

# NOUVEAU REGARD SUR LE CANNABIS

Jean COSTENTIN. Professeur de Pharmacologie  
Unité de Neuropsychopharmacologie  
FRE 2735 CNRS  
Faculté de Médecine & Pharmacie  
76183. ROUEN

## Résumé :

On assiste au rajeunissement de l'usage du cannabis / marijuana / shit..., à l'accroissement du nombre de personnes qui s'y adonnent et à la diffusion de produits dont la teneur en principe actif (le tétrahydrocannabinol = THC) est décuplée relativement à celle des produits d'antan. Simultanément sont produites des données épidémiologiques qui soulignent sa nocivité, tandis que des études neurobiologiques éclairent enfin ses mécanismes d'action.

Cette revue présente diverses données récemment acquises sur les récepteurs du THC, sur les substances endogènes qui les stimulent ( endocannabinoïdes ), sur les différents effets qu'elles modulent, sur la pharmacocinétique du THC, ses propriétés addictives intrinsèques, ses interactions avec l'alcool et l'héroïne, ses effets psychotoxiques en matière d'anxiété, de dépression, de perturbations cognitives, de schizophrénie, de comportements violents.

Tous ces éléments sont en rupture flagrante avec les propos erronés et banalisants qui continuent d'être tenus sur cette drogue.

Depuis une quarantaine d'années (soit presque deux générations) l'usage "récréatif" du cannabis croît régulièrement dans la population française, avec des âges d'initiation de plus en plus précoces, alors que les produits en circulation sont de plus en plus fortement dosés en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC, le principe actif majeur du cannabis). C'est ainsi que l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (O.F.D.T.) constate qu'à l'âge de 17 ans près de 60% des garçons déclarent "avoir expérimenté" le cannabis, tandis qu'environ 15% d'entre eux en feraient un usage régulier. Il apparaît de plus que 200 000 petits français en auraient déjà consommé entre 12 et 14 ans. La police des stupéfiants constate que les produits désormais en circulation sont de plus en plus fortement dosés en THC, certains ayant des teneurs décuplées relativement à la marijuana originaire d'Afrique du Nord qui a fondé une certaine mythologie de cette drogue dans les années 68.

### La marijuana, l'ancienne et la nouvelle.

Le chanvre indien présente diverses parentés avec le chanvre textile, mais en diffère par sa composition chimique.

Le Cannabis sativa, variété indica, appartient à la famille des cannabinaées et à l'ordre des Urticales. Ses feuilles et rameaux courts séchés ( marijuana, kif, dagga, bang, herbe, pot, beuh... ) peuvent servir à la confection de cigarettes ou à bourrer des pipes. On peut aussi isoler ses fleurs femelles qu'on a rendues stériles en coupant les fleurs mâles des plants ( il s'agit d'une plante dioïque, avec des pieds mâles et des pieds femelles qui en fait ne se distinguent que lors de la floraison ). Ces fleurs femelles sont très riches en résine, et cette dernière en THC (sinsemilla, ganja...). On peut, par battage, séparer les grains de résine appendus à leurs poils. Ils deviendront, après qu'on les ait mélangés à divers ingrédients ( très hétérogènes et parfois peu ragoûtants ), une pâte ferme, de teinte verte à brune, qui correspond au haschich ( = charas, shit, hasch, teuch...). Celle ci, associée au tabac, permettra la confection de "joints", ou sera fumée dans des pipes à eau. Des modalités récentes de réalisation et d'utilisation de celles ci permettent à l'utilisateur d'installer des concentrations sanguines subitement très élevées, donnant lieu à des perceptions rappelant celle du " shoot " induit par l'injection intraveineuse de certaines autres drogues ( cocaïne, héroïne...). Des extraits alcooliques de la résine conduisent à l'huile de cannabis, d'une teinte variable, entre vert foncé, marron ou noire, qui peut être ajoutée à diverses boissons. Le haschich peut encore s'ingérer sous la forme de confiseries, pâtisseries orientales, formes modernes du dawamesh ancien, dans lequel l'extrait gras était mêlé à du sucre, de la vanille, de la cannelle, des pistaches, des amandes, du musc... Dans la plante les principes actifs, les cannabinoïdes, sont présents à plus de 95 %, sous forme de dérivés carboxyliques intrinsèquement inactifs. C'est la chaleur de la combustion ( cigarette, pipe ) ou de la cuisson ( avec un corps gras ) qui transformera ces substances en THC.

La toxicomanie est le domaine par excellence du toujours plus, toujours plus souvent, toujours plus fort ; aussi, pour la satisfaction des drogués, des produits de plus en plus dosés sont apparus sur le " marché ". Ils sont issus de sélections génétiques, de cultures sous serre, sans sol ( hydroponiques) où la luminosité, l'hygrométrie sont contrôlées, en opérant la stérilisation des fleurs mâles, pour accroître, on l'a dit, la teneur en THC des inflorescences femelles. C'est en particulier le " Nederwiet " ( Paris et Tran, 1998 ) ou " super-skunk " originaire de Hollande. La culture du kif dans le Rif marocain, pour ne pas être en reste, modifie également ses pratiques et le choix de ses graines. L'internet, la poste, et des officines troubles dans nos villes mettent à la disposition des particuliers, les semences et matériels leur permettant d'assurer une production à la mesure de leur consommation, ainsi que diverses recettes pour la confection de pipes improvisées, au service d'effets décuplés.(Chabrol et Roura, 2004)..

## Les principes actifs du cannabis

Les principes actifs du cannabis sont réunis sous le vocable de cannabinoïdes. En fait, parmi plus d'une centaine de constituants déjà identifiés, celui qui domine, tant par sa quantité que par l'intensité de ses effets psychotropes, est le delta-9-tetrahydrocannabinol ( figure 1 = le delta-9-tetrahydrocannabinol ). Il a une structure relativement complexe, tricyclique, dérivée du benzopyrane.(Figure 1)

Stricto sensu, ce n'est pas un alcaloïde puisqu'il n'entre pas d'atome d'azote ( N ) dans sa composition.

Il se présente à l'état pur, telle une colle, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool pur ;

Ceci complique notablement son usage expérimental ( pesée, administration à l'animal ) et a stimulé la mise au point de succédanés, développant de semblables effets, mais d'un usage plus commode, tel le HU 210.

C'est à Mechoulam, un chercheur israélien, que l'on doit la caractérisation principes de ce THC. On verra que c'est ce même auteur qui, vingt ans plus tard, a caractérisé la première substance endogène dont le THC mime les effets ; ce premier "endocannabinoïde" qu'il a désigné anandamide ( du sanscrit ananda = félicité ).

## Les récepteurs du THC

A partir du THC, s'est engagée la caractérisation du récepteur à l'origine de ses effets. Après les approches de radio-liaison, la biologie moléculaire s'en est mêlée. Elle a cloné deux récepteurs différents pour ce THC. Ce fut d'abord le récepteur central, dit CB<sub>1</sub>, cloné en 1990 par Matsuda et coll. ; puis, trois ans plus tard, le récepteur périphérique, dit CB<sub>2</sub>, cloné par Munro et coll. ( 1993 ). Ce dernier récepteur est présent au niveau des cellules du système immunitaire, où il paraît "médier" des effets immunodépresseurs.

Ces récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> appartiennent à la très grande famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G ( = RCPG ), qui pourrait compter près d'un millier de représentants. Nous n'envisagerons ici que les récepteurs CB<sub>1</sub>.

La stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> par le THC active une protéine G, de type Gi ( i comme inhibitrice ), ce qui a pour effet d'inhiber, à la face interne de la membrane cellulaire, une activité enzymatique, l'adénylate cyclase, avec pour conséquence une diminution de la synthèse d'un second messenger, l'AMP-cyclique ( Howlett, 1984 ). C'est de cette même façon qu'agit la morphine, en stimulant des récepteurs opioïdes de type mu. Pourtant, dans le striatum, les récepteurs CB<sub>1</sub> pourraient être couplés à une protéine Gs ; s comme stimulant ; stimulant l'activité adénylate cyclase et partant la synthèse d'AMP cyclique (Glass et Feider,1997). Les études se poursuivant, il est apparu, qu'en fait, les récepteurs CB<sub>1</sub> s'avéraient capables d'activer au moins six sous types de protéines G, des types Gi et Go, ce qui leur permet de gérer ou de moduler une grande variété de systèmes de signalisation intracellulaires (Prather et coll., 2000). Au nombre de ces derniers citons, outre l'accroissement ou la baisse des taux d'AMPc, des modifications de courants potassiques (Mu et coll., 1999) ou de courants calciques ( Mackie et coll., 1995 ), ou encore de la voie des Mitogen Activated Protein Kinase = MAP kinases ( Bouaboula et coll., 1995 ).

- La distribution cérébrale des récepteurs CB<sub>1</sub> apparaît à la fois hétérogène et ubiquiste. On en trouve une forte densité dans le cervelet, la substance noire réticulée, le globus pallidus, l'hippocampe. La densité est moindre, mais encore notable, dans le tubercule olfactif, le cortex primaire, le cortex frontal, le striatum ( Herkenham et coll., 1990 ).

- La principale fonction neurochimique de ces récepteurs CB<sub>1</sub> paraît résider dans la

modulation de la libération de divers neuromédiateurs. Ainsi, par exemple, à leur stimulation est associée : une inhibition de la libération de GABA (Acide Gamma Amino Butyrique), dans la substance noire (Gifford et coll., 1999) ; une inhibition de la libération d'acétylcholine et de glutamate dans l'hippocampe ( Gifford et coll., 1996 ; Shen et coll., 1996 ).

- Ces récepteurs desservent une très large variété d'effets et de fonctions. Ainsi, l'administration de THC à l'animal d'expérience suscite :

une catalepsie ( forme extrême de l'indifférence psychomotrice et du syndrome parkinsonien; l'animal accepte de prendre et conserve activement, durablement, une attitude inhabituelle et inconfortable qui lui a été imposée par le manipulateur ) ( Marchese et coll., 2003 ) ; une inhibition de l'activité locomotrice ( Tseng et Craft, 2001 ) ; une hypothermie (Adams et Martins, 1996) ; une incoordination motrice ; des troubles majeurs de l'apprentissage ( Heyser et coll., 1993 ) ; une réduction du tonus anxieux ( Onaivi et coll., 1990) ; des effets cardio-respiratoires ( Padley et coll., 1990 ) ; des effets anticonvulsivants (Wallace et coll., 2003) ; une analgésie (Tseng et Craft 2001); des perturbations de la mémoire spatiale (Lichtman et coll., 1995)...

Au niveau de certaines cellules les récepteurs CB<sub>1</sub> seraient en nombre très supérieur à ce qu'il suffirait de stimuler d'entre eux pour induire une réponse d'amplitude maximale. Cela correspond à l'existence " de récepteurs de réserve " ; Ce qui a plusieurs types de conséquences :

- a) La courbe exprimant l'occupation des récepteurs par un ligand agoniste et la courbe reliant l'occupation des récepteurs à l'effet qui en résulte, ne sont pas superposables.
- b) Pour développer l'effet maximum, il suffit d'occuper une faible proportion de récepteurs; c'est dire qu'une faible concentration de ligand suffit pour ce faire ; ce qui correspond à une très grande sensibilité .
  
