

# *Extraits du rapport Roques demandé par B. Kouchner rendu public en juin 1998*

## **Chapitre XI : *Le Cannabis***

### **XI.5 – Psychopharmacologie des cannabinoïdes**

L'absorption de cannabis produit une sensation d'euphorie légère et de relaxation avec perceptions auditives et visuelles amplifiées. De faibles perturbations sont observées dans l'aptitude à effectuer des tâches coutumières plus ou moins complexes. Ceci est interprété par une légère diminution des performances psychomotrices et mnésiques (revue Hall et al., 1994) éventuellement reliées à la réduction de LTP résultant de l'activation des récepteurs CB1 (Stella, 1997 et ref citées). Ces effets sont modulés par les doses et à haute concentration (> 40 ,g THC) des syndromes de sédation, sensation de lourdeur et quelquefois des effets dépressifs peuvent être observés. Il est important de noter que les effets de somnolence produits par le cannabis sont la résultante des actions combinées des différents cannabinoïdes, ce qui explique qu'ils ne soient pas identiques selon la source de cannabis (haschich ou marijuana).

Bien que critiquables dans leur méthodologie, plusieurs études ont démontré que durant la période d'imprégnation par le THC à hautes doses, les facultés d'apprentissage étaient légèrement altérées par la consommation de cannabis, surtout à cause d'un défaut d'attention. Toutefois les résultats sont assez contradictoires, les plus forts consommateurs étant les moins affectés (Adams et Martin, 1996, et ref citées). Par contre aucune modification des possibilités d'abstraction et d'utilisation du vocabulaire n'a été observée. Il s'agit plutôt d'altération de la mémoire à court terme apparemment sans répercussion sur la rétention à long terme (Schwartz et al., 1989). Bien que ces effets semblent modestes et mériteraient d'être confirmés par

des études plus approfondies, ceci doit être pris en compte chez les adolescents scolarisés (Block et al., 1992, 1993 ; Solowij et al., 1991, 1996 ; Pope et Zurgelam, 1995, 1996 ; Fletcher et al., 1996). Néanmoins, il faut noter qu'en dépit des modifications possibles des processus mnésiques et d'appréciations altérées du temps souvent notées par les usagers de cannabis, la qualité du travail effectué ne paraît pas modifiée (Hollister, 1986).

De même la consommation journalière à haute dose de cannabis durant de nombreuses années ne semble pas induire de comportements de démotivation ou d'absence de motivation bien établis. Les légères altérations sur la mémoire à court terme du cannabis utilisé chroniquement viendraient de perturbations dans l'organisation et l'intégration d'informations complexes. Celles-ci mettent en jeu le cortex frontal dans lequel le THC provoque des variations de flux sanguin et du métabolisme observées par neuro-imagerie (Mathew et al., 1992).

Les effets comportementaux du cannabis, en particulier la somnolence et le ralentissement des comportements moteurs ont conduit à étudier leur retentissement en termes de conduite de véhicules. De très nombreuses études ou enquêtes ont été effectuées (voir livre blanc, G. Lagier). Les résultats sont difficiles à interpréter du fait de l'association pratiquement constante chez les conducteurs responsables d'accidents pour lesquels des examens ont été exigés, de plusieurs produits, le plus fréquent étant l'alcool. Utilisé seul, le cannabis ne semble pas être un facteur de risque d'accident (Scherman, 1992 ; Robbe, 1994 ; Drummer et al., 1994 ; Chescher, 1995) ce qui n'est pas le cas dès qu'il est associé à l'alcool, aux psychostimulants ou aux tranquillisants. Les études actuelles effectuées sur un nombre de cas plus élevé, pourraient contredire ces résultats. En présence d'hallucinogènes, qui pourraient être consommés accidentellement mélangés à l'ecstasy, les effets psychiques sont tels que la conduite automobile devient quasiment impossible.

Des recherches en laboratoire ont permis d'évaluer plus directement les effets du cannabis sur la conduite de véhicules (revue dans Robbe et al., 1994). Testés à l'aide de simulateurs de conduite ou lors de conduite contrôlée en ville, les consommateurs de cannabis semblent peu différents des groupes contrôles. Toutefois, on constate que les premiers ont des réponses différées au démarrage, au dépassement, etc... (Smiley, 1986). Il existe par ailleurs un effet conscient de

compensation des altérations d'attention (Mercier-Guyon, 1994), qui cependant pourrait être pris en défaut en cas de situation inattendue ou lors de surconsommation. Il faut néanmoins relativiser le risque par rapport à l'alcool (Robbe, 1994), qui reste beaucoup plus redoutable en terme d'accidents de la circulation en particulier du fait de ses effets désinhibiteurs.

