

## COMMUNICATION

### **Neurobiologie des endocannabinoïdes — mise en relation avec les effets du tétrahydrocannabinol du chanvre indien**

MOTS-CLÉS : CANNABINOL. ENDOCANNABINOÏDES

### *Neurobiology of endocannabinoids and central effects of tetrahydrocannabinol contained in indian hemp*

KEY-WORDS (Index medicus): CANNABINOL. ENDOCANNABINOIDS

Jean COSTENTIN \*

**L’auteur déclare ne pas avoir de liens d’intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Le tétrahydrocannabinol (THC), principe psychotrope majeur du chanvre indien, générateur d’addiction psychique et physique, développe de multiples effets et suscite de nombreux méfaits centraux et périphériques, en interférant avec les fonctions imparties au système endocannabinoïdérique physiologique. Ce système régule la libération de plusieurs médiateurs, dont celle de la dopamine, ce faisant il module d’une façon subtile maintes fonctions physiologiques. Il implique des ligands, dérivés de l’acide arachidonique (anandamide, diarachidonoylglycérol, virodhamine, noladin ether, N arachidonoyl dopamine, etc.), qui stimulent deux types principaux de récepteurs (CB1 centraux et CB2 périphériques). Dans le cerveau les récepteurs CB1 sont très nombreux et ubiquistes ; ils affectent diverses fonctions cérébrales importantes (éveil, attention, mémoire, cognition, anxiété, thymie, activité délirante, hallucinatoire, coordination des mouvements, équilibre, maturation cérébrale à l’adolescence, etc.). Loin de mimer les effets de ces endocannabinoïdes, le THC les caricature en s’imposant partout à la fois, intensément, durablement ; il peut alors désensi-*

\* Membre de l’académie de médecine. Service Commun d’Analyses Comportementales, Faculté de Médecine & Pharmacie, 22 Bd. Gambetta — 76183 Rouen ;  
e-mail : jeanhenri.costentin@orange.fr

*Tirés à part* : Professeur Jean COSTENTIN, même adresse.

*Article reçu le 9 février 2014, accepté le 17 mars 2014*

*biliser ces récepteurs, affaiblissant ainsi l'effet imparti à leurs ligands endogènes. Le THC, en raison de son exceptionnelle lipophilie, s'accumule des jours et même des semaines dans le cerveau. Il n'est pas, tant s'en faut, une drogue douce, mais une drogue lente ; dont l'abus suscite des modifications très durables du fonctionnement cérébrale et peut susciter divers troubles psychiques et psychiatriques.*

## SUMMARY

*Tetrahydrocannabinol, the main psychotropic component of Cannabis indica, is an addictive drug with multiple effects including both peripheral and central damages. All these effects are due to interference with endocannabinoidergic transmission.*

*This endocannabinoid system subtly regulates many physiological functions. This regulation involves various ligands derived from arachidonic acid (anandamide, di-arachidonoylglycerol, virodhamin, noladin ether, N arachidonoyl dopamine, etc.) which stimulate two main types of receptor: CB1 in the central nervous system and CB2 in the periphery. CB1 receptors are very numerous and ubiquitous in the brain. They influence various important functions (awakening, attention, delirium, hallucinations, memory, cognition, anxiety, humor, stability, motor coordination, brain maturation, etc.). Far from mimicking endocannabinoids, THC caricatures their effects. It affects all brain structures, simultaneously, intensely and durably, inducing down-regulation of CB1 receptors and thereby reducing the effects of their physiological ligands. On account of its exceptional lipophilia, THC accumulates for days and even weeks in the brain. It is not a soft drug but rather a slow drug: its abuse induces long-lasting modifications and deterioration of brain function, potentially leading to various mental and psychiatric disorders.*

## INTRODUCTION

C'est à Mechoulam et Gaoni, que l'on doit (1964), la découverte du tétrahydrocannabinol, le THC, comme principe actif majeur, tant quantitativement que qualitativement, du chanvre indien / *cannabis indica* [1]. Une trentaine d'années plus tard Mechoulam a mis en évidence, dans le cerveau, la première substance endogène, qu'il dénomma anandamide [2] dont le THC reproduit les principaux effets, en stimulant des récepteurs qui, dans l'intervalle, avaient été clonés, les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB<sub>1</sub>) [3], puis de type 2 (CB<sub>2</sub>) [4].

