1000 pour réduire de 50 % la libération d'acétylcholine. Cela est réalisé pour de très faibles concentrations d'agonistes CB_1 (4). Ces très faibles concentrations sont, pour le THC, celles qui perdurent pendant des jours après une seule consommation de cannabis, au rythme lent d'élimination des stocks constitués dans les lipides membranaires. Les récepteurs CB_1 , ubiquistes, sont les plus nombreux des différents types de RCPG présents dans le cerveau.

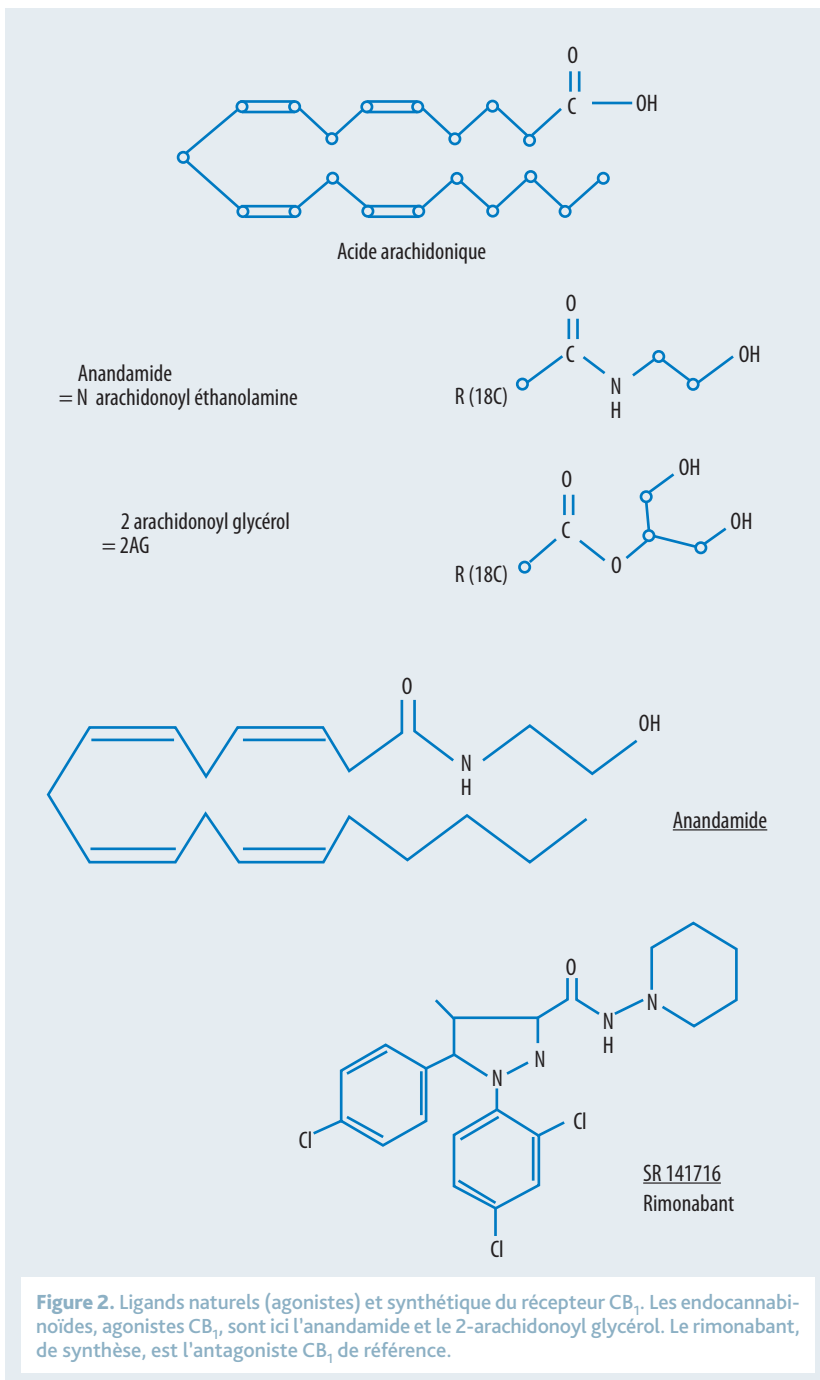


Figure 2. Ligands naturels (agonistes) et synthétique du récepteur CB_1 . Les endocannabinoïdes, agonistes CB_1 , sont ici l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol. Le rimonabant, de synthèse, est l'antagoniste CB_1 de référence.