- c) Pour supprimer l'effet induit par une faible concentration d'un ligand agoniste, il faut recourir à de très fortes concentrations d'antagoniste.
- d) La désensibilisation de ces récepteurs, qui pourrait résulter de leur stimulation intense et durable, n'amputera pas significativement la population de récepteurs qu'il suffit de stimuler pour être actif ; dès lors, on ne verra pas survenir de tolérance à l'effet de l'agoniste, même après de longues expositions à celui-ci.

Les récepteurs CB<sub>1</sub> dans l'hippocampe illustrent cette situation. Ainsi, sur des coupes de cette structure, la libération d'acétylcholine suscitée par des dépolarisations électriques est réduite de 50% par la stimulation de seulement que 1p. 1000 des récepteurs CB<sub>1</sub> de la préparation. Dès lors ce sera pour de très faibles doses de THC que se trouveront notablement perturbées les performances mnésiques et partant cognitives ; de plus, pour réserver ces perturbations, il faudrait de très fortes concentrations d'un antagoniste CB<sub>1</sub> ( tel le SR 141 716 ). Enfin, ces perturbations ne devraient pas donner lieu à tolérance, en dépit d'expositions intenses et durables au THC. ( Figure 2 ).

Dans les situations où il n'existe pas de récepteurs de réserve, on observe une bonne superposition entre la courbe exprimant l'occupation des récepteurs et celle reliant l'effet à la dose, ou plutôt à la concentration. La réversion de l'effet développé par l'agoniste survient pour de plus faibles doses d'antagoniste que celles requises quand il existe des récepteurs de réserve. Une désensibilisation des récepteurs CB<sub>1</sub> conduit à une réduction de la réponse à l'agoniste. De là une tolérance, qui peut conduire à la réapparition des troubles qui avaient incité à consommer du cannabis dans la mesure où il les apaisait. Cela pourrait constituer, comme on le verra plus loin, l'explication de l'émergence ou de la ré émergence des troubles anxieux et/ou dépressifs, qui surviennent souvent chez le toxicomane au cannabis.

## Les ligands endogènes des récepteurs CB<sub>1</sub>

Au cours de la phylogenèse, les récepteurs CB<sub>1</sub> n'ont pas été développés et mis en place dans la perspective que les êtres vivants s'adonnent un jour à la consommation de cannabis. En fait, ces récepteurs sont ceux de substances endogènes, dont le THC vient mimer les effets. De même que la morphine vient copier les effets de substances peptidiques endogènes, réunies sous le vocable d'endorphines, en stimulant les récepteurs opioïdes de type mu, le THC vient stimuler les récepteurs CB<sub>1</sub>, en lieu et place de substances endogènes dérivées de l'acide arachidonique, désignées endocannabinoïdes.

C'est à R. Mechoulam, découvreur du THC, que l'on doit aussi la découverte du premier endocannabinoïde, qu'il a appelé anandamide.

L'anandamide est le produit d'amidification de l'acide arachidonique ( eicosatétraénoïque ; i.e. comportant 20 atomes de carbone et 4 liaisons éthyléniques ) par l'éthanolamine. En fait deux autres acides gras polyinsaturés peuvent remplacer l'acide arachidonique : l'acide homo  $\gamma$  linoléinique ( en C<sub>20</sub> ) ou l'acide docosatétraénoïque ( en C<sub>22</sub> ) pour former des éthanolamides. Il y a ainsi au moins trois " anandamides ".

- La fonction carboxylique de l'acide arachidonique peut estérifier encore la fonction alcool secondaire du glycérol, pour former un autre endocannabinoïde : le 2-arachidonoyl-glycérol =2-AG. (Figure 3).

- Avec une fonction alcool primaire, au lieu de la fonction carboxylique de l'acide arachidonique, peut être formé, par condensation avec la fonction alcool secondaire du glycérol, un éther : le 2-arachidonoyl glycérol éther = 2-AGE, encore appelé noladin éther.

Cette liste s'allonge de la 0-arachidonoyl éthanolamine = virodhamine et de la N-arachidonoyldopamine. ; ces trois derniers endocannabinoïdes étant les plus récemment découverts. Ils participent ainsi à une famille de substances qui s'annonce nombreuse .

Les endocannabinoïdes sont élaborés, et par des neurones et par des cellules gliales (astrocytes), en réponse à plusieurs médiateurs, qui stimulent différents récepteurs spécifiques. Il s'en suit l'hydrolyse des précurseurs lipidiques des membranes cellulaires pour générer des acides gras polyinsaturés. Des enzymes viennent greffer sur eux ( amidification, estérification, étherification ) l'éthanolamine ou le glycérol.

Ces endocannabinoïdes ne sont pas (à la différence des neuroamines ou des neuropeptides) stockés dans des vésicules, pour être libérées par exocytose dans les synapses quand des potentiels d'action atteignent les terminaisons neuronales. Ils sont synthétisés et libérés par diffusion, en temps réel, en fonction des incitations instantanées qui s'exercent sur leurs cellules productrices. C'est donc le neurone post-synaptique qui élabore et libère les endocannabinoïdes, en réponse aux informations qu'il reçoit du neurone présynaptique. Ces endocannabinoïdes diffusent de façon rétrograde vers la terminaison du neurone présynaptique et, stimulant les récepteurs CB<sub>1</sub> que porte cette dernière, ils réduisent la libération de leur médiateur.

Il s'agit là d'un mécanisme de régulation d'une grande subtilité, dans lequel la synthèse, la libération et l'inactivation des endocannabinoïdes modulent l'activité présynaptique. Cela a été étudié sur plusieurs types de médiations dont, en particulier, la médiation glutamatergique ( Robbe et coll., 2001 ; Doherty et Dingledine, 2003 ) et la plasticité synaptique qu'elle sous tend.

Les endocannabinoïdes participent donc à un mécanisme de signalisation rétrograde, opérant dans un sens opposé à celui des neuromédiateurs classiques ( Kreitzer et Regehr, 2002 ).

C'est à la façon " d'un éléphant dans un magasin de porcelaine " qu'opère l'introduction du THC dans ce dispositif subtil de régulation de différentes transmissions. En effet le THC partout en même temps, avec une forte intensité et sur une très longue durée ( n'étant pas détruit in situ et étant de surcroît stocké dans la proximité de ses lieux d'action ), agit sans discrimination sur les récepteurs CB<sub>1</sub> qui sont au service de ces régulations.

L'action des endocannabinoïdes est interrompue par deux mécanismes opérant en série : la

capture cellulaire suivie de l'inactivation par transformation. Une hydrolase des amides d'acides gras ( FAAH = Fatty Acid Amide Hydrolase ) hydrolyse l'anandamide ; tandis que deux activités enzymatiques, moins bien caractérisées, se partagent l'inactivation du 2-AG, dont une monoacylglycérol ( MAG ) - lipase. L'inactivation peut aussi procéder d'une oxydation des doubles liaisons par des oxygénases ou des cyclooxygénases et de l'intervention de cytochromes P 450. La capture ou la diffusion facilitée permettent la reprise par les neurones, de façon rapide et sélective, de ces endocannabinoïdes. Les soustrayant ainsi au milieu extracellulaire, cette capture supprime leur accès aux récepteurs CB<sub>1</sub> en position ectomembranaire. Si l'on voulait majorer le tonus endocannabinoïdérique, là où il opère, on pourrait agir, soit en inhibant les activités enzymatiques qui assurent l'inactivation des endocannabinoïdes, soit en bloquant les systèmes de transport / capture que l'on vient d'évoquer. Cela n'amplifierait que les régulations subtiles auxquelles ils participent, à la différence du recours au THC qui, répétons le, agit partout en même temps, intensément, durablement, ignorant totalement le niveau de sollicitation instantanée de chaque fonction.

### La pharmacocinétique du THC

Elle est dominée par le fait que de toutes les drogues connues le THC est la seule à se stocker durablement dans l'organisme. Cette caractéristique lui est conférée par son exceptionnelle lipophilie / liposolubilité.

Après inhalation de la fumée produite par la combustion du cannabis, 1/5 à 1/2 du THC qu'elle contient, sont résorbés par la membrane alvéolo-capillaire et passent dans le torrent circulatoire. Selon les modalités de l'inhalation ( joint, pipe à eau ... ) et la teneur en THC du produit utilisé, les taux sanguins, qui évoluent ( croissance et décroissance ) très vite et peuvent varier dans d'assez larges proportions. Par inhalation, la résorption est très rapide , le pic sanguin maximum est atteint 7 à 10 minutes après le début de la consommation (Huestis et coll.,1992). Neuf minutes après avoir allumé un "joint", les concentrations sanguines maximales de THC s'échelonnent entre 50 et 300 µg/l et sont dose-dépendantes (Huestis et coll., 1992), alors que les manifestations centrales se font sentir. A partir du sang, le THC est distribué aux organes, en fonction de l'importance de leur desserte hémodynamique. Le cerveau qui, sur la base de son seul poids, devrait recevoir:

$$\frac{1,5 \text{ kg}(\text{poids du cerveau})}{75 \text{ kg}(\text{poids du corps})} = 0,02$$

c'est à dire 2% du débit sanguin cardiaque, en reçoit en fait 10 fois plus. C'est donc à lui que le THC est envoyé de façon privilégiée. Il y stimule les récepteurs CB<sub>1</sub>, mais aussi se dissout dans les lipides dont cet organe est très riche. Le tissu adipeux du corps ne sera "servi" qu'en deuxième intention, car il est peu irrigué. Son importance quantitative paraît néanmoins introduire un élément d'inégalité entre les individus. Celui qui en est le plus doté (obèse) offre un dérivatif plus important au THC, qui ainsi se concentre moins, ou en tous cas moins longtemps, dans le cerveau.

Le taux sanguin du THC décroît donc très rapidement, non pas du fait de son élimination, mais de son accès suivi de son stockage dans le cerveau et, à moindre degré, dans les masses lipidiques du corps. Des cannabinoïdes peuvent être mis en évidence dans les biopsies de tissu adipeux quatre semaine après la dernière consommation de cannabis (Johansson et coll., 1989). La demi-vie, calculée à partir de la première pente de décroissance de la concentration plasmatique, est estimée à quelques dizaines de minutes. Ainsi, 60 minutes après le début de l'inhalation d'un "joint" contenant 1,75 % de THC, la concentration sanguine est inférieure à 10 µg/l (Huestis et coll.,1992).