## **XI.5 – a. Cannabis et états psychologiques.**

La première consommation de cannabis peut entraîner dans des cas rares, des effets d'anxiété sévères, voisins de ceux éprouvés lors de crises de panique chez des sujets prédisposés. Ils sont réversibles dès l'arrêt de la consommation et ne semblent pas se reproduire par la suite. Aucune pathologie mentale directement reliée à la surconsommation de cannabis n'a été signalée, ce qui différencie cette substance des psychostimulants tels que le MDMA, la cocaïne ou l'alcool dont l'usage excessif et répété peut donner lieu à des syndromes psychotiques caractéristiques.

De même, le cannabis ne semble pas précipiter l'apparition de dysfonctionnements mentaux pré-existants (Schizophrénie, dépression bipolaire, etc...). Il est possible que, comme c'est le cas pour toutes les substances à risques d'abus, l'utilisation répétée du cannabis soit plus souvent trouvée chez les individus atteints de troubles psychiques, schizophrènes en particulier (Allebeck et al., 1993 ; Williams et al, 1996). Enfin aucun syndrome amnésique comparable à celui de Wernicke et Korsakov, observé chez les alcooliques chroniques, n'a été décrit chez les consommateurs excessifs de cannabis.

## **XI.5 – b. Cannabis et fonctions cérébrales – Neurotoxicité.**

La toxicomanie au cannabis n'entraîne pas de neurotoxicité telle qu'elle a été définie au chapitre III par des critères neuroanatomiques, neurochimiques et comportementaux. Ainsi, les résultats anciens suggérant des modifications anatomiques dans le cerveau des consommateurs chroniques de cannabis mesurés par tomographie, n'ont pas été confirmés par les techniques modernes précises de neuroimagerie. De même, les altérations morphologiques dans

l'hippocampe de rat après administration de doses très élevées de THC (Langfield et al., 1988) n'ont pas été retrouvées (Slikker et al., 1992).

Plusieurs études ont été consacrées aux effets du cannabis sur les potentiels évoqués et sur l'électroencéphalogramme chez l'homme. L'usage intermittent produit des changements réversibles dans les profils d'ondes alpha dans le cortex frontal, probablement en rapport avec les états de somnolence induit par le THC. A très long terme (>15 ans) et avec une forte consommation journalière, une augmentation dans l'activité frontale thêta et une hyperfrontalité alpha ont été observés (Struve et al., 1990, 1994). La relation éventuelle avec des changements comportementaux ou dans des tests neuropsychologiques n'est pas discutée ni du reste celle possible avec les effets anticonvulsivants du THC.

Plusieurs études font état de variations de la circulation cérébrale et du métabolisme dans certaines régions cérébrales en particulier le cervelet et le cortex préfrontal par PET Scan ou FMRI (Volkow et al., 1996) ce qui est cependant souvent observé avec les psychotropes.

(...)

## XI.5 – c. Tolérance et dépendance vis à vis du cannabis.

Il s'agit là encore d'un sujet très discuté (Jones et al., 1981). Chez l'animal, les actions pharmacologiques du THC et des cannabinoïdes de synthèse donnent naissance à des phénomènes de tolérance (revue dans Adams et Martin ; 1996). L'origine biochimique de ce phénomène pourrait être du même type que celle trouvée avec les opioïdes, i.e. une adaptation du système de réception-transduction mais il reste à le clarifier, ce qui est du reste le cas pour tous les neuromodulateurs. Des résultats contradictoires concernant la densité de récepteurs dans certaines régions cérébrales sont rapportés avec diminution ou augmentation (Oviedo et al., 1993 ; Romero et al., 1995), mesurés par liaison ou hybridation in situ. Ces changements sont de toute manière réversibles comme le montre une étude effectuée dans le cerveau du singe, 7 mois après exposition de l'animal durant un an à la fumée de cannabis (Westlake et al., 1991).

Les drogues sont généralement classées en fonction de leur aptitude à générer des phénomènes de dépendance physique et psychique et sont considérées comme à risque si elles répondent à ces deux critères. Le

cannabis a été placé dans ce groupe bien que les cannabinoïdes soient loin de produire des effets comparables à ceux générés par l'héroïne, l'alcool ou le tabac. Ainsi, l'arrêt brutal d'un traitement chronique au THC a donné des résultats contradictoires chez le rat puisque dans le cas de modifications comportementales, celles-ci n'étaient pas modifiées par administration de l'agoniste (Adams et Martin, 1996 et ref citées).