La toxicité somatique du cannabis

La toxicité importante du cannabis ne sera ici qu'esquissée. L'adjonction de résine de cannabis au tabac accroît de 200 °C environ la température de combustion. Cette pyrolyse plus poussée du tabac génère davantage d'oxyde de carbone (poison de l'hémoglobine) ainsi que 5 à 8 fois plus de goudrons cancérigènes. Le risque de cancer dû au tabac (ORL et bronchopulmonaire) est donc plus élevé. Le THC, en stimulant les récepteurs de type CB₂ déprime l'activité des macrophages et de certains lymphocytes qui sont au service de l'immunité ; une immunodépression en résulte. Les effets vasculaires du THC peuvent être à l'origine du déclenchement, même chez des sujets jeunes, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, d'artérites, de pancréatites. Le cannabis abrège le cours de la grossesse ; le poids des nourrissons est anormalement faible, même pour des prématurés, et leur développement psychomoteur est retardé. Le risque de mort subite inexplicable du nourrisson est accru. Le syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention serait plus fréquent, tout comme le risque de développer à l'adolescence des toxicomanies. Chez les victimes de l'hépatite C, le cannabis accroît le processus fibrosant. La concentration du THC dans le testicule réduit la fonction de la cellule de Leydig, diminuant la testostéronémie, la libido, la densité des spermatozoïdes dans le liquide séminal, leur capacité à percer la coque ovulaire avec leur acrosome et, à long terme, la taille des testicules. Le développement de cancers du type "germinome" vient récemment de lui être imputé.

Effets centraux du THC

Dépendance psychique

La dépendance psychique caractérise les drogues. Elle est avérée pour le cannabis, d'abord par l'importance du nombre de ses consommateurs, en dépit de son caractère illicite (en France, 1 700 000 usagers réguliers, dont 600 000 usagers quotidiens et multi-quotidiens). Cette dépendance est attestée par la signature neurobiologique commune à toutes les drogues, l'intensification de la transmission dopaminergique dans la partie *shell* (coque) du noyau accumbens (striatum ventral). Le THC inhibe le tonus inhibiteur qu'exercent des neurones GABAergiques sur l'activité tonique des neurones dopaminergiques méso-accumbiques. Comme en arithmétique où

"moins que multiplie moins égale plus ($- \times - = +$)", l'inhibition d'un effet inhibiteur aboutit à l'activation des neurones dopaminergiques, qui projettent leurs boutons synaptiques dans la partie *shell* du noyau accumbens et, partant, à une libération accrue de dopamine qui stimule des récepteurs D₁ et D₂.

Dépendance physique

La dépendance physique au THC s'exprime très longtemps après les dernières consommations de cannabis, du fait de l'extraordinaire rémanence du THC dans l'organisme. Cette situation a incité un peu rapidement certains zéloteurs à en nier l'existence. De fait, la concentration intercellulaire de THC décroît extrêmement lentement (beaucoup plus lentement que celle de la buprénorphine, utilisée pour sa lenteur d'élimination comme agent de substitution de l'héroïne, sur les récepteurs opioïdes de type μ). Le THC constitue, d'une certaine façon, son propre agent de substitution, pour amoindrir et différer les manifestations de l'abstinence. Pourtant, cette dépendance physique est importante, comme le montre l'intensité des manifestations suscitées par l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB₁, le rimonabant (ex-Acomplia[®]) [figure 2]. En bloquant ces récepteurs, il imite l'effet d'une disparition rapide du THC de l'organisme, et le syndrome alors observé ressemble à divers égards à celui qui apparaît lors de la privation d'héroïne chez l'héroï-