C'est pendant cette décroissance plasmatique, contemporaine de l'accroissement des taux cérébraux, que les effets centraux se développent. Ils culminent après environ une vingtaine de minutes et perdurent sur des temps très différents, en fonction des concentrations qui sont requises pour modifier telle ou telle fonction ainsi que la tolérance installée par un usage chronique ( i.e. selon qu'il existe ou non des récepteurs de réserve ). Ainsi, les effets ébriants durent de l'ordre de 4 heures, les troubles de la vigilance de l'ordre de 8 heures et les perturbations de la cognition

plusieurs jours.

Pour un joint ne contenant que 9 mg de THC ( correspondant à un "joint" standard, selon le National Institute of Drug Abuse des Etats-Unis) l'effet aigu persiste plus de deux heures alors que la concentration sanguine du THC a chuté considérablement – environ 1µg/l (Harder et coll., 1997), mais que persiste, *in situ*, une fraction significative de la dose inhalée. Chaque joint supplémentaire accroîtra ce reliquat et partant la quantité ultérieurement désorbée qui stimulera au long cours les récepteurs CB<sub>1</sub> des cellules comportant une forte proportion de récepteurs de réserve, prolongeant durablement certains effets aigus. De là l'expression "un joint c'est une semaine, voire un mois, dans la tête".

Il faut à ce stade évoquer les " flash back ", ou récurrences subites, à distances de la dernière consommation. Elles sont reconnues à la faveur d'actes médico-légaux. Un individu ayant commis une infraction, à type de violence par exemple, fait l'objet d'un prélèvement sanguin qui détecte du THC , alors même que sa dernière consommation de cannabis peut être distante de plusieurs semaines. Selon un mécanisme encore inexpliqué (stress ? libération d'adrénaline ? ...), intervient une mobilisation soudaine du THC stocké dans les graisses de l'organismes, déterminant ce pic de concentration plasmatique et suscitant ces actes délictueux. L'interrogatoire des utilisateurs fait apparaître que ce phénomène serait plus fréquent qu'il n'est rapporté, car souvent il ne s'accompagnerait que d'états de prostration ou de délire, sans conséquences médico-légales.

C'est aussi le moment de contredire cette assertion fréquente du consommateur de cannabis "je maîtrise parfaitement ma consommation, un joint par jour me suffit, voire tous les deux jours". Le stockage de cette drogue et son faible taux d'élimination font que, " comme une voiture qui consomme peu, il n'a pas besoin de repasser souvent à la pompe ". Il ne doit donc pas se comparer au tabagique qui toutes les vingt minutes doit se remettre de la nicotine dans le cerveau, eu égard à l'élimination rapide de celle ci.

Au fur et à mesure que le THC se libère très lentement auquel le THC des lipides qui l'avaient dissout, il peut interagir avec les récepteurs CB<sub>1</sub> de proximité puis passer dans la circulation générale. Il atteint le foie qui le métabolise en des dérivés hydrosolubles, tel le 9-THC-COOH. Ceux ci sont éliminés dans l'urine sur de longues périodes. Il a été montré chez les sujets ayant fumé des "joints" contenant 1,75 % ou 3,55 % de THC pendant 14 jours que les demi-vies d'élimination étaient comprises entre 44 et 60 heures (Huestis et Cone,1998). Smith-Kielland et coll. (1999) ont constaté qu'après l'arrêt d'une consommation régulière de cannabis, ce métabolite du THC étant encore éliminé dans l'urine 27 jours plus tard.

Lors de l'apparition du THC dans le sang au cours de l'utilisation aiguë, une fraction est métabolisée par le foie, qui l'hydroxyle sur le carbone en position 11, générant le 11-OH-delta 9-THC. Ce métabolite est psychoactif. Quoique moins lipophile que le THC, il conserve cette propriété à un haut niveau ; lié à la sérum albumine, il franchit plus aisément la barrière hémato-encéphalique que son précurseur, essentiellement lié aux lipoprotéines ; il développe les mêmes effets que celui ci ; mais il se stockerait moins. Ainsi les effets centraux du cannabis seraient principalement dus au THC et au 11 OH-delta-THC. Lorsque le cannabis est, non pas fumé, mais ingéré, le THC est principalement transformé en 11-OH-delta-9-THC, au niveau de la muqueuse intestinale, conduisant à une concentration sanguine en dérivés hydroxylés supérieure à celle du THC.

La longue rémanence du THC dans l'organisme explique l'absence ou du moins la modicité des manifestations d'abstinence lors de l'arrêt ou de l'espacement de la fréquence de son usage. On rappellera que c'est sur la base d'une lente décroissance de leur concentration, c'est à dire d'une longue demi-vie plasmatique, qu'ont été choisis les agents de substitution à l'héroïne ( méthadone, buprénorphine ) qui mettent à l'abri des descentes brusques. En matière de THC c'est au niveau cérébral que cette rémanence est exceptionnelle par sa durée ; de là l'expression " le cannabis n'est

pas une drogue douce, mais une drogue lente ". Cette lente décroissance donne fallacieusement au drogué l'impression, comme on l'a rapporté, " qu'il maîtrise sa consommation " et encore que le cannabis ne crée pas de dépendance physique . Le fait qu'il n'y ait pas "d'overdose" au cannabis, en raison de l'absence de récepteurs CB1 et CB2 au niveau des centres vitaux (respiratoires), a aussi largement contribué à façonner cette image aussi rassurante que fautive.

### Les dépendances psychiques et physiques au cannabis

L'usage erratique que font d'assez nombreux individus adultes du cannabis, atteste que l'usage de cette drogue peut être " géré " comme celui de l'alcool chez la majorité de ses consommateurs ; i.e. consommé de propos délibéré; de façon en quelque sorte programmée, " comme on va visiter les musées ". Sa longue persistance, sa décroissance en pente très douce, évitent les désagréments psychologiques d'une privation ( qui sont la caractéristique de la dépendance psychique ) et mettent à l'abri des troubles physiques, somatiques ( qui sont la caractéristique de la dépendance physique ) associés à une disparition brusque de la drogue de l'organisme. La dépendance psychique fait que 20 % environ des individus qui usaient du cannabis en abusent, devenant des utilisateurs réguliers, rompant avec l'usage au sein d'assemblées festives, fumant seuls, dès le matin et à plusieurs reprises par jour.

La très grande diffusion de l'usage du produit, en dépit de son caractère illicite, de son prix et de la difficulté ( toute relative ) à s'en procurer, atteste de ses effets appétitifs et traduit son fort pouvoir " d'accrochage ".

Cette dépendance psychique a des équivalents expérimentaux chez l'animal. Dans la désormais très classique épreuve de " préférence de place ", mais pour un intervalle de doses relativement étroit, le THC révèle ses effets appétitifs. Dans cette épreuve le rongeur, après avoir reçu du THC, est introduit dans une enceinte aux caractéristiques bien identifiables par ses murs et plancher ; le lendemain, après avoir reçu le solvant, il est introduit dans une autre enceinte aux caractéristiques bien différentes de celles de l'enceinte fréquentée la veille. De semblables administrations et expositions alternées sont pratiquées à plusieurs reprises ( 2 à 4 fois ), puis l'épreuve finale est pratiquée. Lors de celle ci l'animal, ne recevant aucun traitement, est mis dans un couloir s'ouvrant sur chacun des deux compartiments dans lesquels l'animal a expérimenté l'effet du THC dans l'un et l'absence d'effet du solvant dans l'autre. Si la substance étudiée avait, à la dose utilisée, des effets appétitifs, l'animal, afin de retrouver les sensations agréables qu'il avait éprouvées, va séjourner dans le compartiment préalablement associé à cette substance plutôt que dans celui associé au solvant. Le THC, à des doses élevées, induit une aversion de place . Elle procède de la mise en jeu d'endorphines du type dynorphine, opérant une stimulation de récepteurs opioïdes de type Kappa ( Ghazizadeh et coll., 2002 ). A de plus faibles doses que les précédentes, le THC induit une préférence de place (Cheer et coll., 2000 ; Chaperon et coll., 1998 ; Lepore et coll., 2000 ; Valjent et Maldonado, 2000 ) ; elle implique une médiation par des endorphines, stimulant des récepteurs opioïdes de type mu ( Ghazizadeh et coll., 2002 ).

A toute dépendance psychique est associée un accroissement de la libération de dopamine dans la coque ( " shell " ) du noyau accumbens ( striatum ventral ). Le THC ne fait pas exception à cette propriété commune à toutes les drogues. Son mécanisme d'action procède d'un accroissement de l'activité électrique des neurones dopaminergiques méso-accumbiques ( French, 1997 ). La libération de dopamine dans le noyau accumbens est commune à tous les agents et toutes les circonstances suscitant un sentiment de plaisir, faisant à cet égard de la dopamine " l'amine du plaisir " ( Costentin, 1999 ). La libération de dopamine induite par le THC comporte pour intermédiaire une médiation endorphinergique et la stimulation de récepteurs opioïdes de type mu, comme l'indique la réversion de cet effet du THC par un antagoniste des récepteurs mu, la naloxone ( Chen et coll., 1990 ; Tanda et coll., 1997 ).

L'effet appétitif des agonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> peut être apprécié par leur autoadministration. Des dispositifs permettent à l'animal qui pénètre dans un espace particulier de sa

cage, ou qui passe sa tête dans un orifice, de déclencher la mise en fonction d' une seringue électrique qui injecte la drogue dans un cathéter implanté dans une région sous-cutanée, voire en intraveineux. Martellota et coll. (1998 )de même que Ledent et coll. ( 1999 ) ont fait le constat d'une telle autoadministration chez la Souris.

La dépendance physique correspond à l'apparition de manifestations somatiques lorsque l'utilisateur régulier d'une drogue cesse brusquement d'en consommer. S'agissant du cannabis, de telles manifestations à type d'anxiété, d'irritabilité, d'agressivité, de malaise, d'insomnie, d'agitation, d'anorexie, de gastralgie, d'amaigrissement sont décrites ( Crowley et coll., 1998 ; Haney et coll., 1999 ; Bubney et coll., 2001 ). Elles sont assez discrètes du fait de la stimulation très durable des récepteurs CB<sub>1</sub> centraux ( conf. pharmacocinétique supra ).

Pour faire cesser plus brusquement que spontanément la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub>, on peut faire appel à un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub>, le SR 141 716 ( le rimonaban, développé par la firme Sanofi-Synthélabo ). Chez les animaux n'ayant été exposés que quelques jours au THC, l'administration de SR 141 716 déclenche un syndrome d'abstinence. Cela a été observé chez le Rat, la Souris, le Chien...( Tsou et coll., 1995 ; Aceto et coll., 1996 ; Cook et coll., 1998 ; Lichtman et coll., 1998 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Beardsley et Martin, 2000 ).

De façon contemporaine de cette abstinence provoquée, il est constaté une intense libération du Corticotropin Releasing Factor = CRF. C'est là un phénomène commun de l'abstinence à toutes les drogues qui donnent lieu à une dépendance physique ( Rodriguez de Fonseca et coll., 1997 ). Cela s'accompagne d'une réduction abrupte de la libération de dopamine dans la coque ( " shell " ) du noyau accumbens ( Tanda et coll., 1999 ).