La connaissance des transmissions endocannabinoïdériques, avec leurs nombreux endocannabinoïdes (outre l'anandamide) s'est alors développée. La multiplicité des fonctions qu'elles modulent, au service en particulier d'une régulation très fine/subtile de différents autres systèmes de neurotransmetteurs, leur caractère ubiquiste, leurs modifications de sensibilité, leurs relations dose-effet, éclairent les perturbations, parfois graves, qui peuvent émaner de la stimulation intense, durable, généralisée, des récepteurs cannabinoïdes, opérée par l'administration réitérée de THC. Les développements qui suivent mettront en perspective les données fondamentales acquises sur les transmissions endocannabinoïdériques avec les faits et méfaits connus du THC.

## **CHIMIE, PHYSICO-CHIMIE DU THC, QUELQUES CONSÉQUENCES**

Le delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) n'est pas un alcaloïde, puisque n'entre pas dans sa constitution chimique d'atome d'azote (N). C'est une structure terpénoïde, accolée à un noyau lactonique, benzofurane, auquel s'associe une chaîne aliphatique de 5 atomes de carbone. Une fonction éthylénique entre les carbones 9 et 10 du premier noyau est à l'origine de l'expression delta-9.

Quand le cannabis est fumé, le THC passe, dès la température de 160° C, à l'état de vapeur. À l'état pur, le THC se présente sous une forme pâteuse. Il est très peu soluble dans l'eau (< 3 mg / L), alors qu'il est facilement soluble dans les solvants apolaires (hydrophobie associée à une grande lipophilie). Sa lipophilie, évaluée par le coefficient de partage entre une phase hydrophile/polaire et une phase lipophile/apolaire s'exprime par le LogP ; il est de 7,8. Cela signifie que la concentration du THC, à l'équilibre entre ces deux phases, est près de 100 000 000 de fois plus élevée dans la phase apolaire/huileuse, que dans la phase aqueuse. Cette hydrophobie rend l'injection intraveineuse du THC impossible, à défaut de pouvoir le dissoudre dans une phase aqueuse. Cette lipophilie permet au THC de franchir aisément tant la membrane alvéolo-capillaire que la barrière hémato-encéphalique. Dans le cerveau, après avoir diffusé dans le liquide intercellulaire (entre les neurones et les cellules gliales) au lieu de repartir vers la périphérie pour être éliminé, il se dissout dans la bicouche lipidique des neurones. Il s'en libérera sur une très longue période. Dans la mesure précédente du LogP, où le partage du THC s'opérait entre une phase aqueuse et une phase huileuse, le plasma correspondrait à la phase aqueuse, et le cerveau, eu égard à sa richesse en substances lipidiques, à la phase huileuse. « Le cannabis est une drogue lente » ; un « joint » développe des effets cérébraux qui, pour certains d'entre eux, peuvent perdurer pendant une semaine, tandis que de nombreux « joints » peuvent développer des effets pendant plus de deux mois [5].

## **RÉCEPTEURS DES ENDOCANNABINOÏDES (ET DU THC)**

Les actions développées par le cannabis (son THC), impliquent des récepteurs spécifiques de deux types de récepteurs ; les uns très prédominants au niveau cérébral, les récepteurs CB<sub>1</sub> [3], les autres très prédominants au niveau périphérique, les récepteurs CB<sub>2</sub> (présents dans la rate, les amygdales, associés à des cellules du système immunitaire, les macrophages et certains type de lymphocytes [4]). Ces deux types de récepteurs ressortissent de la super famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ces récepteurs, ectomembranaires, sont constitués, pour les CB<sub>1</sub> (humains) de 472 acides aminés et pour les CB<sub>2</sub> de 360. Ils comportent sept hélices de trois spires chacune, formées de l'enchaînement d'une vingtaine d'acides aminés dont l'hydrophobie générale leur impose, dans la bicouche lipidique des

membranes, une disposition hélicoïdale. Il n'y a que 44 % d'homologies entre les CB<sub>1</sub> et les CB<sub>2</sub>. À leur stimulation est associée, au sein de la cellule, par la mise en jeu d'une protéine G (du type Gi), une inhibition de l'activité adénylate cyclase ; ce qui diminue la synthèse du second messenger qu'est l'AMP cyclique (AMP<sub>3',5'</sub>) ; et suscite diverses modifications des métabolismes cellulaires. D'autres systèmes de transduction du signal, mettent en jeu des protéines du type Go.

Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont les plus nombreux de tous les RCPG présents dans le cerveau. Ils sont ubiquistes [6]. Néanmoins, certaines régions cérébrales en comportent une plus forte densité (cervelet, hippocampe, striatum, cortex...) que d'autres. Leur caractère ubiquiste explique qu'ils influencent une très large variété de fonctions centrales. (Tableau I). Ce constat s'inscrit en faux dans le dessein de faire du THC un médicament, en raison des multiples effets qu'il suscite simultanément (les panacées ont vécu).

Dans certaines structures, tel l'hippocampe, on trouve des récepteurs de réserve / surnuméraires. Cela correspond au fait que la réponse maximale exprimée par la cellule qui porte ces récepteurs, survient alors que seule une faible proportion de ces récepteurs est occupée par un ligand agoniste (en l'occurrence le THC). Dans l'hippocampe une fraction importante de ces récepteurs CB<sub>1</sub> est associée aux terminaisons de neurones cholinergiques émanant du septum (voie cholinergique septo-hippocampique). La stimulation de ces récepteurs, par le THC, inhibe la libération d'acétylcholine et réduit la stimulation de récepteurs muscariniques impliqués, d'une façon critique, dans la mémoire à court terme. Ces terminaisons cholinergiques comportent de nombreux récepteurs CB<sub>1</sub> de réserve. Ainsi, la stimulation de seulement 1 pour 1 000 de ces récepteurs, réduit de 50 % la libération d'acétylcholine par ces neurones [7]. Pour stimuler une si faible proportion de récepteurs, il suffit de très faibles concentrations de THC, très inférieures à celles atteintes dans les heures qui suivent la consommation d'un joint ; de l'ordre de celles observées à quelques jours de cette consommation, quand le THC se libère de ses lieux de stockage. Ces effets très durables concernent les perturbations mnésiques, la prévention de la sensation de « manque », et d'autres manifestations d'abstinence.

Pour d'autres cellules l'effet maximum n'est obtenu qu'à de fortes concentrations de THC (ivresse, délire, hallucinations, troubles de l'équilibre), qui assurent l'occupation d'une très large proportion de récepteurs CB<sub>1</sub> ; ces cellules ne comportant pas de récepteurs de réserve.

Lors d'une stimulation intense et durable, les récepteurs CB<sub>1</sub> peuvent être désensibilisés (« *down regulation* »). Une telle désensibilisation n'a de conséquences perceptibles que pour les neurones n'ayant pas de récepteurs de réserve, puisqu'à cette désensibilisation sera associée une diminution de l'effet maximum ; d'où la nécessité, pour l'atteindre, d'une plus forte concentration de THC (ou d'endocannabinoïdes). On voit ainsi s'atténuer, lors d'une administration chronique de THC, à dose constante, ses effets ébriants, perturbateurs de l'équilibre, anxiolytiques,

pseudo-antidépresseurs... Ces effets, pour redevenir perceptibles, requièrent un accroissement des doses et/ou de la fréquence d'administration de la drogue. C'est ce qui explique le passage d'un usage d'une fois tous les trois jours (les « usagers réguliers » au nombre de 1 500 000 en France), à un usage d'une à plusieurs fois par jour (près de 600 000 individus). Cette tolérance au THC s'étend évidemment à l'effet des endocannabinoïdes, qui deviennent inopérants. Une anxiété constitutive pouvait être liée à une insuffisance de la transmission endocannabinoïdérique. L'anxieux apprécie les effets anxiolytiques du THC, il en use et bientôt en abuse ; il désensibilise ses récepteurs CB<sub>1</sub>. Le THC devient inopérant, tout comme les endocannabinoïdes ; alors, l'anxiété réapparaît, beaucoup plus vive qu'elle n'était primitivement. Une séquence semblable s'observe vis-à-vis des effets développés sur la thymie. L'abus du THC, suscite une désensibilisation des récepteurs CB<sub>1</sub>, qui fait réapparaître des troubles dépressifs, à un niveau supérieur à celui qui précédait la consommation de cannabis (dépression qui comporte, en embuscade, le risque suicidaire).