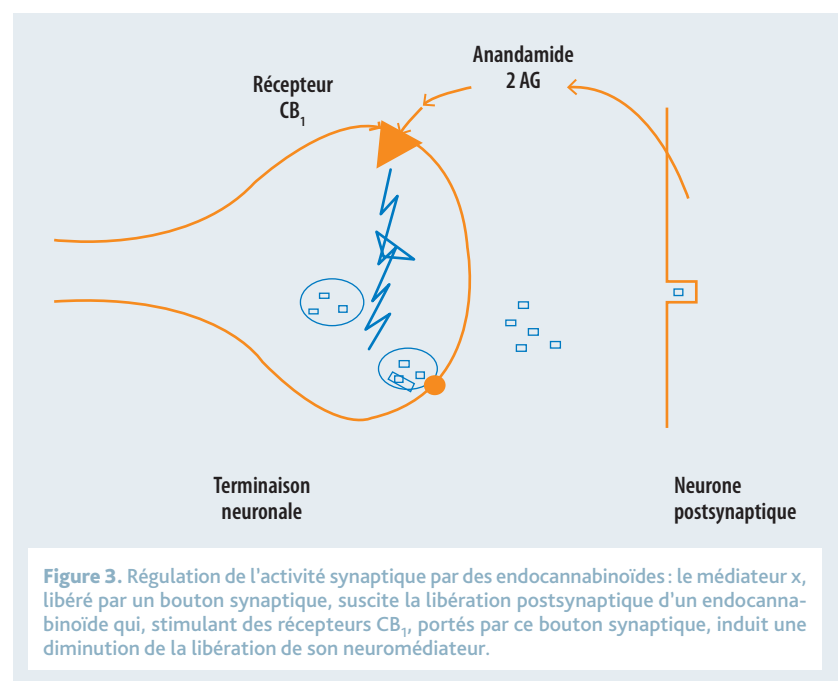


Figure 3. Régulation de l'activité synaptique par des endocannabinoïdes : le médiateur X, libéré par un bouton synaptique, suscite la libération postsynaptique d'un endocannabinoïde qui, stimulant des récepteurs CB₁, portés par ce bouton synaptique, induit une diminution de la libération de son neuromédiateur.

nomane. Ce syndrome d'abstinence, très bien documenté expérimentalement chez différentes espèces animales, n'a pas été observé chez l'homme par D.A. Gorelick et al. (5).

Cannabis et héroïne

On notera que les 250 000 héroïnomanes que compte désormais notre pays (chiffre qui s'est accru sous la poussée réalisée par une occupation de plus en plus grande des plus bas barreaux [alcool, tabac, cannabis, cocaïne] de l'échelle des toxicomanies) sont à peu près tous passés préalablement par le "sas cannabique". Les effets attendus du cannabis s'estompant, l'utilisateur recherche des drogues plus fortes; sa rencontre avec l'héroïne prend alors un tour exceptionnellement captivant, car l'usage du cannabis l'a préparé à percevoir, d'emblée, d'une façon extraordinaire, les effets appétitifs, de récompense de l'héroïne. La première rencontre avec les morphiniques n'a habituellement rien d'un tel coup de foudre: nausées, vomissements, vertiges, hypotension, sudations sont au rendez-vous des premiers usages, à moins que le sujet ne soit déjà dépendant du cannabis.

Les mécanismes d'action des 2 drogues sur la voie dopaminergique mésoaccumbique sont assez voisins. Il a été montré que, chez les rongeurs rendus dépendants aux morphiniques, l'antagoniste des récepteurs CB₁, le rimonabant, déclenche un syndrome d'abstinence. De façon symétrique, chez l'animal rendu dépendant au THC, l'antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ , la naloxone, déclenche aussi un syndrome d'abstinence. De façon saisissante, il a été montré que des souris chez lesquelles a été invalidé le gène codant pour les récepteurs CB₁ (knock-out [KO] CB₁ ou CB₁-/-), contrairement à la souche sauvage correspondante (c'est-à-dire porteuse du gène non muté), ne s'autoadministrent pas de morphine. Forçant leur inappétence pour les opiacés, en leur administrant de façon semi-chronique (pendant une dizaine de jours) de la morphine, il est constaté qu'à l'arrêt de ces administrations, alors que les souris du type sauvage déclenchent un syndrome d'abstinence intense, les KO CB₁ sont peu incommodées. Ainsi, la stimulation des récepteurs CB₁ contribue non seulement à l'appétence pour les morphiniques (c'est-à-dire à la dépendance psychique à ces drogues) mais aussi à l'établissement de la dépendance physique à ces opiacés (6).