### Les effets psychotoxiques du cannabis

Psychotoxique ne signifie pas neurotoxique. La neurotoxicité du cannabis, c'est à dire la destruction de neurones, n'est en effet pas établie, ou du moins les éléments qui pourraient épauler cette hypothèse sont fragmentaires et obtenus dans des conditions " très expérimentales ". Notons cependant que Chan et coll. ( 1998 ) appliquant du THC sur des cultures de neurones hippocampiques, à des concentrations certes non extravagantes, ont suscité leur apoptose, tandis que Campbell ( 2001 ) a fait un constat similaire sur des cultures de neurones corticaux de souris.

La psychotoxicité du cannabis est par contre patente. Elle est chaque jour mieux appréhendée, sous des formes multiples : anxiété ; dépression ; schizophrénie ; perturbations cognitives ; syndrome amotivationnel ; induction d'une appétence à d'autres drogues ( alcool, héroïne ) comme nous allons l'évoquer maintenant.

L'anxiété et la dépression pourraient procéder d'un même mécanisme, que l'on va présenter. A l'origine l'individu anxieux et / ou déprimé, en consommant du cannabis trouverait l'apaisement de son / ses trouble (s), en consommant du cannabis. Cela accroîtrait la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub>, induisant anxiolyse et l'élévation du niveau de l'humeur. Cette amélioration induirait très logiquement un passage de l'usage à l'abus. L'abus, dans des systèmes ne comportant pas de récepteurs de réserve, conduirait à une désensibilisation / raréfaction des récepteurs CB<sub>1</sub>, avec pour corollaire une tolérance aux effets du THC. Ce dernier perd ses effets anxiolytiques et antidépresseurs, de sorte que l'anxiété et / ou la dépression réapparaissent, car le niveau de stimulation des récepteurs raréfiés est alors insuffisant. Si la drogue vient à être arrêtée, ces troubles culminent. ( conf. figure 3 ).

### Cannabis et anxiété

Le cannabis comporte, à côté du THC, du cannabidiol qui paraît aussi développer, du moins pour des doses élevées ( 400 mg ), des effets anxiolytiques ( Mechoulam et Hanus, 2002 ), qui s'accompagnent de modifications des débits sanguins locaux dans les régions limbiques et

paralimbiques impliquées dans l' anxiolyse ( complexe amygdalo-hippocampique gauche ; girus cingulaire postérieur gauche ; girus para-hippocampique gauche ) ( De Souza Crippa et coll., 2003).

Lors de l'arrêt de l'usage du cannabis, survient une anxiété qui ne semble pas due à la privation du cannabidiol puisqu'elle est réversée par l'administration orale de 0,10 mg de THC ( Haney et coll., 2004 ). On notera que le recours au bupropion ( Zyban® ), utilisé avec un certain succès dans le sevrage tabagique, est non seulement sans effet dans le sevrage du cannabis, mais pourrait même aggraver les troubles du sevrage ( Haney et coll., 2001 ).

L'agoraphobie souvent associée à l'usage du cannabis ( Tournier et coll., 2003 ) pourrait s'expliquer par une anxiété de type anticipatoire, secondaire à des attaques de panique induites par le cannabis ( De Fonseca et coll., 1997 ).

Les endocannabinoïdes participent à un tonus anxiolytique, puisque le blocage des récepteurs CB<sub>1</sub> ( opéré par le SR 141 716 ) induit des manifestations anxieuses.

L'anxiété, qui apparaîtrait quand ce tonus est insuffisant, serait apaisée par de faibles doses de THC. Cela inciterait à accroître la consommation ce qui à terme induirait des effets anxiogènes selon le mécanisme de désensibilisation déjà évoqué (Figure 4). De Fonseca et coll., ( 1997 ) ont observé chez le Rat que l'administration d'un agoniste des récepteurs CB<sub>1</sub>, le HU 210, à faible dose ( 4 µg / kg ), induisait des effets anxiolytiques et que pour des doses 5 à 25 fois plus élevées survenaient des effets anxiogènes.

### Cannabis et dépression

De nombreuses publications récentes font état de troubles dépressifs chez les individus qui abusent du cannabis ( Bosavo, 2001 ; Johns, 2001 ; Degenhardt et coll., 2001 ; Patton et coll., 2002 ; Rey et coll., 2002 ).

L'étude de Grant et Pickering ( 1998 ) suggère que le cannabis pourrait être utilisé à des fins d'auto-médication dans les états dépressifs.

Il existe une forte liaison entre les idées suicidaires et l'abus de drogue. Licanin et coll. (2003) montrent que cette liaison existe avec le cannabis chez 50 % des individus ayant des idées suicidaires ; elle est de 36 % pour l'alcool , alors qu'il n'existe pas de relation avec l'abus de tabac.

Au delà des actions aiguës du cannabis sur l'humeur, on doit aussi considérer la perception tardive par l'individu des conséquences de l'usage du cannabis réalisant tout ce qu'il l'a empêché de construire ou d'acquérir en matière de culture, de projets professionnels, d'affectivité, de structure d'une familiale...donnant des sentiments d'échec et de gâchis, qui sont le terreau de certaines dépressions.

Il serait intéressant de déterminer s'il existe une relation de causalité entre l'accroissement de la " suicidalité " des adolescents et leur consommation de cannabis.

Les mécanismes qui sous-tendent l'usage et l'abus du cannabis dans un contexte de dépression et l'exacerbation tardive de celle-ci pourraient être identiques à ceux décrits pour l'anxiété (Figure 4).

### Cannabis et schizophrénie

la schizophrénie paraît concerner près de un pour cent de la population générale. On sait son habituelle gravité et le caractère imparfait des thérapeutiques antipsychotiques. Ce un pour cent de ses victimes est la partie émergée d'un iceberg qui pourrait comporter 15 % et peut être même 20 % d'individus vulnérables, lesquels, grâce à un certain "capitonnement" de leur existence ( à l'abri de traumatismes physiques, psychiques et de certains toxiques ), ne décompenseraient pas cet état latent.

L'ivresse cannabique est proche du délire cannabique. Délirer c'est, étymologiquement, sortir du sillon ; du sillon de la pensée normale, pour un fonctionnement de l'appareil psychique coupé de la réalité. Tout comme " la fonction crée l'organe ", l'expérience structure la fonction ; et ainsi, qui a déliré, délirera. L'apprentissage du délire, chez un sujet vulnérable, pourrait bientôt imposer le délire

comme mode de fonctionnement régulier du psychisme. Le pourcentage d'individus consommant du cannabis est exceptionnellement élevé chez ceux qui deviennent schizophrènes, posant de longue date la question de la relation entre ce qui est la cause et ce qui est l'effet.

L'étude d'Andreasson et coll. ( 1987 ) n'a hélas pas connu le retentissement qu'elle méritait d'avoir ; elle n'a pas suscité la mise en œuvre du principe de précaution qu'elle aurait dû imposer. Cette étude portait sur les 50 000 conscrits Suédois d'une même année ; ils allaient être suivis, au long cours, sur l'évolution de leur santé mentale en fonction de leur consommation ou de leur non consommation de cannabis. Cette étude concluait que le fait d'avoir fumé plus de cinquante joints, dans cette phase de fin d'adolescence, multipliait d'un facteur 6 le risque de devenir schizophrène. Il s'est trouvé alors des censeurs zélés pour entrevoir certains biais possibles et contribuer à l'enterrement de cette alerte. Récemment, Zammit et coll. (2002) ont revisité cette étude ; ils ont prolongé de plusieurs années le suivi de cette exceptionnelle cohorte, s'affranchissant des biais qui avaient été suggérés. Ils ont abouti à des conclusions similaires à celles d'Andreasson qu'ils expriment par le raccourci : une société sans cannabis diminuerait de 13 % le nombre de ses schizophrènes. Pour la France cela ferait près de 80 000 schizophrènes en moins...

Il ne semble pas que le cannabis induise de novo, la schizophrénie ; il agirait en tant que facteur de décompensation d'une vulnérabilité qui aurait pour support un trouble neurodéveloppemental.

Une hypothèse physiopathologique cohérente pourrait être la suivante :

Pendant la période gravidique, peut être en relation avec une infection virale maternelle, surviendrait une anomalie de la mise en place du système dopaminergique mésocorticale ( qui prend naissance dans l'aire du tegmentum ventral mésencéphalique et projette sur le cortex ). Il s'en suivrait une hypoactivité de cette voie. Ceci pourrait sous-tendre, lors de l'adolescence, un "mal être", une introversion, une anhédonie, une lenteur et une certaine pauvreté idéatoire..., prémices d'expressions déficitaires de la schizophrénie. C'est alors qu'interviendrait la rencontre avec le cannabis. La stimulation des récepteurs  $CB_1$ , par le THC, corrigerait ces troubles et ferait percevoir le cannabis comme " l'ami qui vous veut du bien ". Les effets appétitifs du cannabis seraient ainsi très supérieurs chez ces individus vulnérables à ce qu'ils sont chez la plupart des autres utilisateurs ; au point que leur consommation de cannabis va devenir plus fréquente. Cette relance de l'activité des neurones dopaminergiques méso-corticaux va s'accompagner d'une stimulation des neurones dopaminergiques méso- limbiques, ayant pour conséquence une libération redoublée, excessive, de dopamine, en regard des récepteurs  $D_2$ , suscitant les expressions positives de la schizophrénie : les hallucinations, le délire, l'agitation. C'est alors la décompensation, l'hospitalisation, la mise en route d'un traitement neuroleptique / antipsychotique. L'efficacité de celui ci sera largement tenue en échec par la poursuite de l'usage du cannabis. Dervaux et coll. ( 2003 ) montrent que la durée d'hospitalisation est plus longue chez les schizophrènes consommant du cannabis que chez ceux qui n'en consomment pas. Ces premiers sont également plus nombreux à faire des tentatives de suicide.

Il a été rapporté par Leweke et coll. ( 1999 ) un accroissement du taux des endocannabinoïdes dans le liquide céphalo-rachidien des schizophrènes, traduisant une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique et de la transmission endocannabinoïdérique.

Une autre anomalie a été détectée chez les schizophrènes qui relie aussi la physiopathologie de cette affection avec les systèmes endocannabinoïdériques, sous la forme d'un accroissement important (65%) du nombre des récepteurs  $CB_1$  dans leur cortex cingulaire antérieur ( Zavitsanou et coll., 2004 ).

Potvins et coll. (2003) ont interprété l'importance de la fréquence des toxicomanies chez le schizophrène selon deux voies : soit ces consommations s'inscrivent dans un processus d'automédication, appuyé sur le mieux être qui résulterait de leur consommation ; soit la schizophrénie exalterait l'effet appétitif, dit encore "de récompense", de ces drogues.

