

Le Bulletin du

Centre d'Évaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances

Un numéro spécial : le cannabis...

Pharmacologie du Cannabis

A l'heure où on reparle de la dépénalisation des substances psychoactives (ou encore de la distinction, injustifiée sur le plan pharmacologique, entre drogues dites à tort "douces" ou "dures"), la pharmacologie ainsi que l'absence d'une véritable évaluation du rapport bénéfice/risque du cannabis doivent être rappelées.

L'origine

Retrouvé dès l'antiquité, le chanvre indien (*cannabis sativa*) est une plante herbacée de la famille des cannabacées (famille du houblon). Annuelle, robuste, elle peut atteindre 5 mètres de hauteur. C'est une plante des régions chaudes et tempérées.

Dans le monde, 65 000 hectares sont cultivés ; le Mexique, le Maroc, le Croissant d'Or (Liban-Iran-Afghanistan) et le Triangle d'Or (Inde-Laos-Thaïlande) constituent les principaux pays producteurs.

Il fut introduit en Europe par les orchestres de jazz.



Les différentes formes

Le chanvre indien sécrète à la surface de ses feuilles une résine plus ou moins riche en un produit psychotrope puissant, le tétrahydrocannabinol. Les feuilles hachées et les extrémités fleuries

peuvent être fumées directement : c'est la *marijuana* ou *herbe* peu riche en tétrahydrocannabinol (1 à 5 %). On a pu obtenir, aux Pays-Bas, de nouvelles variétés fortement dosées en tétrahydrocannabinol (environ 15 %).

La forme la plus utilisée est la résine, plus concentrée en principe actif (environ 10 %) appelée *haschich* ou *shit*. Le *haschich* doit être chauffé ou mélangé à du tabac pour obtenir des cigarettes artisanales : les *joint*s qui renferment 2 à 6 mg (ou plus !) de tétrahydrocannabinol. On peut également extraire de la résine une huile très concentrée (plus de 20 % de tétrahydrocannabinol) pour en imprégner des cigarettes.

Les récepteurs du cannabis

On a identifié et cloné des récepteurs des cannabinoïdes dans le système nerveux central (récepteur CB₁) dans des zones particulièrement impliquées dans des processus cognitifs et émotifs (cortex, hippocampe, striatum, cervelet) mais aussi au niveau périphérique (récepteurs CB₂ dans la rate). Un ligand endogène, dérivé de l'acide arachidonique, est capable d'activer fortement les récepteurs et de reproduire les effets des cannabinoïdes : l'anandamide (de *ananda* qui signifie félicité).

Les effets pharmacologiques

Ils varient avec la dose, la voie d'administration, l'expérience de l'utilisateur, sa vulnérabilité aux effets psychoactifs. L'absorption du tétrahydrocannabinol entraîne (dans un délai de 20 minutes lorsqu'il est fumé) une sensation d'anxiolyse, d'étourdissement, de vertiges et d'augmentation de l'appétit. Certains utilisateurs ont décrit une exacerbation des plaisirs sexuels : ce point mérite d'être confirmé. Un des effets les plus controversés de la *marijuana* concerne la production d'un syndrome "amotivationnel". Ce tableau décrit des jeunes utilisateurs se désintéressant de

leurs activités (école, travail...). Il n'existe pas de données définitives démontrant une éventuelle neurotoxicité de la *marijuana* ou encore la survenue d'altérations fonctionnelles. Des réactions déplaisantes à type d'hallucinations, d'attaques de panique ou même de psychose peuvent survenir. Plusieurs travaux montrent que 50 à 60 % des utilisateurs de *marijuana* ont au moins observé à terme une expérience d'anxiété. Ces réactions se voient le plus souvent avec les plus hautes doses et après administration orale plutôt que par cigarette parce que l'utilisation de la fumée permet de régler les doses selon les effets. Bien que ce point ne soit pas définitivement démontré, de nombreuses observations cliniques suggèrent aussi que la *marijuana* peut précipiter une récurrence d'attaque schizophrénique. Cependant, les travaux expérimentaux démontrent clairement des altérations des capacités d'apprentissage pouvant durer des semaines après la dernière dose.

La pharmacodépendance

Une *tolérance* survient rapidement après quelques doses de "marijuana" mais celle-ci disparaît aussi rapidement. De façon paradoxale, l'usager chronique ressent les effets inébranlables pour des doses plus faibles que le nouvel utilisateur. Ce phénomène s'explique par la propriété inducteur enzymatique du tétrahydrocannabinol et par sa transformation hépatique en un métabolite plus actif que la molécule mère. Les symptômes de *sevrage* clinique sont plus difficiles à mettre en évidence. Ils incluent habituellement instabilité avec un syndrome de jambes sans repos, irritabilité, agitation modérée, insomnie avec altération de l'électroencéphalogramme, nausées et crampes abdominales. En fait, peu de patients semblent véritablement dépendants à la *marijuana*. Il n'existe pas de *traitement* spécifique des abus et de l'addiction à la *marijuana*.

Des indications cliniques mal évaluées...