À l'appui encore de ces relations entre les systèmes endorphinergiques et endocannabinoïdiques,

il vient d'être montré que le syndrome d'abstinence de la morphine, déclenché chez la souris par l'administration d'un antagoniste des récepteurs μ (la naloxone), est atténué par des inhibiteurs des enzymes d'inactivation (la FAAH et la MAGL [MonoAcylGlycérol Lipase]) des 2 principaux endocannabinoïdes (l'anandamide et le di-arachidonoyl glycérol [DAG]); ces inhibiteurs enzymatiques ont pour effet d'accroître de façon indirecte la stimulation des récepteurs CB₁ (7).

Cannabis et alcool

Alors que les rats, dans leur grande majorité, ne présentent pas d'appétence pour l'alcool, l'administration semi-chronique de THC leur fait préférer une solution alcoolique à l'eau qui leur est proposée simultanément. Cette stimulation par le cannabis de l'appétence pour l'alcool pourrait sous-tendre l'interdiction de la consommation d'alcool dans la religion musulmane (qui s'est développée en des lieux où le cannabis pousse aisément). La rencontre du cannabis et de l'alcool, par potentialisation de leurs effets psycholeptiques, est très perturbante, en particulier pour la conduite des engins motorisés. L'étude SAM a établi qu'elle multipliait par 14 le risque d'accident mortel de la route (8).

Cannabis et tabac

Le tabac sert de support galénique à la résine de cannabis, dans les joints ainsi que dans la pipe à eau. On sait la très grande dépendance psychique au tabac, lequel piège 15 000 000 de nos concitoyens, est à l'origine de 70 000 morts chaque année et fait que 1 fumeur sur 2 mourra à cause du tabac. Alors qu'il est si difficile de se détacher de ce tabac (qui, loin d'amoindrir la volonté, au contraire la renforce), l'ajout du cannabis (qui, lui, réduit la volonté) rend presque impossible de se départir de cette double addiction.

Cannabis, mémoire, capacités éducatives et conduite automobile

On a évoqué la réduction de la libération d'acétylcholine suscitée par la stimulation des récepteurs CB₁ associés aux terminaisons des neurones cholinergiques hippocampiques. Cette transmission joue un rôle critique dans la mémoire opérationnelle, la

mémoire de travail, celle qui fait d'abord si cruellement défaut dans la maladie d'Alzheimer, du fait de la destruction des neurones cholinergiques septohippocampiques. Chez le cannabinoïde, ces neurones sont anatomiquement normaux, mais fonctionnellement peu opérants. Or, il n'est pas de mémoire à long terme possible sans formation préalable d'une mémoire à court terme. L'intrusion du cannabis lors de la période consacrée aux activités éducatives est terriblement nuisible. Ces perturbations mnésiques, qui pourraient être plus marquées pour les souvenirs traumatisants, enlèvent les vertus d'apprentissage de la prudence. La perturbation de cette mémoire aura notamment des conséquences sur la conduite automobile, en s'ajoutant à la défocalisation de l'attention, aux effets psycholeptiques, à l'oubli des informations pertinentes données par les panneaux de circulation. Elle rend ainsi la conduite dangereuse. Le syndrome amotivationnel, la défocalisation de l'attention, l'oubli à mesure, l'ivresse, la perturbation du traitement de l'information auront des effets déplorablement sur les performances scolaires.

Cannabis et appétit

Le THC a des effets orexigènes. P.K. Riggs et al. ont montré que ces effets s'accompagnaient d'un accroissement des taux plasmatiques de ghréline, de leptine et de PYY, mais sans modification de l'insulinémie (9).