Bersani et coll. ( 2003 ) montrent que certains " signes neurologiques discrets " sont plus fréquents chez les schizophrènes non cannabiques que chez ceux qui s'adonnent à cette drogue ; il

en irait de même de divers autres symptômes. Ces éléments seraient en faveur de "l'automédication". Horcajadas et coll. ( 2002 ) apportent aussi des arguments en faveur de cette hypothèse.

Le THC, relançant l'activité déficiente de la voie dopaminergique méso-corticale, en même temps qu'il corrigerait les expressions déficitaires du trouble émergent, encore latent du pré-schizophrène, accroîtrait l'activité déjà intense de la voie dopaminergique méso- limbique. Ce faisant, il déclencherait des expressions positives : le délire, les hallucinations. Ainsi se trouverait décompensé l'état pré-psychotique ( Hall et Degenhardt, 2000 ; Hambrecht et Haffner, 2000 ; Horcajadas et coll., 2002 ). Une étude réalisée par SPECT ( Single Photon Emission Computerized Tomography ) chez un schizophrène avant et après qu'il ait fumé " un joint " a révélé un accroissement de la transmission dopaminergique striatale ( Voruganti et coll. 2001 ).

Certains auteurs, dont Nunez et Gurpegui ( 2002 ), distinguent de la schizophrénie la psychose induite par un usage continu, à haute dose, de cannabis, au travers, en particulier, d'expressions prémorbides différentes. La schizophrénie aiguë surviendrait chez des individus présentant des traits de personnalité schizoïdes, tandis que la psychose cannabique surviendrait chez des individus présentant des traits de personnalité antisociale. Le lien entre l'émergence de la schizophrénie et l'usage du cannabis est établi par de nombreuses études. La question qui demeure en suspens réside dans le fait de savoir si l'abus du cannabis peut chez chacun de nous déclencher une schizophrénie ou si cela ne survient que chez les sujets vulnérables. Arseneault et coll. ( 2002 ) soulignent le plus grand risque que comporte un usage précoce. Dix pour cent des adolescents ayant débuté leur consommation de cannabis dès l'âge de quinze ans ont présenté une schizophrénie dans les dix ans qui ont suivi. Ils sont significativement moins nombreux quand la consommation ne débute qu'à 18 ans.

### Cannabis et Cognition

On rassemble sous le terme de cognition, l'ensemble des opérations mentales qui consistent, dans une situation définie, à se concentrer sur certains éléments de celle-ci, d'en sélectionner les paramètres pertinents, de les analyser, de les stocker dans une mémoire à court terme et, par un traitement conscient ou non de l'information, de l'installer dans un contingent de mémoire à long terme, pour le faire ré émerger, en tant que besoin, c' est à dire en temps opportun. D'où la séquence : capture de l'information, engrammation, restitution. S'il y a des mémoires sans intelligence, il n'y a pas d'intelligence sans mémoire. La mémoire est une condition nécessaire mais non suffisante aux aptitudes intellectuelles, définies comme "l' intelligence". Le THC perturbe notablement diverses étapes de cette séquence.

Il est d'abord à l'origine d'un syndrome " amotivationnel ", avec une perte d'intérêt, de curiosité, d'attention ; avec un remarquable détachement, une prise de distance ; l'accaparement par l'ailleurs, une rêverie avec peu d'objets. Dès lors, l'individu non captivé ne capte pas, ou du moins capte peu.

L'ébriété cannabique, très au delà du syndrome amotivationnel, est évidemment incompatible avec un processus éducatif ; " pétard du matin, poil dans la main ; pétard du soir, trou de mémoire ". Il s'y ajoute en effet des perturbations de la mémoire à court terme et, par voie de conséquence, de la mémoire à long terme qui se constitue à partir d' elle. Le cannabis ne fait pas oublier ce que l'on a appris hors la période de son usage, il empêche d' apprendre. Cela rejoint la distinction déjà faite entre la psychotoxicité et la neurotoxicité.

La mémoire de travail, i.e. la mémoire opérationnelle, ou mémoire à court terme, celle qui permet de finir sa phrase dans la continuité de son début ; celle dont la perturbation est synonyme de démence, est particulièrement affectée par le cannabis. Elle implique, entre autres, les transmissions cholinergiques hippocampiques. On a déjà relaté que l'occupation d'une très faible proportion des récepteurs CB<sub>1</sub> de l'hippocampe ( 1 pour 1000 de ceux ci ), suffit à diminuer considérablement ( 50 % ) la libération d'acétylcholine suscitée par une stimulation électrique. Cela indique que pour cette fonction il existe une forte population de récepteurs de réserve, avec les conséquences évoquées plus haut, à savoir : un effet ( perturbations mnésiques ) survenant pour de très faibles doses de

THC. C'est donc un effet qui perdure très au delà des heures suivant la consommation du cannabis. Le THC stocké, au rythme lent de sa désorption des lipides, assure au long cours ces faibles concentrations actives.

La désensibilisation de ces récepteurs, eu égard à leur grand nombre, ne permettra pas l'effacement de l'effet ; il restera toujours assez de récepteurs pour l'exprimer.

Plus récemment Tzavara et coll. ( 2003 ) ont montré, avec un agoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> autre que le THC ( le WIN 55, 212-2 ), que la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe pourrait procéder de systèmes cholinergiques différents, modulés de façon différenciée par des sous types différents de récepteurs CB<sub>1</sub>.

Le THC altère la perception du temps, de sa fuite ; de là des retards fréquents de l'adolescent, qui participent aux éléments de la sémiologie permettant d'identifier la consommation de cannabis. Cet effet ne procède pas d'une réduction de la libération de l'acétylcholine puisqu'il n'est pas reproduit par l'atropine, un anticholinergique muscarinique ; il est également indépendant des perturbations mnésiques induites par cette substance ( Fletcher et coll., 1996 ).

La mémoire à court terme est durablement et intensément perturbée chez l'adolescent. Schwartz et coll. ( 1989 ) ont fait ce constat ( épreuve de rétention visuelle de Benton; échelle de mémoire de textes de Wechsler ) à une époque où les cannabis en circulation étaient beaucoup moins riches en THC que ceux actuellement diffusés..

Effectuant une synthèse de diverses études publiées Pope et coll. ( 1995 ) concluent que l'usage du cannabis perturbe durant 12 à 24 h l'attention, les tâches psychomotrices et la mémoire à court terme. Ils ne se prononcent pas sur la possibilité de perturbations qui surviendraient au delà de la période du séjour détectable de THC dans l'organisme.

Fletcher et coll. ( 1996 ) étudiant une cohorte de Costa Ricains ayant consommé du cannabis durant plusieurs dizaines d'années, comparativement à un groupe témoin, constatent une perturbation de leur mémoire de travail et de leur aptitude à fixer leur attention.

Administré par voie orale, à la dose de 15 mg, le THC perturbe la mémoire épisodique et la faculté d'apprendre d'une façon maximale deux heures après l'ingestion. Les utilisateurs estiment qu'ils sont " défoncés " ( "stoned" ) pendant environ huit heures. Les effets semblent totalement dissipés après 24 heures ( Curran et coll., 2002 ). Il paraît exister une certaine différence de sensibilité intersexuelle au cannabis, comme l'indique l'étude de Pope et coll. ( 1997 ), qui constate que la mémoire visuo-spatiale est plus perturbée par le cannabis chez les jeunes femmes que chez les jeunes hommes.

Les perturbations cognitives induites par le cannabis peuvent être objectivées d'un point de vue électro-encéphalographique par l'apparition retardée de l'onde P 300. Entre autres expressions ces perturbations consistent: en une diminution de l'attention sélective, qui permet de faire le vide autour de l'information que l'on souhaite privilégier ; en une grande difficulté à élaborer ainsi qu'à analyser des concepts et à démonter le subterfuge des syllogismes ; en une altération des fonctions exécutives.

Le tonus endocannabinoïdérique lui même exercerait intrinsèquement une pression négative sur les capacités cognitives. C'est ce que suggère l'accroissement des performances qui s'observe sous l'influence d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> ( le SR 141 716 ), ou encore chez les souris privées par manipulation génétique de leurs récepteurs CB<sub>1</sub> (Litchman et coll., 2002).

Le tonus endocannabinoïdérique agissant déjà en perturbant la cognition, on conçoit combien il est malencontreux de l'épauler par l'administration de THC.

On sait désormais que les neurones hippocampiques sont capables de se multiplier ; ce phénomène participant aux mécanismes de mémorisation. L'effet " apoptosant " du cannabis, mis en évidence sur des cultures de neurones hippocampiques, pourrait contrevenir à ce phénomène. De plus, son effet inhibiteur de la formation de nouvelles synapses observé sur des neurones hippocampiques en culture ( Kim et Thager, 2001 ) pourrait contribuer aux perturbations de la cognition.

Il est montré, par Ciccociopo et coll. (2002) que l'association de doses isolément infra-actives d'alcool et de THC suscite, de façon synergique, des perturbations mnésiques. On doit s'attendre à

une semblable synergie quand le cannabis est utilisé par un sujet déprimé soumis à un traitement antidépresseur qui comporterait, comme beaucoup d'entre eux, une activité anticholinergique muscarinique.

Des expériences ont été réalisées dans un labyrinthe radial. Il est constitué de huit allées convergentes avec à l'extrémité de chacune d'elle un pellet de nourriture. L'animal affamé qui veut consommer les huit pellets dans le temps limité de l'épreuve ne doit pas repasser deux fois de suite dans la même allée ; pour ce faire il doit mémoriser à partir de repères spatiaux chacune des allées déjà explorées. Sur cette épreuve, le THC détériore les performances, alors que pourtant, il stimule l'appétit. Cette détérioration des performances est réversée par des agents inhibiteurs de l'activité cholinestérase, tels ceux qui sont utilisés dans la maladie d'Alzheimer ( physostigmine, tacrine). Ceci indique que ces perturbations procèdent d'une inhibition de la libération d'acétylcholine . Des expériences de microdialyse intra-cérébrale confirment cette interprétation en objectivant une baisse intense (-80%) de la libération d'acétylcholine dans le cortex frontal, ainsi que dans les parties dorsale et ventrale de l'hippocampe ( Mischima et coll., 2002 ).

Au total, s'il apparaît que le cannabis n'induit pas de régression notable des connaissances acquises par un sujet et reste compatible avec une vie professionnelle sans grands projets, ni ambitions, ni remises en questions majeures, il empêche par contre l'adolescent de se cultiver, de progresser, d'entreprendre, d'imaginer. Le temps perdu ne se rattrape guère et ainsi le cannabis peut " plomber " des destinées. Il importe néanmoins de souligner qu'il ne crée pas d'altérations irréversibles ; il faut en convaincre les jeunes drogués pour les aider à s'en détacher et reprendre une trajectoire ascendante ( Schwartz, 2002 ).

### Cannabis et autres toxicomanies

Le trait toxicophile incite volontiers aux polytoxicomanies. Aussi est il commun qu'une même personne s'adonne simultanément à plusieurs drogues, abusant très communément de "paniers garnis" du type : tabac – café – alcool.