(...)

Le développement récent de l'antagoniste sélectif du récepteur CB1, le SR 141716A a permis de montrer chez le rat (Aceto et al., 1995 ; Tsou et al., 1995) puis récemment chez la souris (Hutcheson et al., 1998), l'existence d'une légère dépendance physique au THC très différente de celles engendrées, par exemple, par les opioïdes. De plus, on doit s'attendre à ce que les symptômes du sevrage soient encore plus faibles en l'absence d'administration d'antagonistes. Ceci correspond assez bien à ce qui est observé chez l'homme lors de l'arrêt de la consommation de cannabis. En effet, même dans le cas d'utilisation fréquente de hautes doses, aucun syndrome comparable à celui produit par le sevrage à l'héroïne ou l'alcool par exemple n'est observé.

Les effets de sevrage au THC rapportés dans une étude récente sont des signes de nervosité, des troubles légers du sommeil et une diminution d'appétit qui disparaissent rapidement (Wiesbeck et al., 1996). L'absence de syndrome de sevrage sévère dans le cas des cannabinoïdes est sans doute due à son élimination lente. Il serait intéressant d'étudier ce phénomène par PET Scan chez le singe et l'homme.

Si les effets comportementaux consécutifs à l'arrêt de la consommation de cannabis restent modestes, les effets cardiovasculaires et végétatifs sont plus nets (tachycardie au pic de l'effet du cannabis, puis bradycardie) chez le consommateur naïf (Benewitz et Jones, 1981). Ils sont sujets à tolérance.

C'est surtout par leur aptitude à engendrer une dépendance psychique (addiction) que l'on évalue la dangerosité des drogues. Il est bien établi que la très grande majorité des consommateurs de cannabis n'utilisent ce produit qu'occasionnellement et peuvent cesser définitivement son utilisation sans grande difficulté. Ceci est très bien indiqué par les courbes indiquant l'évolution des consommateurs au cours des différentes périodes de la vie. On considère qu'il existe

moins de 10% de très gros consommateurs de cannabis qui éprouvent des difficultés à abandonner la consommation de la substance bien qu'ils le souhaitent (Wiesbeck et al., 1996). Les effets de manque éventuellement responsables de la dépendance sont retrouvés avec la même incidence (9%).

Néanmoins, le débat sur les risques de dépendance au cannabis a été relancé ces deux dernières années par la mise en évidence directe de deux paramètres considérés comme prédictifs d'un risque d'addiction. Le premier est la libération de dopamine dans le N.Accumbens induit par l'administration de THC et le second est l'observation que cette libération est antagonisée par la naloxone, semblant donc contrôlée par la stimulation du système opioïde (Tanda et al., 1997). Effectivement, ceci vient d'être confirmé formellement par la démonstration d'une élévation du taux extracellulaire de Met-enképhaline dans le N.Acc par microdialyse après traitement au THC (Valverde et al., sous presse). Néanmoins cette libération est faible, environ 4 fois inférieure à celle produite par le RB 101 (Daugé et al., 1996) qui ne produit aucune dépendance physique ou psychique (Roques et al., 1993). Le second est la libération de CRF induite par administration de SR 141,716A chez le rat traité chroniquement au THC, phénomène également produit par le sevrage à l'alcool ou toutes formes de stress. Agissant sur les récepteurs de l'amygdale, le CRF augmenterait les sensations d'anxiété, potentialisant ainsi la vulnérabilité à la reprise de consommation (Rodriguez de Fonseca et al., 1997).

(...)

La « dérive » vers les drogues dures « gateway theory » (Nahas, 1993 ; Cohen et Sas, 1997) après consommation chronique de THC ne semble pas étayée par les résultats d'expériences récentes chez l'animal. Ainsi, le traitement chronique au THC ne modifie pas la préférence de place induite par la morphine (Valverde et al., 1998 ; sous presse). L'hétérosensibilisation correspondant à l'activation de la réponse induite par une drogue (héroïne par exemple) lors de l'administration d'une autre (alcool par exemple) est un phénomène qui ne semble pas avoir été étudié en détail avec le THC. Il faut cependant noter que l'anandamide (Véla et al., 1995) et le THC (Hine et al., 1975) sont capables de diminuer la sévérité du sevrage aux opioïdes suggérant que chez les héroïnomanes, le cannabis pourrait atténuer les effets de manque.