Cannabis et anxiété

Le THC développe un effet psycholeptique de nature à diminuer l'anxiété, mais il exerce, en outre, un effet anxiolytique, imitant en cela l'effet des endocannabinoïdes. Cela incite l'anxieux qui le découvre à en user et bientôt à en abuser. Les récepteurs CB₁ intensément stimulés vont se désensibiliser (*down-regulation*). Alors s'engage une course-poursuite entre les doses de THC qu'il faut accroître pour atteindre l'effet recherché qu'il parvient de moins en moins à percevoir. Cette désensibilisation supprime non seulement les effets du THC, mais aussi ceux des endocannabinoïdes (anandamide, DAG, etc.). C'est peut-être parce que ce tonus endocannabinoïdique était défaillant que le sujet était anxieux. La désensibilisation produite par l'abus de THC fait réapparaître l'anxiété, bien plus intense qu'elle n'était primitivement. Sa prise en charge évitera les benzodiazépines, qui doubleraient l'addiction au THC d'une addiction

à ces anxiolytiques. On leur préférera la buspirone ou les antihistaminiques H₁, qui n'ont pas de potentiel toxicomanogène. L'administration de l'antagoniste CB₁, le rimonabant, induit, sans surprise, une anxiété, qui a contribué à son élimination de l'arsenal thérapeutique.

Cannabis et dépression

Lors d'un usage chronique, à dose élevée, du cannabis, la stimulation intense et durable des récepteurs CB₁ suscite leur désensibilisation. Le THC voit diminuer sa capacité d'activer la voie dopaminergique, mais les endocannabinoïdes eux-mêmes deviennent inopérants. Le tonus endocannabinoïdique, en stimulant les récepteurs CB₁, est au service d'une stimulation de l'humeur. Certaines dépressions pourraient être dues à une insuffisance de cette transmission. Pour rehausser l'humeur, 2 stratégies sont explorées : l'inhibition du ou des systèmes de capture cellulaire des endocannabinoïdes, afin de les maintenir plus longtemps, à une plus forte concentration, dans la proximité des récepteurs CB₁ et, dans le même dessein, l'inhibition d'une enzyme assurant leur inactivation, la FAAH. Le recours au THC pour pallier cette éventuelle défaillance de la transmission endocannabinoïdique est malencontreux. L'intrusion massive du THC rompt avec la subtilité des mécanismes de régulation de l'activité synaptique. Le THC n'imit pas les effets des endocannabinoïdes, il les caricature. Il agit dans le cerveau tel un éléphant dans un magasin de porcelaine, car, non content de stimuler les récepteurs CB₁ de façon inopportune, il désensibilise ceux qui participent à des fonctions pour lesquelles il n'existe pas de récepteurs de réserve.

Trois circonstances, en relation avec les récepteurs CB₁, sont susceptibles de déprimer la fonction du système dopaminergique mésoaccumbique et, partant, le circuit de récompense, aboutissant alors à des manifestations dépressives :

- la désensibilisation des récepteurs CB₁, produite par une consommation chronique de THC ;
- l'arrêt d'une consommation chronique de THC ;
- le blocage des récepteurs CB₁ par le rimonabant (c'est en raison de la survenue de troubles dépressifs susceptibles de mener au suicide qu'Acomplia® a été retiré du marché peu après sa commercialisation). Diverses études épidémiologiques ont établi l'existence de relations entre la consommation de cannabis, les troubles dépressifs et les tentations ou tentatives de suicide (10-12). M. Choquet, exploitant

Abonnez-vous en ligne !