### Cannabis et tabac

Le cannabis est porté sur les épaules du tabac. Sa résine, le shit, est mêlé au tabac pour être fumé. Les effets psychoanaleptiques de la nicotine pallient les effets psycholeptiques du THC mais seulement à court terme, car la demi-vie de la nicotine est brève, tandis que celle du THC, du moins dans le cerveau, très longue.

Le "décrochage" du tabac est difficile ; il l'est plus encore quand il est associé au cannabis. Le tabac est une drogue qui "tire l'esprit vers le haut", stimulant l'activité idéatoire. Le seul de ses avantages se trouve annihilé par le cannabis qui, lui, fait porter des chaussures à semelles de plomb.

Parmi les 65 000 morts annuelles dont le tabac est responsable dans notre pays, une part importante revient aux cancers de la sphère O.R.L. et respiratoire. Dans une dizaine d'années elle sera notablement accrue par le cannabis qui génère cinq fois plus de goudrons que le tabac.

### Cannabis et alcool

Il s'agit là d'une association fréquente et très délétère en matière d'accidentologie. On a vu plus haut (Cioccociopo et coll., 2002 ) qu'au plan cognitif cette association était désastreuse. Elle l'est aussi au plan moteur, l'expérience dite du " rota rod " en atteste. Un rongeur est posé sur une barre cylindrique horizontale, surélevée, animée d'un mouvement de rotation uniforme selon son grand axe. Pour ne pas tomber, l'animal doit coordonner ses mouvements et ajuster sa marche aux rotations de la barre. L'installation d'une alcoolémie de 0.50 g/l n'affecte pas cette épreuve, non plus qu'isolément l'administration d'une très faible dose de THC, mais quand on opère l'association de ces deux traitements l'animal, du fait d'une action psycholeptique marquée et d'une incoordination motrice, chute lourdement. Les conséquences de telles associations se lisent dans les

dramas de la route des nuits de samedi, au sortir des "boites de nuit". On croyait avoir été raisonnable en ne buvant qu'une canette de bière et en ne tirant que quelques fois sur le "joint" qui tournait autour de la table et, trente minutes plus tard, c'est la rencontre avec le platane, ou avec la voiture qui vient en face.

La fréquence des accidents chez les moins de 27 ans est multipliée par 2,5 avec le cannabis seul ; par 3,8 avec l'alcool seul ; par 4,8 avec l'association alcool / cannabis (Mura et coll., 2003 ; Drummer et coll., 2004).

Le cannabis incite de plus à la consommation d'alcool comme le montre l'expérience suivante. Des rats, ayant à leur disposition, de façon permanente, deux biberons remplis l'un d'eau et l'autre d'une solution hydro-alcoolique, boivent essentiellement de l'eau ; si par contre ils sont traités par le THC on voit alors leur consommation se déplacer vers la solution hydro-alcoolique ( Galatte et coll., 1999 ; Colombo et coll., 2002 ). A l'opposé de l'observation précédente, le blocage des récepteurs CB1, par le SR 141 716, diminue la prise d'alcool ( Arnone et coll., 2002 ; Serra et coll., 2001 ; Freedland et coll., 2001 ).

Chez les souris privées par manipulation génétique de récepteurs CB1 ( knock out CB1 = CB1<sup>-/-</sup> ) la consommation d'alcool est significativement moindre que chez les souris contrôles ("wild" type = CB1<sup>+/+</sup>) (Hungund et coll., 2003).

On notera l'existence d'une tolérance croisée entre l'éthanol et le THC.

L'administration chronique d'alcool accroît le taux d'anandamide et de 2 arachidonyl glycerol (2AG) ; elle suscite ce faisant une désensibilisation des récepteurs CB1 ( Bassorrajappa et Hungund, 2002 ).

Il a été montré encore que l'effet incitateur qu'opère la morphine sur la prise d'alcool était prévenu, comme attendu, par la naloxone (antagoniste de la morphine), mais aussi par l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141 716 ( Vacca et coll., 2002 ).

Il existe ainsi de grandes connivences entre le cannabis et l'alcool. Elles ont été récemment passées en revue par Mechoulam et Parker (2003). Une explication au niveau moléculaire vient d'être présentée par Yao et coll. (2003), reliant dans le même mécanisme de pharmacodépendance : les récepteurs opioïdes de type delta, les récepteurs D2 de la dopamine, les récepteurs CB1, les récepteurs A2a de l'adénosine, ainsi que l'action (indirecte) de l'alcool.

Il est observé qu'à la période des 30 – 35 ans de la vie un certains nombres "d'accros" au cannabis réduisent voire même arrêtent leur consommation de cette drogue. C'est aussi l'époque de la vie où s'envole la courbe exprimant le nombre des sujets qui deviennent dépendants à l'alcool. On ne sait encore si ces phénomènes sont reliés, c'est à dire s'ils affectent les mêmes individus, ce qu'il serait intéressant d'étudier.

### Cannabis et héroïne.

On a longtemps voulu croire ( ou faire croire ) que cannabis et héroïne n'avaient aucune connivence. Pourtant tous les héroïnomanes (ils sont 150 000 en France, avec toutes les conséquences socio-économiques, familiales et sanitaires que cela véhicule), sont passés par le cannabis. Il a été suggéré que cela résultait du caractère illicite de ces deux drogues, les faisant se côtoyer dans les quartiers où on se les procure ; ce fut alors un argument pour proposer de légaliser le cannabis afin de le dissocier de l'héroïne. Cette belle construction des prosélytes du cannabis n'est plus tenable depuis que l'on dispose d'un ensemble dense et cohérent de données établissant les grandes familiarités qui existent au plan neurobiologique entre ces deux drogues. On en est même à pouvoir considérer que si tous les consommateurs de cannabis ne sont pas tant s'en faut, consommateurs d'héroïne, c'est qu'ils ont eu la chance de ne pas la rencontrer. Tout se passe en effet comme si le cannabis préparait ses utilisateurs à percevoir les effets appétitifs de l'héroïne de façon d'emblée très intense, créant très tôt un besoin irrésistible d'en consommer à nouveau.

Il est montré que l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141716, inhibe la préférence de place conditionnée induite par la morphine. Par ailleurs, le THC, via une activation de la voie dopaminergique méso-accumbique, accroît la libération de dopamine dans le noyau accumbens

(conf. supra), ce qui est prévenu par le blocage des récepteurs opioïdes de type mu opéré par la naloxone (Tanda et coll., 1997).

Chez les souris knock-out CB1 (CB1<sup>-/-</sup>) la morphine n'accroît plus la libération de dopamine dans le noyau accumbens ( Mascia et coll., 1999 ). On a vu que cette libération de dopamine était le commun dénominateur à tous les agents toxicomanogènes. Les souris privées de récepteurs CB1 ne s'auto administrent plus de morphine, comme si elles n'en percevaient plus les effets appétitifs ; ce qui corrobore l'absence de libération de dopamine dans le noyau accumbens. On peut surmonter leur inappétence pour la morphine en leur administrant répétitivement celle-ci, afin de les rendre dépendantes, puis tenter de précipiter un syndrome d'abstinence en leur administrant un antagoniste des récepteurs opioïdes du type mu (la naloxone). Dans ces conditions, les manifestations majeures du syndrome d'abstinence développées par les souris CB1<sup>+/+</sup> ne sont plus observées chez les CB1<sup>-/-</sup> (Ledent et coll., 1999).

Chez un rat rendu dépendant à la morphine, l'administration de l'antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> ( SR 141 716 ) déclenche un syndrome de sevrage ( Navarro et coll., 1998 ).

De façon toute symétrique, chez un rat rendu dépendant au THC ( en l'occurrence un autre agoniste des récepteurs CB<sub>1</sub>, voisin du THC, le HU 210), l'administration d'un antagoniste des récepteurs morphiniques-la naxolone- déclenche un syndrome de sevrage qui ressemble à divers égards au sevrage morphinique.

Ajoutons encore que l'administration répétée de morphine à la Souris, suscite un accroissement progressif de la stimulation locomotrice. Cette forme de " tolérance inversée " qui traduit une sensibilisation aux effets de cette drogue, ne se produit pas chez les souris privées de récepteurs CB<sub>1</sub> ( CB<sub>1</sub><sup>-/-</sup> ) ( Mascia et coll., 1999 ).

Relatons enfin que l'administration semi-chronique d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> ( le WIN 55-212-2 ) modifie notablement les effets de l'héroïne. Elle transforme ses effets catatonigènes ( immobilité rigide, oppositionnelle ) en une stimulation locomotrice et en l'induction de stéréotypies ( mouvements bucco-faciaux, répétitifs, sans finalité , ni raison ) ( Pontieri et coll., 2001 ).

Au niveau moléculaire, des interrelations manifestes viennent d'être établies entre les récepteurs opioïdes ( de type delta ) et les récepteurs CB<sub>1</sub> ( Yao et coll., 2003)

### Conclusion :

Cette revue, privilégiant les méfaits centraux ( i.e. psychotoxiques ) du cannabis, n'a pas traité de ses méfaits somatiques. Énumérons seulement à ce stade différents griefs qui lui sont faits en matière : - de cancérogénèse O.R.L. et broncho-pulmonaire, où il majore les risques associés au tabac, eu égard à sa forte teneur en goudrons cancérogènes ( 5 fois plus que le tabac ) de ses produits de combustion ;

- d'artérites chez le sujet jeune ;
- d'immunodépression, faisant le lit, entre autres, d'infections nosocomiales ;
- de perturbations comportementales de l'enfant dont la mère a consommé du cannabis durant la grossesse...

Cette revue ne développe pas non plus les effets pharmacothérapeutiques potentiels du THC. Cela ne signifie pas qu'il en soit dépourvu. De façon manifeste il exerce :

- des effets orexigènes ( i.e. qu'il stimule l'appétit ) ;
- des effets myorelaxants ( dans certains troubles neurologiques spastiques ) ;
- des effets analgésiques ( d'intensité faible à moyenne ) ;
- une diminution de la pression de l'humeur aqueuse dans l'œil ( effet favorable dans le glaucome ) ;

- un effet antiémétique ( antivomitif )..

Cependant, dans aucune de ces indications, il n'atteint le niveau d'efficacité des produits de référence alors qu'il développe ces effets au prix (plus ou moins élevé) des méfaits que nous avons détaillés. On pourra déplorer au passage la malversation intellectuelle qui consiste à exciper de ces activités pour en faire une thériaque, une panacée, bonne pour tout et donc pour tous!

A l'heure où le cannabis, par le jeu de semblables malversations, d'une banalisation et de démissions en série, embrase toute une génération, laissant apparaître " des lendemains qui déchantent et des utilisateurs qui déjantent ", on dispose enfin de données épidémiologiques et neurobiologiques qui permettent de sortir d'un débat idéologique pour devenir factuel, scientifique et sociologique. Il se produit une véritable rupture d'avec les poncifs ressassés, rendant quelque peu pitoyable les contorsions des prosélytes du " chichon ".