Chez l'homme, les études épidémiologiques donnent des résultats très contradictoires selon la manière dont les résultats sont présentés et

interprétés. Ceci est discuté en détail dans la revue récente de Zimmer et Morgan (1997). Selon des enquêtes faites au USA, 1% des consommateurs de cannabis seraient amenés à utiliser de la cocaïne ce qui ne signifie pas qu'ils en deviendraient nécessairement dépendants (S.A.M.H.S.A. US Department of Health and Human Services, 1996, page 36). D'autres études montrent que la consommation de drogue dure à la suite de celle de cannabis est surtout le fait de minorité de jeunes de milieux défavorisés, vivant dans des environnements sociaux et familiaux instables, en échec scolaire et en contact avec les trafiquants de cocaïne et d'héroïne (Johnson et al., 1997). Ces résultats, couplés à ceux de nombreuses études épidémiologiques, semblent indiquer que la consommation de drogues dures à la suite de celle de THC aurait principalement des causes psychosociologiques (Zimmer et Morgan, 1997, p. 33-37 et ref citées).

Néanmoins, bien que tous les critères retenus pour définir une substance comme addictive ne soient pas satisfaits dans le cas du cannabis, une certaine pression s'exerce au USA pour que des programmes soient mis en œuvre pour l'arrêt total de sa consommation. Ceci se traduit par des demandes d'analyse de l'existence ou non d'une telle consommation par les employeurs et la possible exigence d'une abstinence.

Il est certain que la suppression du gène du récepteur CB1 qui vient d'être réalisée va permettre d'éclaircir un certain nombre de questions sur la pharmacologie des cannabinoïdes y compris le problème de l'existence possible d'une hétérosensibilisation, comme cela a été fait avec d'autres souris génétiquement modifiées. Ce travail est en cours. Il faudra néanmoins rester prudent sur une extrapolation directe chez l'homme pour des raisons évidentes d'espèces et plus subtile d'adaptation possible (probable) inhérente à toute modification de gènes.

## **XI.5 – d. Effets sur le système respiratoire.**

Les effets toxiques les plus prévisibles du cannabis sont reliés à son utilisation excessive par inhalation. En effet, les mêmes concentrations de substances cancérigènes (phénol, nitrosamines, substances polyaromatiques, etc...) sont retrouvées dans la fumée provenant des cigarettes ou des joints (rapport de la Br. Med. Ass., 1997).

Ce sont les effets les plus dangereux en cas d'usage très fréquent de cannabis du fait du risque de tumeur pulmonaire, d'autant que sa

consommation ne diminue pas celle du tabac. Par ailleurs, des inflammations bronchiques ont été observées chez les très gros consommateurs (plus de 10 cigarettes/jour) ainsi que des troubles asthmatiques et une altération des fonctions respiratoires (Taskin et al., 1987) bien que certains de ces effets n'ont pas été retrouvés dans toutes les études (Gil et al., 1995). Un des dangers de l'inhalation de cannabis tient au fait que celle-ci est plus profonde et l'air inspiré plus chaud. Néanmoins, il n'existe pas d'étude épidémiologique démontrant que l'association, cannabis et tabac, est un facteur de risque supérieur au tabac seul pour l'incidence de cancer pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique.

## **XI.5 – e. Cannabis et système immunitaire.**

Les études effectuées sur cellules et in vivo démontrent qu'à des doses largement supérieures à celles utilisées à des fins récréatives, les cannabinoïdes perturbent le système immunitaire. Plusieurs études chez l'animal ont montré une réduction de la résistance aux affections microbiennes et virales après traitement au THC qui se comporte comme un immunomodulateur probablement en agissant sur les récepteurs CB2 périphériques (organes lymphoïdes, lymphocytes, macrophages ; etc...). Toutefois, les doses utilisées ont été très élevées et donc les attendus pathologiques éventuels, difficiles à établir ... (revue dans Friedman et al., 1994). Ainsi, il a été récemment démontré que l'anandamide était capable de stimuler la prolifération des cellules hématopoïétiques en synergie avec une cytokine, l'interleukine-3 (IL3) qui agit en activant les récepteurs glycoprotéiques de la famille des récepteurs ) l'hématopoïétine (Valk et al., 1997). Ce résultat semble contredire les actions délétères du THC sur la résistance à l'infection, en particulier causée chez la souris par la bactérie *Legionella pneumophila*, qui ont été reliées à des défauts dans l'action des cytokines et des cellules immunocompétentes (Smith et al., 1997). Ces résultats sont discutés dans une revue récente (Klein et al., 1997). Il est cependant intéressant d'observer qu'il existe une grande similarité structurale entre l'anandamide (et autres cannabinoïdes endogènes) et la famille des dérivés des phospholipides (acide arachidonique, prostaglandines, prostacyline, etc...).