Bulletin d'abonnement disponible page 74

www.edimark.fr

les questionnaires remplis par les jeunes Français lors des journées d'appel pour la défense, a constaté une forte corrélation entre la consommation de cannabis de certains d'entre eux et l'incidence des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide (13). L'enchaînement des faits pourrait être le suivant : un adolescent introverti, sans élan vital, concentré qu'il est sur des ruminations douloureuses, un mentisme débilitant, vient à rencontrer le cannabis ; il en éprouve alors une amélioration de son état remarquable (l'effet "planète"), qui l'incite, très logiquement, à en user abondamment et fréquemment, c'est-à-dire à en abuser. Ce faisant, il désensibilise les récepteurs CB₁, à l'origine de l'effet recherché, et bientôt s'engage une poursuite infernale. Il accroît les doses consommées pour tenter de retrouver l'effet anxiolytique et pseudo-antidépresseur qu'il ne parvient plus à obtenir. Cela se poursuit jusqu'à ce qu'il ne ressente plus du tout les effets du THC qu'il recherchait. Ses endocannabinoïdes sont également devenus inopérants ; les troubles thymiques réapparaissent, plus intenses qu'ils n'étaient primitivement. L'accroissement des troubles dépressifs et de la suicidalité chez les adolescents procède, au moins pour partie, de leur consommation débridée de cannabis, selon les mécanismes que l'on vient de voir.

Cannabis et psychoses

Les relations des troubles psychotiques avec la consommation de cannabis sont de mieux en mieux établies. Faut-il être surpris qu'une drogue qui suscite une ivresse, des troubles délirants et des hallucinations puisse, chez l'adolescent qui en fait un usage réitéré, installer ce mode déviant de fonctionnement cérébral comme un mode régulier ? Ce comportement délirant et hallucinatoire était déjà décrit, en 1845, par J.J. Moreau de Tours, dans le livre intitulé *Du haschich et de l'aliénation mentale* (14). Les problèmes devinrent patents quand de jeunes soldats de l'armée américaine, séjournant en Europe après la Seconde Guerre mondiale, se sont mis à consommer du cannabis. F.S. Tennant et C.J. Groesbeck (15) ont alors constaté une relation statistiquement significative entre l'accroissement de l'incidence de la schizophrénie et l'accroissement de la consommation de cette drogue. La deuxième alerte importante est venue de Suède où, dans les années 1970, le cannabis était alors très consommé. S. Andréasson et al. ont analysé une importante cohorte, constituée des 50 000 conscrits de l'année 1971, et ce pendant 10 ans (16). Leur conclusion était la suivante : avoir

fumé plus de 50 joints avant l'âge de la conscription (18 ans) multiplie par 6 le risque de devenir schizophrène ! Cette publication, parue dans le *Lancet* (1987), n'a même pas fait jouer le "principe de précaution", ce qui a laissé se développer la "pandémie cannabique" que l'on connaît. Les adultes, non informés, et même désinformés, n'ont rien fait pour contenir cette pandémie qui concernait leurs enfants et qui atteint, maintenant, avec une acuité redoublée, leurs petits-enfants. S. Zammit et al. ont revisité la cohorte de S. Andréasson et al. pour éliminer, le cas échéant, certains biais, et prolonger l'analyse sur quelques années supplémentaires (17). Leur conclusion fut la même : une société sans cannabis pourrait compter près de 15 % de schizophrènes en moins.

Le risque est d'autant plus grand que le consommateur est plus jeune. Quand la consommation débute entre 12 et 15 ans, près de 1 consommateur sur 10 devient schizophrène à l'âge de 18 ans (18).

J. van Os et al. ont montré que, en l'absence de symptômes psychotiques et d'abus d'autres substances toxicomanogènes, les consommateurs de cannabis ont un risque triplé de développer une psychose (19). Cette étude souligne également l'influence de la dose consommée sur l'accroissement du risque. C. Henquet et al. ont montré que la prédisposition à des troubles psychotiques n'est pas prédictive d'un usage ultérieur de cannabis et que le risque de décompensation psychotique est accru par la consommation de cannabis (20).

D.M. Fergusson et al. ont montré que le cannabis active les expressions psychotiques, et ce corrélativement à la dose (21).

Dans toutes ces études, l'usage du cannabis précédait l'apparition de troubles psychotiques, ce qui est compatible avec une apparition de novo du trouble, même si tous les auteurs ont pris la précaution d'imaginer que le cannabis viendrait révéler une vulnérabilité préexistante mais imperceptible. Le lien existant entre l'importance de la dose et le risque d'apparition de l'infection fait aussi l'unanimité.