On retiendra essentiellement de ce qui précède

- que le cannabis n'est pas une drogue douce, au sens où cela était compris (comme ne donnant pas lieu à dépendance physique) puisque le rimonaban, l'antagoniste des récepteurs CB1, détermine chez l'utilisateur de cette drogue des manifestations physiques d'abstinence;

- que le cannabis , par son THC, est la seule drogue qui s'accumule dans le cerveau et les graisses de l'organisme, pour s'attarder des jours voire des semaines;

- Que n'en consommer qu'une fois tous les deux jours n'est pas " maîtriser sa consommation ". L'organisme en étant très économe, il n'est pas besoin d'en réintroduire fréquemment pour maintenir l'imprégnation ;

- Qu'il se surimpose brutalement à des dispositifs de régulation subtils au service de l'ajustement de diverses transmissions interneuronales .

- Qu'il fait croire qu'il peut apaiser l'anxiété, le mal être, la souffrance morale, la dépression quand il aboutit au contraire à les intensifier ;

- Que fumé avec le tabac, il en rend le sevrage plus difficile ;

- Qu'il est incompatible avec un processus éducatif normal, de par le syndrome amotivationnel, les effets ébriants, l'atteinte de l'attention sélective et l'altération de la mémoire à court terme qu'il installe ;

- Qu'il décompense la vulnérabilité schizophrénique qui paraît relativement fréquente, multipliant par 6 le risque de cette décompensation ;

- qu'il est un sas d'entrée dans l'alcoolisme et l'héroïnomanie ;

- Qu'il peut tuer, contrairement au stéréotype qui prétend fallacieusement le contraire.

Il tue sur la route : 20 % des accidents mortels en portent la signature ; il tue via l'induction d'états anxieux et / ou dépressifs et de décompensations schizophréniques, en assumant une part de la suicidalité élevée, attachée à ces affections; porté sur les épaules du tabac, il en partage la toxicité en matière de cancers ; il est un sas d'entrée dans l'héroïnomanie (150 000 héroïnomanes en France) avec dans cette toxicomanie un taux élevé de suicides et " d'overdoses " ; il est à l'origine de violences dirigées contre soi ou vers autrui.

Toutes les données désormais disponibles permettent d'aller bien au delà du principe de précaution qui aurait dû depuis longtemps déjà prévaloir . Il n'est jamais trop tard pour corriger ses erreurs. Certes, cela n'effacera pas les nombreux troubles et drames qu'elles ont recrutés, mais limitera le recrutement de cette cohorte d'usagers dont le nombre explose. Que tous ceux qui se préoccupent de préparer l'avenir de nos enfants et de notre société, les préviennent des méfaits du cannabis. Il s'agit d'une grande cause Humaniste, car elle touche à l'Homme et à son devenir ; Humanitaire, car elle vise à guérir ceux sur qui le piège tendu par les faiblesses, les ignorances , les manipulations, les incitations, les démissions en série, s'est refermé.

S'il est opportun de se préoccuper de la planète que nous laisserons à nos enfants, il n'est pas

moins important de se préoccuper des enfants que nous laisserons à cette planète.

- Aceto M.D., Scates S. M., Lowe J. A., Martin B. R. 1996. Dependence studies on delta-9- tetrahydrocannabinol / studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 278 : 1290 - 1295
- Adams I., Martin B. 1996. Cannabis : Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91 : 1585 - 1614.
- Arnone M., Maruani J., Chaperon F., Thiébot M.-H., Poncelet M., Soubrié P., LeFur G. 1997. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacol.* 132 : 104-106.
- Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Paspí A., Moffitt T.E. 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective study. *Brit. Med. J.* 325 : 1212-1213.
- Basavarajappa B.S., Hungund B.L. 2002. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signalling system in alcoholism : an overview. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 66 : 287-299.
- Beardsley P. M., Martin B. R. 2000. Effects of the CB1 receptor antagonist SR 141716 A, after delta-9-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.* 387 : 47 - 53.
- Bersani G., Orlandi V., Gherardelli S., Pancheri P. 2002. Cannabis and neurological signs in schizophrenia : absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathol.* 35 : 289 - 295.
- Bouaboula M., Poinot - Chazel C., Bourrie B., Canax X., Rinaldi I., Carmona M., Le Fur G., Casellas P. 1995. Activation of mitogen - activated protein kinase by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem. J.* 312 : 637 - 641.
- Bovasso G. 2001. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am. J. Psychiatry* 158 : 2033 - 2037.
- Budney A. J., Hughes J. R., Moore B. A., Novy P. L. 2001. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch. Gen. Psychiatry* 58 : 917 - 924.
- Campbell V.A. 2001. Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase 3 activation. *Neuropharmacol.* 40 : 702-709.
- Chabrol H., Roura C. 2004. Le "bong", un mode frequent et méconnu de consommation du cannabis. *Le Courrier des Addictions* .6, n° 1 : 28-31.
- Chan G., Hinds T.R., Impey S., Storm D., 1998. Hippocampal neurotoxicity of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J. of Neuroscience* 18 = 5322 - 5332.
- Chaperon F., Soubrié P., Puech A.-J., Thiébot M.-H. 1998. Involvement of central cannabinoid CB1 receptor in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacol.* 135 : 324-332.
- Cheer J. F., Ken Dall D. A., Marsden C. A., 2000. Cannabinoid receptor and reward in the rat : a conditioned place preference study. *Psychopharmacol.* 151 : 25 - 30.
- Chen J., Parades W., Li J., Smith D., Lowinson J., Gardner E.L. 1990. Delta-9- tetrahydrocannabinol produces naloxone blockade enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely moving rats, as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacol.* 102 : 156 - 162.
- Ciccocioppo R., Antonelli L., Biondini M., Perfumi M., Pompei P., Massi M. 2002. Memory impairment following combined exposure to delta (9) tetrahydrocannabinol and ethanol in rats. *European J. Pharmacol.* 449 : 245 - 252.
- Colombo G., Serra S., Brunetti G., Gomez R., Melis S., Vacca G., Carai M., Gessa G.L., 2002. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol - preferring S P rats. *Psychopharmacol.* 159 : 181 - 187.
- Cook S. A., Lowe J. A., Martin B. R., 1998. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice chronically exposed to delta-9-tetrahydrocannabinol. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 885 : 1150 - 1156.
- Costentin J. 1999. Dopamine, amine du plaisir. In *L'Anhédonie* ed. M.-L. BOURGEOIS Masson Ed. p.97 - 116.

- Costes J.-M., Bello P.Y., Palle C. 2003. Addictions en France. *Revue du Praticien* 2003, 53 : 1299 - 1303.
- Crowley T. J., Mac Donald M. J., Whithmore E. A., Mikulich S.K. 1998. Cannabis dependence, withdrawal and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 50 : 27 - 37.
- Curran H.V., Brignell C., Fletcher S., Middleton P., Henry J. 2002. Cognitive and subjective dose response effects of acute oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacol.* 164 : 61-70.
- De Fonseca F.R., Carrera M.R., Navarro M., Koob G.F., Weiss F. 1997. Activation of corticotropin releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 276 : 2050-2054.
- Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. 2001. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults : findings from the national survey of mental health and well being. *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.* 36 : 219 - 227.
- Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. 2003. Testing hypothesis about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence.* 71 : 37-48.
- Dervaux A., Laqueille X., Bourdel M.-C., Leborgne M.-H., Olie J.-P., Loo H., Krebs M.O., 2003. Cannabis et schizophrénie : corrélations démographiques et cliniques. *Encéphale.* 29 : 11 - 17.
- De Souza-Crippa J.-A., Zuardi A.-W., Garrido G., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L.L., Azevedo-Marques P., Hallak J.E., Mc Guire P., Busatto G. 2004. E(CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacol.* 29 : 417-426.
- Drummer O.H., Gerostamoulos J., Batziris H., Chu M., Caplehorn J.R., Robertson M.I., Swann P. 2003. The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *Forensic. Sci. Int.* 134 : 154 - 162.
- Doherty J., Dingleline R. 2003. Functional interactions between cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3 : 46-53.
- Fletcher J.M., Page J.B., Francis D.J., Copeland K., Naus M.J., Davis C.M., Morris R., Krauskopf D., Satz P. 1996. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa-Rican men. *Arch. Gen. Psychiatry* 53 : 1051-1057.
- Freedland S.J., Sharpe A.L., Samson H.H., Porrino L.J. 2001. Effects of SR141716A on ethanol and sucrose self administration. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 25 : 277-282.
- French E. D. 1997. Delta-9-tetrahydrocannabinol excites rat ventral tegmental area dopaminergic neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptor. *Neurosci. Lett.* 226 : 159 - 162.
- Gallate J.E., Saharov T., Mallet P.E., McGregor I.S. 1999. Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid receptor agonist. *Europ. J. Pharmacol.* 370 : 233-240.
- Ghozland S., Matthes H., Simonin F., Filliol D., Kieffer B., Maldonado R. 2002. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu - opioid and kappa - opioid receptors. *J. Neurosci.* 22 : 1146 - 1154.
- Gifford A.N., Ashby C.R. 1996. Electrically - evoked acetylcholine release from hippocampal slice is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212 - 2 and is potentiated by the cannabinoid antagonist SR - 141716 A. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 277 : 1431 - 1436.
- Gifford A.N., Bruneus M., Gatley S.J., Lan R., Makriyannis A., Volkow N.D. 1999. Large receptor reserve for cannabinoid actions in the central nervous system. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 288 : 478 - 483
- Glass M., Feider C.C. 1997. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons : evidence for a Gs linkage to CB1 receptor . *J. Neurosci.* 17 : 5327 - 5333.
- Grant B., Pickering R. 1998. The relationship between cannabis use and DSM - IV cannabis abuse and dependence : results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J. Subst. Abuse* 10 : 255 - 264.
- Hall W., Degenhardt. 2000. Cannabis use and psychosis : a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust. NZJ. Psychiatry* 34 : 26 - 34.
- Hambrecht M., Haffner H. 2000. Cannabis, vulnerability and the onset of schizophrenia : an epidemiological perspective. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 34 : 468-475.
- Haney M., Ward A. S., Comer S. D., Hart C.L., Foltin R. W., Fischman M.W ; 1999. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacol.* 141 : 395 - 404.
- Haney M., Hart C.L., Vosburg S.K., Nasser J., Bennett A., Zubarán C., Foltin R.W. 2004. Marijuana withdrawal in humans : effects of oral THC or Divalproex. *Neuropsychopharmacol.* 29 : 158-70
- Harder S, Rietbrock S. 1997. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 35 : 155-9.
- Herkenham, M., Lynn A.B., Little MD., Johnson, M.R., Melvin, L.S., de Costa, B.R., Rice, K.C. 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87 : 1992 - 1936.
- Heyser C.J., Hampson R.E. , Deadwyler S.A. 1993. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats : alterations in short term memory associated with changes in task. Specific firing of hippocampal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 264 : 294 - 307.
- Arias Horcajadas F., Sanchez Romero S., Padin Calo J.J. 2002. Relevance of drug use in clinical manifestations of schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 30 : 65-73.
- Howlett A.C., 1984. Inhibition of neuroblastoma adenylyl cyclase by cannabinoid and nantadol compounds. *Life Sci.* 35 : 1803 - 1810.
- Huestis M.A., Sampson A.H., Holicky B.J., Henningfield J.E., Cone E.J. 1992. Characterization of the absorption

phase of marijuana smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 52:31-41.