Des études pourraient être effectuées pour vérifier les effets directs des cannabinoïdes sur les processus inflammatoires et immunitaires. Le récepteur aux cannabinoïdes présent sur les macrophages est différent de celui trouvé dans le cerveau ce qui explique des effets immunomodulateurs obtenus avec des dérivés du THC d'effets



psychiques. On peut remarquer que le THC et le cannabis fumé ont été utilisés chez les malades atteints de SIDA pour diminuer les effets secondaires des traitements (vomissements, perte d'appétit, etc...). Aucune étude n'a rapporté d'effets aggravants des cannabinoïdes sur le système lymphocitaire affecté par le virus du VIH-1 (Kaslow et al., 1989). C'est du reste une des raisons invoquée pour l'utilisation clinique du THC chez les malades atteints de SIDA ou de cancer.

## **XI.5 – f. Effets du cannabis sur les systèmes endocriniens et les fonctions de reproduction.**

(...)

Chez le rongeur, le THC conduirait à des réductions dans la taille de certains organes impliqués dans les fonctions sexuelles (testicule, prostate, ovaire). Par contre, les effets observés chez l'homme sont très contradictoires. Les études les plus anciennes rapportaient soit des effets de diminution transitoire, soit aucune modification des taux de LH et testostérone. Toutefois, plusieurs études effectuées entre 1974 et 1979 laissaient entendre que les cannabinoïdes pouvaient altérer les fonctions testiculaires du fait des modifications hormonales induites par le cannabis. Depuis, d'autres travaux ont démontré que les taux de LH et de testostérone ne subissaient pas de modification significative après consommation de cannabis (Cone et al., 1986) et que ces taux étaient similaires chez les consommateurs de cannabis et les contrôles (Block et al., 1991). Des études avaient montré une diminution des spermatozoïdes dans un groupe de 16 consommateurs de cannabis (Hembree et al., 1991). En 1990, Murphy et al. ont également rapporté que le THC pouvait empêcher l'ovulation et la production de sperme. Toutefois, comme ceci est souligné par l'OMS dans son dernier rapport (1997), aucune étude épidémiologique n'a encore confirmé ces résultats. Néanmoins, des travaux récents ont relancé le débat sur les effets éventuels du cannabis sur les organes de reproduction. Le récepteur CB1 est présent à la fois dans l'utérus et à la surface des cellules embryonnaires des rongeurs. Récemment, des quantités d'anandamide, plus de 100 fois supérieures à celles trouvées dans le cerveau, ont été mises en évidence dans l'utérus de souris (Schmidt et al., 1997). Ces concentrations semblent osciller légèrement en fonction des états de pré- ou post-implantation de l'embryon avec un taux plus bas dans la première situation. Des résultats obtenus sur un nombre restreint de souris montrent un effet inhibiteur in vitro de

l'anandamide sur le développement de l'embryon dont les premières cellules (blastocyte) portent le récepteur CB1 (Yang et al., 1996). De même, l'infusion par minipompe d'un agoniste CB1 préviendrait l'implantation embryonnaire et ce phénomène serait antagonisé par le SR 141716A (Schmidt et al., 1997). Ces résultats sont cependant à prendre avec prudence car établis sur un nombre très restreint (n=4-5) d'animaux et leur transposition chez la femme, en particulier comme hypothèse d'infertilité inexpliquée, très prématurée. Néanmoins, la mise en évidence du récepteur CB1 humain dans l'endomètre et la capacité de l'utérus à synthétiser l'anandamide avec augmentation d'activité d'une des deux enzymes de synthèse durant la phase de réceptivité et une diminution de l'enzyme de métabolisation (amidase) après l'implantation (Paric et al., 1998) conduit à s'interroger sur les effets négatifs que pourraient avoir les cannabinoïdes exogènes sur les phases d'implantation de l'embryon. Il reste, selon les auteurs, à expliquer l'énorme quantité d'anandamide dans l'utérus au moins chez la souris, vis à vis d'une concentration limitée de récepteur ce qui est difficilement compatible avec un rôle régulateur de la nidation à moins qu'il existe une compartementalisation à démontrer.