En rupture avec ce qui était presque érigé comme un dogme, décrétant, sans preuve et contre les intuitions, que le cannabis ne pouvait avoir de relation avec la schizophrénie, toutes les études épidémiologiques ont abouti à des conclusions contraires. Elles ont dû, pour contredire ce dogme, s'exprimer avec d'innombrables précautions, diminuant ce faisant le retentissement de leurs constats sur le monde médical et le grand public.

Le cannabidiol, associé au THC en des proportions très variables selon les variétés et les échantillons de cannabis, paraît diminuer les effets psychotogènes

du THC (22), ainsi d'ailleurs que les troubles anxieux ou dépressifs (23).

Mécanismes putatifs de la relation entre THC et psychoses, et modèles expérimentaux

Un trouble neurodéveloppemental affectant la voie dopaminergique mésolimbique paraît être associé à certaines formes de schizophrénie. À l'adolescence, au stade de la maturation des systèmes déjà en place, apparaîtrait une hypodopaminergie mésocorticale. Elle pourrait inciter à consommer du cannabis afin de pallier certaines expressions déficitaires. La stimulation par le THC des récepteurs CB₁, dans l'aire du tegmentum ventral, accroît l'activité électrique des neurones mésocorticaux qui seraient trop peu actifs; elle augmente, ce faisant, la libération de dopamine dans le cortex. Mais simultanément, elle stimule l'activité des neurones mésolimbiques (qui seraient, eux, déjà hyperactifs), en regard de récepteurs du type D₂, ce qui déclencherait alors des expressions positives (délires, hallucinations, etc.).

Au stade de la maturation cérébrale (à l'adolescence), le THC aggraverait les perturbations préexistantes. Ceci a été modélisé chez le rat par M. Schneider et M. Koch (24, 25). Ces derniers ont réalisé peu après sa naissance, une lésion du cortex préfrontal (en injectant une excitotoxine, l'acide iboténique); et, à la période pubertaire, ils ont administré du THC. Ils ont constaté, très longtemps après ces administrations, des perturbations comportementales évoquant des expressions schizophréniques humaines: perturbations des interactions sociales, perturbations dans l'épreuve de la *prepulse inhibition* (qui est également perturbée chez le patient schizophrène, chez qui un stimulus sonore de moyenne intensité, délivré peu avant un stimulus de forte intensité, ne réduit pas l'intensité du sursaut provoqué par ce dernier stimulus).

On sait que la reprise de la consommation de cannabis chez le psychotique est souvent associée à une récurrence des troubles. Il est établi que la durée moyenne de séjour hospitalier, en relation avec la résistance au traitement antipsychotique, est accrue chez les patients qui poursuivent la consommation de cannabis au cours de l'hospitalisation.

La vulnérabilité à développer une schizophrénie pourrait avoir un substrat non pas seulement anatomique mais aussi neurobiologique, du fait d'une mutation du gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), quand l'acide aminé en

position 158, la méthionine, est remplacé par une valine (26). Cependant, S. Zammit et al. montrent que le risque ne peut être appréhendé par cette seule mutation (27).

Divers autres index relient cannabis et schizophrénie, tels que la surreprésentation de la consommation de cannabis chez les schizophrènes, les similitudes entre les effets développés par le cannabis et certains troubles observés chez le schizophrène, les modifications des taux d'anandamide dans le liquide céphalorachidien, corrélés aux expressions psychotiques, des anomalies de l'expression des récepteurs CB₁, etc. On notera que l'antipsychotique réputé le plus actif d'entre tous, la clozapine, est le seul qui possède une activité antagoniste des récepteurs CB₁ (28), ce qui pourrait lui donner prise sur les troubles psychotiques qui résistent au traitement, du fait de la consommation de cannabis.

La sensibilité marquée de l'adolescent au déclenchement d'une psychose en réponse au cannabis tient au fait que le THC vient perturber la maturation de certains systèmes cérébraux à cette période de la vie. Cette maturation est faite d'un équilibre entre la constitution de nouvelles synapses, en relation avec un processus de prolifération des ramifications cylindraxiales des neurones (le *sprouting*) et, simultanément, l'élagage des synapses qui ne sont pas stabilisées par la fonction (le *pruning*). Le THC non seulement rompt cet équilibre, mais, de surcroît, permet la constitution de connexions aberrantes (29). La désensibilisation des récepteurs CB₁, suscitée par l'abus de THC, perturbe le rôle que jouent ces récepteurs dans ces phénomènes de maturation (30, 31).