- Huestis M.A., Cone E.J. 1998. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Ther. Drug Monit.* 20:576-576.
- Hungund B.L., Szakall I., Adam A., Basavarajappa B.S., Vadasz C. 2003. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J. Neurochem.* 84 : 882 - 855.
- Hutcheson D. M., Tavora E.T., Smadja C., Valjent E., Roques B.P., Hanoune J., Maldonado R. 1998. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 125 : 1567 - 1577.
- Johansson E., Noren K, Sjoval J., Halldin M.M. 1989. Determination of delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marihuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.* 3:35-38.
- Johns A., 2001. Psychiatric effects of Cannabis. *Brit. J., Psychiatry* 178 : 116 - 122.
- Kim D., Thayer S.A. 2001. Cannabinoids inhibit the formation of synapses between hippocampal neurons in culture. *J. Neurosci.* 21 : 4026 - 4031.
- Kreitzer A.C., Regehr. W.G. 2002. Retrograde signaling by endocannabinoids. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12 : 324 - 330.
- Ledent C., Valverde O., Cossu G., Pettitet F., Aubert J. F., Beslot F., Bohme G.A. Imperato A., Pedrazzini T., Roques B, Vassart G., Fratta W., Parmentier M. 1999. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knock out mice. *Science* 283 : 401 - 404.
- Lepore M., Vorec S. R., Lowinson J, Gardner E. L. 1995. Conditioned place preference induced by delta-9-tetrahydrocannabinol : Comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sci.* 56 : 2073 - 2080.
- Leweke F.M., Giuffrida A., Wurster U., Emrich H.M., Piomelli D. 1999. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuro Report* 10 : 1665 – 1669.
- Licanin I., Music E., Laslo E., Berg-Kelly K, Massic I., Redzic A., Vejzagic A., Krosnjar A. 2003. Suicidal thoughts related to psychoactive substance abuse among adolescents. *Med. Arh.* 57 : 237 - 240.
- Lichtman A.H., Dimen D.R., Martin B.R. 1995. Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacol.* 119 : 282 – 290.
- Lichtman AH, Wiley JL, LaVecchia KL, Nevaser ST, Arthur DB, Wilson DM, Martin BR. 1998. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 18 : 139-48.
- Lichtman A.H., Varvel S.A., Martin B.R., 2002. Endocannabinoids in cognition and dependence. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 66 : 269 - 285.
- Mackie K., Lay Y., Westenbroeck R., Mitchell R. 1995. Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q - type calcium currents in At T20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor . *J. Neurosci.* 15 : 6552 - 6561.
- Marchese G., Casti P., Ruiu S., Saba P., Sanna A., Casu G., Pani L. 2003. Haloperidol but not clozapine produces dramatic catalepsy in delta-9-tetrahydrocannabinol treated rats : possible clinical implications. *Brit. J. Pharmacol.* 140 : 520 – 526.
- Martellota M. C., Cossu G., Fattore L., Gessa G. L. Fratta W. 1998. Self administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55, 212 - 2 in drug naive mice. *Neuroscience* 85 : 327 - 330.
- Mascia M.S., Obinu M.C., Ledent C., Parmentier M., Böhme G.A., Imperato A., Fratta W. 1999. Lack of morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens for cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *European J. Pharmacol.* 383 : R1 - R2.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T. I. 1990 Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346 : 561 - 564
- Mechoulam R., Hanus C. 2002. Cannabidiol : an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I : Chemical aspects. *Chemistry and Physics of lipids.* 121 : 35-43.
- Mechoulam R., Parker L. 2003. Cannabis and alcohol - a close friendship. *TIPS.* 24 (6) : 266 - 268.
- Mishima K., Egashira N. Matsumoto Y., Iwasaki K., Fujiwara M. 2002. Involvement of reduced acetylcholine release in delta 9 tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory in the 8 – arm radiamaze. *Life Sci.* 2 : 397 - 407.
- Mu J., Zhuang S.Y., Kirby M.T., Hampson R.E., Deadwyler S.A. 1999. Cannabinoid receptors differentially modulate potassium A and D currents in hippocampal neurons in culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291 : 893 - 902.
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar, M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365 : 61 - 65.
- Mura P. 2002. Accidents et drogues illicites. *Bull. Acad. Natle Méd.* 186 : 73 - 86.
- Mura P., Kintz P., Ludes B., Gaulier J.M., Marquet P., Martin - Dupont S., Vincent F., Kaddour A., Goullé J.P., Nouveau J., Moulisma M., Thillet - Coartets S., Pourrat O. 2003. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects : results of a french collaborative study. *Forensic. Sci. Int.* 133: 78 - 85.
- Navarro M., Hernandez E., Munoz R.M., del Arco I., Villanua M.A., Carrera M.R., Rodriguez de Fonseca F. 1997. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716 A induces anxiety-like response in the

rat. *Neuro Report* 8 : 491-496.

- Nunez L.A., Gurpegui M. 2002. Cannabis-induced psychosis : a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 105 : 173-178.
- Onaivi E.S., Green M.R., Martin B.R. 1990. Pharmacological characterization of cannabinoid in the elevated plus maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253, 1002 - 1009.
- Padley J.R., Li Q., Pilowsky P.M., Goodchild A.K. 2003. Cannabinoid receptor activation in the rostral ventrolateral medulla oblongata evokes cardiorespiratory effects in anesthetised rats. *Brit. J. Pharmacol* 2003, 140, 384 – 394.
- Paris M., Tran N. 1998. The existence of "Nederwiet", a new fact in the history of cannabis. *Ann. Pharm. Fr.* 56 : 264 – 7.
- Patton G., Cokfey C., Carling J.-B., Degenhardt L., Lynskey M., Hall W. 2002. Cannabis use and mental health in young people : cohort study. *Brit. Med. J.* 325 : 1195 - 1198.
- Pontieri F.E., Monnazzi P., Scontrini A., Buttarelli F.R. 2001. Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pre-treatment in the rat. *Europ. J. Pharmacol.* 421 : R1-R3.
- Pope H. G., Jacobs A., Mialet J.P., Yurgelun-Todd D., Gruber S. 1997 Evidence of a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. *Psychother Psychosom.* 66 : 179-184.
- Potvins S., Stip E., Roy J.-Y. 2003. Schizophrénie et addiction : évaluation de l'hypothèse d'une automédication. *Encéphale.* 29 : 193 - 203.
- Prather P.L., Martin N.A., Breivogel C.S., Childers R.S. 2000. Activation of cannabinoid receptors in rat brain by WIN 55212-2 produces coupling to multiple G protein-subunits with different potencies. *Mol. Pharmacol.* 57:1000-1010.
- Rey J., Sawyer M., Raphael B., Patton G., Lynskey M. 2002. Mental health of teenager who use cannabis. *Brit. J. Psychiatry* 180 : 216 - 221.
- Robbe D., Alonso G., Duchamp F., Bockaert J., Manzoni O.J. 2001. Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 21 : 109 – 116.
- Rodriguez de Fonseca F., Carrera M. R. A., Navarro M., Koob G. B., Weiss F. 1997. Activation of corticotrophin releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 276 : 2050 - 2054.
- Schwartz R.H., Gruenewald P.J., Klitzner M., Fedio P. 1989. Short term memory in cannabis dependent adolescents. *Am. J. Dis. Child.* 143 : 1214-1219
- Serra S., Brunnett G., Pani M., Vacca G., Carai M.A., Gessa G.L., Colombo G. 2001. The cannabinoid receptor antagonist SR 141 716 prevents acquisition of drinking behaviour in alcohol - preferring rats. *Eur. J. Pharmacol.* 430 : 369 - 371.
- Shen M., Piser T.M., Seybold V.S., Thayer S.A. 1996. Cannabinoid receptor agonist transmission in rat hippocampal culture. *J. Neurosci.* 16 : 4322 - 4334.
- Smith-Kielland A., Skuterud B., Morland J. 1999. Urinary excretion of 11-NOR-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J. Anal. Toxicol.* 23 : 323-332.
- Tanda G., Pontieri F.E., Di Chiara G. 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopaminergic transmission by a common  $\mu$ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276 : 2048-2050.
- Tanda G., Loddo P., Di Chiara G. 1999. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta-9-tetrahydrocannabinol. *Eur. J. Pharmacol.* 376 : 23 - 26.
- Tournier M., Sorbara F., Gindre C, Swendsen J.D., Verdoux H., 2003. Cannabis use and anxiety in daily life : a naturalistic investigation in a non clinical population. *Psychiatry Res.* 118 : 1-8.
- Tsou K., Patrick S.L., Walker J. M. 1995. Physical withdrawal in rats tolerant to delta-9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Europ. J. Pharmacol.* 280 : R13 - R15.
- Tseng A.H., Craft R.M., 2001. Sex differences in antinociceptive and motoric effects of cannabinoids. *Europ. J. Pharmacol.* 430 : 41 – 47.
- Tzavara E.T., Wade M., Nomikos G.G. 2003. Biphasic effects of cannabinoids on acetylcholine release in the hippocampus: site and mechanism of action. *J Neurosci.* 15 : 9374-84.
- Vacca G., Serra S., Brunetti G., Carai M.A., Carai M.A., Gessa G.L., Colombo G. 2002. Boosting effect of morphine on alcohol drinking is suppressed not only by naloxone but also by the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716. *Europ. J. Pharmacol.* 445 : 55-59.
- Valjent E., Maldonado R. 2000. A behavioral model to reveal place preference to delta-9- tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacol.* 147 : 436 - 438.
- Voruganti L.N., Slomka P., Zabel P., Mattar A., Awad A.G. 2001. Cannabis –induced dopamine release : an in vivo SPECT study. *Psychiat. Res.* 107 : 173-177.
- Wallace M.J., Blair R.E., Falenski K.W., Martin B.R., Delorenzo R.J. 2003. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 307 : 129 - 137.
- Yao L., Fan P., Jiang Z., Mailliard W.S., Gordon A.S., Diamond I. 2003. Addicting drugs utilize a synergistic molecular mechanism in common requiring adenosine and Gi-βγ dimers. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 100 : 14379 – 14384.
- Zammit S., Allebeck P., Andreasson S., Lundberg I., Lewis G. 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for

schizophrenia in Swedish conscripts of 1969 : Historical cohort study. *Brit. Med. J.* 325 : 1199 -1205.

- Zavitsanou K., Garrick T., Huang X.F. 2004. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 28(2):355 - 60.