Chez l'homme, les testicules et les cellules spermatiques expriment de très nombreuses protéines membranaires et ectoenzymes, dont le rôle reste inconnu dans la plupart des cas. Il en est de même du récepteur CB1 (Schuel et al., 1994) qui se trouve également sur les spermatozoïdes d'oursin et dont le pouvoir fertilisant est réduit in vitro par des concentrations importantes ( $10^{-6}M$ ) d'anandamide ou de THC. L'action des cannabinoïdes consisterait à bloquer les réactions impliquant l'acrosome, i.e., l'exposition de la partie membranaire du spermatozoïde qui permettra la fécondation de l'ovule. Aucune expérience in vivo n'a encore été décrite et même si, comme c'est probable, le récepteur CB1 se trouve également sur le spermatozoïde humain, il est prématuré d'en conclure que, in vivo, les processus de fusion des gamètes sont régis par l'activité du récepteur CB1, chez les primates et l'homme. Le THC semble capable de moduler le fonctionnement des cellules de Sertoli qui jouent un rôle très important dans la spermatogenèse. Ceci a été mesuré par accumulation de lactate dans la cellule mais les résultats sont divergents selon que la cellule est isolée ou au sein d'un tissu (Newton et al., 1993).

Chez les rongeurs, les concentrations d'anandamide dans l'utérus semblent très élevées (voir au-dessus). Il serait intéressant d'étudier si les effets de cet effecteur, obtenus chez l'oursin à  $10^{-6}M$ , sont compatibles avec les concentrations du ligand et des récepteurs en fonction des affinités de l'un pour l'autre. Dans tous les cas, il faut se garder de transposer directement à l'homme les résultats obtenus in

vitro sur une espèce, en l'occurrence très éloignée.

Des études épidémiologiques (absence de fertilité, avortement, accouchement prématuré, etc....) sur un nombre important de femmes ne consommant pas d'autres produits susceptibles de masquer l'effet spécifique du cannabis, devraient lever ces interrogations. Il existe aux USA un recul de près de 30 ans depuis le début de la consommation de cannabis et aucune étude, avançant une baisse de fertilité due à cette substance, n'a été publiée. Il serait par ailleurs intéressant que des études soient menées par des spécialistes du fonctionnement des cellules reproductrices en utilisant du matériel humain (spermatozoïdes, en particulier) et sur des tissus (utérus et placenta) qui peuvent être obtenus sans difficultés techniques (postopératoires par exemple) après consentement du patient.

## **XI.5 -g. Pouvoirs mutagenèse et carcinogène du cannabis**

Deux études font le bilan. La première (Berryman et al., 1992) compare l'action du THC à hautes doses durant 5 semaines chez le rat avec celle de l'éthanol et d'un mutagène témoin, le Trenimon. Les résultats montrent que le THC, seul ou en combinaison avec l'éthanol, n'a aucun effet sur le taux de pré-implantation embryonnaire, la mortalité fœtale et l'index de mutations.

Plus récemment (Chan et al., 1996), une étude a été initiée par le NIH pour évaluer le potentiel carcinogène éventuel du THC chez les rongeurs (rat, souris) ) des doses journalières culminant à 500 mg/kg ! et durant des périodes allant de 13 semaines à deux ans. Aucune évidence d'un effet tumorigène du THC n'a été observés. A des doses très élevées, des réductions de poids peuvent être notées. Elles sont associées avec des fréquences abaissées de tumeurs, y compris du testicule chez le mâle et de l'utérus et de l'ovaire chez la femelle. Une atrophie de ces derniers organes est observée éventuellement en relation avec des augmentations importantes dans les concentrations hormonales induites par les très hautes doses de THC.

Les effets mutagènes du cannabis « fumé » observés dans le test de AMES (Sparacino et al., 1990) sont donc dus à l'existence des goudrons et des constituants obtenus à partir des cigarettes et dont nous avons vus qu'ils contenaient les mêmes molécules que le tabac. Des études sur cellules humaines en culture en présence de THC pur ou de condensats de la fumée de cigarette devraient confirmer ces observations.

## **X.6 – Utilisation potentielle du cannabis en thérapeutique.**

Dans le passé, le cannabis était vanté pour ses vertus à soulager les migraines et diminuer les réactions allergiques. Plus récemment, le THC a été utilisé pour ses propriétés analgésiques, dans le traitement du glaucome et comme antiémétique. C'est ce dernier effet qui lui a valu d'être introduit dans la pharmacopée américaine en 1987 par la FDA (Dronabinol) avec comme indication les nausées et vomissements réfractaires à d'autres antiémétiques, en particulier chez les patients traités par des anticancéreux ou des antiviraux. Une reprise de l'appétit a été également observée. Peu d'études cliniques comparatives avec d'autres composés ont été effectuées et les effets psychiques sont apparus lors de l'augmentation des doses.