Conclusion

Au rythme où s'est développée la "pandémie canna-bique", des études neurobiologiques, cliniques et épidémiologiques se sont multipliées; leurs résultats sont en complète rupture avec le discours d'inspiration idéologique dominant. Celui-ci s'est appliqué à suggérer l'innocuité du THC et a conduit à la banalisation que l'on sait. Il est très urgent que les considérations médicales et, plus largement, sanitaires et sociétales reprennent la main, par une pédagogie à la mesure de la dangerosité de cette drogue. Méditons sur le temps qu'il a fallu pour révéler que le tabac était, en France, à l'origine de 70 000 morts annuelles, facilitant l'expansion de cette addiction dont on ne sait plus se défaire; ne réitérons pas avec le cannabis cette grave erreur...

Références bibliographiques

1. Boulu R. La pandémie canna-bique: pourquoi cette expression? *Épidémiologie. Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;66(4):217-8.
2. Costentin J. Neuropsychopharmacologie du delta-9-tétrahydrocannabinol. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;66(4):219-31.
3. Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999;23(5):323-32.
4. 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(3):1431-6.
5. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E et al. Antagonist-elicited cannabis withdrawal in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):603-12.
6. Ledent C, Valverde O, Cossu G et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283(5400):401-4.
7. Ramesh D, Ross GR, Schlosburg JE et al. Blockade of endocannabinoid hydrolytic enzymes attenuates precipitated opioid withdrawal symptoms in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(1):173-85.
8. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ* 2005;331:1371-9.
9. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res* 2012;1431:46-52.

@ Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques

1. Boulu R. La pandémie cannabique : pourquoi cette explosion ? *Épidémiologie. Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;66(4):217-8.
2. Costentin J. Neuropsychopharmacologie du delta-9-tétrahydrocannabinol. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;66(4):219-31.
3. Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999;23(5):323-32.
4. 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(3):1431-6.
5. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E et al. Antagonist-elicited cannabis withdrawal in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):603-12.
6. Ledent C, Valverde O, Cossu G et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283(5400):401-4.
7. Ramesh D, Ross GR, Schlosburg JE et al. Blockade of endocannabinoid hydrolytic enzymes attenuates precipitated opioid withdrawal symptoms in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(1):173-85.
8. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ* 2005;331:1371-9.
9. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res* 2012;1431:46-52.
10. Lupica CR, Riegel AC, Hoffman AF. Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *Br J Pharmacol* 2004;143:227-34.
11. Pedersen W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:395-403.
12. Chabrol H, Mabila JD, Chauchard E. Influence of cannabis use on suicidal ideations among 491 high-school students. *Encephale* 2008;34:270-3.
13. Choquet M. Dans : Chabrol H, Choquet M, Costentin J, eds. *Le cannabis et ses risques à l'adolescence*. Paris : éditions Ellipses, 2006.
14. Moreau de Tours J. *Du hachisch et de l'aliénation mentale*. Edition princeps Masson, 1845 (réédition Paris-Genève : éditions Slatkine, 1980).
15. Tennant FS Jr, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of haschich. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:133-6.
16. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. *Lancet* 1987;2:1483-6.
17. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Brit Med J* 2002;325:1199-205.
18. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
19. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
20. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11-6.
21. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
22. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192:306-7.
23. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G et al. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med* 2011;29:1-10.
24. Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1760-9.
25. Schneider M, Koch M. Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacology* 2005;5:944-57.
26. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
27. Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br J Psychiatry* 2011;199:380-5.
28. Sundram S, Copolov D, Dean B. Clozapine decreases [³H] CP 55940 binding to the cannabinoid 1 receptor in the rat nucleus accumbens. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005;371(5):428-33.
29. Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010;92:370-85.
30. Fisar Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev* 2009;2:51-75.
31. Heifets B, Castillo P. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2009;71:283-306.