Utilisé depuis des siècles dans les médecines traditionnelles en Chine, Inde, Afrique..., le cannabis était utilisé par le médecin de la reine Victoria pour soulager ses douleurs... Hormis les effets comportementaux bien connus (sensation de bien-être, euphorie, détachement du réel...), le cannabis provoque des effets moins connus :

-> Effet analgésiant

C'est l'effet pharmacologique le plus remarquable. Le tétrahydrocannabinol et ses analogues diminueraient la douleur chez l'homme. Le mécanisme d'action serait en rapport avec le système opiacé, avec une synergie d'action cannabis-opiacé. L'effet sédatif limiterait leur utilisation.

-> Effet antinauséeux-antiémétique

Actuellement, le seul cannabinoïde disponible au Royaume-Uni sur prescription médicale est la nabilone, un analogue synthétique du tétrahydrocannabinol. Son indication est limitée au traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses non répondants aux antiémétiques conventionnels. Des essais cliniques comparatifs réalisés dans les années 70-80 ont montré que le

tétrahydrocannabinol était aussi efficace que d'autres antiémétiques. Les effets sédatifs et psychiques ont limité son utilisation. Aucune étude ne le compare aux antagonistes sérotoninergiques 5HT₃ (ondansétron, granisétron...). Sa place dans les thérapeutiques antiémétiques actuelles reste à démontrer.

-> Effet orexigène

Le tétrahydrocannabinol améliorerait l'appétit et l'apport calorique chez des patients anorexiques atteints de cancers ou du SIDA. Il n'existe pas d'étude comparative évaluant cette propriété. Récemment, le gouvernement américain a attribué un crédit de 1 million de dollars pour étudier les effets de la marijuana sur les malades atteints du SIDA...

-> Autres effets

Le tétrahydrocannabinol diminue la pression intraoculaire mais son rôle dans le glaucome n'a pas été exploré. On lui prête des propriétés antipyrétiques ainsi que divers effets bénéfiques mal définis.

Toutes ces propriétés restent mal évaluées et de nos jours, l'utilisation du cannabis en thérapeutique est dominé par les effets secondaires psychiques.

Nous vous rappelons qu'en dehors des périodes de recueil intensif, toutes les ordonnances ou demandes suspectes nous intéressent... N'hésitez pas à nous les envoyer (par fax au 05-61-51-16 ou par courrier) ou à nous contacter au 05-62-26-06-90.

Chocolat et cannabis : une même cible ?

La "cacaomanie" est un phénomène largement répandu dans les sociétés occidentales. L'association d'un comportement d'abus de chocolat avec certaines psychoses secondaires à l'abus de drogues suggère l'implication de phénomènes pharmacologiques dans cette dépendance.

Les premières recherches se sont tout d'abord orientées vers l'implication des méthylxanthines qui agissent comme antagonistes compétitifs des récepteurs à l'adénosine. D'autres chercheurs ont plus récemment exploré une autre voie faisant intervenir d'autres constituants du chocolat dont les cibles pharmacologiques correspondraient au système cannabinoïde endogène. L'anandamide est un lipide cérébral qui se lie avec une grande affinité aux récepteurs cannabinoïdes endogènes, et provoque les effets des dérivés du cannabis. L'hypothèse de recherche reposait sur le fait que le chocolat, riche en graisses, pouvait contenir des lipides proches de l'anandamide sur le plan chimique et pharmacologique. A partir d'échantillons de chocolat et de poudre de cacao, ces chercheurs ont extrait par chromatographie gazeuse de l'anandamide et deux autres N-

acyléthanolamines insaturées capables d'inhiber la dégradation de l'anandamide dans les microsomes cérébraux de rat ainsi que dans des cultures d'astrocytes de rat. A l'opposé, ces dérivés n'ont pas été mis en évidence dans le chocolat blanc (produit qui sert de témoin neutre dans les études de comportement) et dans l'"expresso" (dont les effets sont principalement dus à une méthylxanthine, la caféine). Ces résultats suggèrent que le chocolat contient des substances capables de mimer l'action du cannabis, soit directement (par activation du récepteur cannabinoïde), soit indirectement (en inhibant la dégradation de l'anandamide). Il reste encore à préciser si les concentrations obtenues sont suffisantes pour reproduire des effets biologiques in vivo. Comment le système cannabinoïde endogène participe-t-il à l'abus compulsif de chocolat et aux effets subjectifs de cette substance ? L'augmentation des taux d'anandamide intra-cérébral pourrait également potentialiser la sensation de bien-être que procurent d'autres composants pharmacologiques comme la théobromine ou la caféine. Ces hypothèses doivent être confirmées. A vos tablettes !!!

Références bibliographiques

Baumevielle M. *et al.* Pharmacodépendance. Bulletin du CEIP de Bordeaux, 1997 ; 41: 1-4.

O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In : Goodmann and Gillman's. The Pharmacological Basis Therapeutics. 9th edition. JG Hardman *et al.* Editors. Mac Graw-Hill. New-York, 1996 : 557-580.

Robson P. Cannabis. Arch Dis Child, 1997 ; 77: 164-6.

Voth EA, Schwertz RH. Medicinal applications of delta-9-Tetrahydrocannabinol and Marijuana. Ann Intern Med, 1997; 126: 791-8.

E. Di Tomaso *et al.* Brain cannabinoïdes in chocolate. Nature, 1996 ; 382: 677-8.

Bonnes Fêtes à tous, et surtout Attention aux abus !!!!

Dans le prochain numéro, compte-rendu des Troisièmes Rencontres du Réseau des Pharmaciens d'Officine...