Il serait donc certainement nécessaire d'étudier plus en détail l'intérêt du THC ou mieux des dérivés synthétiques et ceci en les comparant avec les analgésiques actuellement utilisés (voir revue récente de la British Association, 1997).

## **XI.7 – Cannabis et analgésique**

Une autre application thérapeutique potentielle du THC serait liée à son pouvoir analgésique observé chez l'animal et qui serait dénué de composante opioïde ? et ? mais pourrait impliquer les récepteurs ? (Pugh et al., 1997 ; Rowen et al., 1997). Peu d'études cliniques en double aveugle portant sur un nombre suffisant de patients ont été effectuées pour tester les propriétés analgésiques du THC. Les deux plus significatives sont celle de Noyes et al. en 1975 (36 patients souffrant de douleurs cancéreuses) et celle de Jain et al. en 1981 (56 patients présentant des douleurs postopératoires). Dans les deux cas, des effets analgésiques significatifs ont été observés par rapport au placebo. Plusieurs études (Consroe et al., 1992, 1997, et réf. citées) rapportent des effets analgésiques du cannabis ou du THC sur différents types de douleurs neurogènes, ce qui en cas de confirmation dans des conditions contrôlées, pourrait devenir une application intéressante car ce type de douleur reste souvent réfractaire à tout traitement, y compris ) l'action de la morphine.

D'autres études donnent des résultats contradictoires (aucune analgésie en cas de douleurs dentaires par exemple). Ces résultats méritent que des études comparatives avec d'autres analgésiques

opioïdes ou non soient entrepris pour confirmer l'intérêt potentiel du THC et surtout des analogues de synthèse qui possèdent des affinités supérieures au produit naturel. En effet, il reste à démontrer clairement que les effets analgésiques sont reliés à l'activation du récepteur CB1, ceci étant désormais réalisable avec l'antagoniste SR174716. Si de tels travaux confirmaient l'intérêt des agonistes CB1 en analgésie, il serait alors souhaitable de tenter d'éliminer ou du moins de réduire les effets psychiques non désirables. Il n'est du reste pas certain que ceci soit possible. Il faut rappeler que dans la puissante action analgésique de la morphine, la réduction de la composante émotionnelle de la douleur par recrutement du système hédonique joue certainement un rôle important.

## **XI.8 – Cannabinoïdes et effets antiémétiques.**

C'est probablement le domaine où les résultats sont les plus convaincants, en particulier chez les malades atteints du SIDA et soumis à des traitements entraînant nausées, vomissements très fréquents. Non seulement ces effets apparaissent significativement réduits par le THC mais de plus, une reprise de poids est observée témoignant de l'amélioration de la prise alimentaire (Mattes et al., 1994 ; Voth et al., 1997 ; Dansak, 1997). Le mécanisme de l'action antiémétique du THC demeure inconnu comme l'est la localisation des sites de liaison impliqués. Il est donc nécessaire avant d'envisager une utilisation thérapeutique des cannabinoïdes de mieux dominer son mécanisme d'action et surtout de comparer ses effets à ceux des meilleurs antiémétiques actuels.

De toute manière, il serait souhaitable, si les effets antiémétiques et stimulants de l'appétit s'exercent par activation des récepteurs CB1 et/ou CB2, que des composés synthétiques plus puissants que le THC et, si possible, dénués de ses effets psychiques, soient développés.

L'avenir thérapeutique des cannabinoïdes (agonistes et/ou antagonistes), doit passer par des études classiques de développement d'un médicament avant son autorisation de mise sur le marché. Ceci nécessite donc que les effets bénéfiques éventuels d'un « cannabinoïde » soient comparés ) ceux produits par des représentants de la même classe thérapeutique et qu'ils soient trouvés supérieurs. Ceci n'enlève en rien l'intérêt potentiel de cette classe de molécule mais la replace, comme d'autres, dans la stratégie habituelle d'évaluation des activités thérapeutiques.

(...)

# Recommandations

- Le cannabis ne possède aucune neurotoxicité telle qu'elle a été définie au chapitre III. De ce point de vue, le cannabis se différencie complètement de l'alcool, de la cocaïne, de l'ecstasy et des psychostimulants, ainsi que de certains médicaments utilisés à des fins toxicomaniaques.

Outre leur neurotoxicité, ces substances induisent des altérations comportementales très sévères et une dangerosité sociale dans le cas de l'alcool et de la cocaïne qui ne sont pratiquement jamais retrouvées avec le cannabis. Le THC et certains dérivés agonistes pourraient au contraire diminuer la fréquence des crises d'épilepsie et protéger des altérations neuronales par ischémie bien que ceci demande à être confirmé.

- La toxicité du cannabis fumé vis à vis des systèmes respiratoires et cardio-vasculaire ne doit pas être négligée bien qu'elle reste sans doute faible par rapport à celle du tabac pour des raisons simples de quantités consommées, au moins chez les usagers occasionnels, c'est à dire 90% de la population.

- Les résultats de nombreux travaux effectués tant chez l'animal que chez l'homme montrent une altération temporaire des performances mnésiques, un défaut d'attention et un état de somnolence induit par le cannabis. Ces effets sont dépendants de la dose utilisée.

Il est souhaitable que des études comportementales dans des modèles animaux appropriés (rat et singe) soient entrepris pour objectiver ces altérations et les mesurer au cours du développement et chez l'animal adulte et âgé. Ceci compléterait des études électrophysiologiques qui demeurent nécessaires pour étudier les mécanismes de la diminution des performances mnésiques.

Compte tenu de l'usage fréquent du cannabis dans la période d'âge correspondant à la fréquentation de l'école ou l'université, et bien que cet usage ne semble pas conduire à des échecs scolaires plus nombreux ou à une perte de motivation, il est souhaitable que la population scolarisée soit informée de ces effets particuliers du cannabis. Là encore, C'est la diminution, réduites par le cannabis, des capacités de libre choix, d'esprit critique, d'authenticité et de spontanéité, qui pourraient être utilisés comme arguments dissuasifs de la consommation durant les cours.

- Les études actuelles n'accréditent pas l'existence d'un syndrome psychiatrique propre au cannabis. Il en est de même de l'éventuelle « révélation » d'un état schizophrénique sous-jacent.

- Les altérations des fonctions de reproduction observées sur cellules ou chez les rongeurs méritent qu'on évalue les effets du cannabis sur les cellules (et tissus) humains avant toute conclusion. Des études dans ce sens devraient être initiées rapidement.

- La structure chimique des effecteurs endogènes des récepteurs aux cannabinoïdes laisse entrevoir un rôle possible (physiologique ?, pharmacologique ?) dans les mécanismes de l'inflammation. Ceci pourrait rendre compte d'effets souvent contradictoires du THC sur les cellules immunitaires, sur l'inflammation bronchique, la réduction des processus inflammatoires douloureux, etc.... Là encore, des études épidémiologiques sont nécessaires.

- La dangerosité d'un composé en termes d'addiction se mesure non seulement aux efforts pour se procurer le produit mais à l'énergie considérable dépensée pour tenter d'échapper à la dépendance.

Le cannabis engendre des effets hédoniques, il est donc susceptible d'induire une dépendance. Moins de 10% de consommateurs excessifs deviennent dépendants au cannabis, ce qui n'est pas négligeable mais très inférieur au risque induit par les consommations excessives d'alcool ou de tabac. Il faut ajouter que ce pourcentage devient inférieur à 2% si on prend l'ensemble de la population des consommateurs de THC (90% étant occasionnels). Aucune étude épidémiologique n'a été entreprise pour comparer les difficultés d'abandon des mono-consommations de cannabis, d'alcool et de tabac mais l'évolution de celles-ci en fonction de l'âge démontrent que le cannabis est le moins addictif. C'est du reste la raison pour laquelle le NIDA n'a pas jugé utile de recommander des travaux sur la mise au point de traitements substitutifs au cannabis.

L'intérêt d'étudier les effets du THC en vue de son utilisation thérapeutique a fait l'objet d'un rapport très récent des experts de la British Medical Association. Ces derniers remarquent que les travaux sur l'utilisation médicale du THC restent anecdotiques et ne donnent pas de résultats scientifiques incontestables en particulier lorsqu'on compare les études qui ont été effectuées avec celles qui sont exigées pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Ils observent néanmoins que les cannabinoïdes, utilisés depuis très longtemps par

un nombre très élevé de consommateurs n'ont pas donné lieu à des effets toxiques majeurs et qu'ils se comportent donc comme des « remarkably safe drugs with a side-effects profile superior to many drugs used for the same indications » (Therapeutic use of cannabis, British Medical Association, 1997, Hardwood Academic Publishers The Netherlands).

Nous pensons également que l'avenir thérapeutique potentiel des cannabinoïdes (synthétiques) passent par une évaluation de leurs propriétés selon les normes usuelles de mise sur le marché des médicaments.