Les récepteurs CB<sub>1</sub> ont une « activité constitutive » ; cela signifie qu'en l'absence de leur stimulation par un ligand (endocannabinoïde ou agoniste exogène), leurs protéines G sont actives à un certain degré, comme si ces récepteurs étaient stimulés. C'est pourquoi certains ligands, considérés *a priori* comme des antagonistes, non seulement s'opposent à l'action des agonistes, mais même suscitent, intrinsèquement, un effet de sens opposé à celui développé par un agoniste ; ce qui en fait des agonistes inverses. C'est le cas du rimonabant qui a été brièvement commercialisé (Acomplia®) comme réducteur de l'appétit, mais a été retiré du marché en raison d'effets anxiogènes et inducteurs de troubles dépressifs. Alors que la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> suscite, en aigu, des effets anxiolytiques et de type antidépresseur, ce rimonabant induisait une anxiété et induisait des troubles de la série dépressive.

L'affinité élevée des récepteurs CB<sub>1</sub> pour le THC (de l'ordre de 50 nM), jointe à une pharmacocinétique favorable, permet au THC d'agir à de faibles concentrations, (résultant de très faibles doses). Alors qu'une alcoolémie d'un gramme par litre suscite l'ivresse, qu'une concentration de morphine du milligramme par litre développe ses effets stupéfiants, il suffit de concentrations mille fois moindres de THC, du microgramme par litre, pour que surviennent ses effets stupéfiants. Les marijuana et haschisch en circulation à teneurs élevées en THC, ainsi que certaines modalités de consommation (pipe à eau, vaporisateurs, cigarette électronique) qui accroissent sa cession à l'organisme, installent des concentrations de THC, plasmatiques et, partant, cérébrales, très importantes ; génératrices d'ivresse, de délires, d'hallucinations.

La localisation cérébrale des récepteurs CB<sub>1</sub> est reliée à l'action des endocannabinoïdes et des autres agonistes directs de ces récepteurs dont le THC. On a mis en relation dans le tableau I cette localisation et les effets correspondants.

TABEAU 1. — Relations entre la localisation des récepteurs CB<sub>1</sub> centraux et les effets résultant de leur stimulation

Aires limbiques .....	Anxiolyse [8] Modifications thymiques [9-10]
Cervelet	Dysmétrie, trouble de l'équilibre, de la coordination des mouvements [11]
Striatum	Trouble de la filtration des informations, hallucinations [12]
Aire du tegmentum ventral	Activation du système dopaminergique méso-accumbique (dépendance psychique) [13]
Cortex	Effet sédatif, psycholeptique, délire [14]
Hippocampe	Perturbation de la mémoire de travail, de la mémoire à court terme [15-16]
Supraspinal et spinal	Analgésie [17]
Hypothalamus	Orexigène [18]
Amygdale, cortex préfrontal	Stress [19-20-21]
De façon diffuse	Régulation des mécanismes de maturation cérébrale à l'adolescence [22-23]
Système dopaminergique méso- limbique	Pharmacodépendance ; escalade vers d'autres drogues, Polytoxicomanies [24 -25]
Cortex	Excitabilité neuronale (épilepsie) [26]
Area postrema	Anti-emesis [27]

## LES PRINCIPAUX ENDOCANNABINOÏDES

L'équipe de R. Mechoulam, en 1992, a isolé et caractérisé une substance endogène agoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, l'anandamide [2]. Il s'agit de l'éthanolamide de l'acide arachidonique (AEA), produit de l'amidification de l'acide arachidonique (acide gras de 20 atomes de carbone, comportant 4 liaisons éthyléniques) avec la fonction amine primaire (NH<sub>2</sub>) de l'éthanolamine H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-OH. Son métabolisme a été précisé par Piomelli et J.-C. Schwartz [28]. D'autres ligands endogènes des récepteurs CB<sub>1</sub> ont ensuite été découverts ; l'un d'eux, la virodhamine (O-AEA) associe également à l'acide arachidonique l'aminoéthanol, mais la fonction carboxylique, au lieu d'amidifier la fonction amine, estérifie la fonction alcool de l'aminoéthanol). D'autres endocannabinoïdes associent l'acide arachidonique au glycérol, dans le 2 arachidonoyl glycérol (2-DAG) et dans le 2 arachidonoyl glycérol ether (2-AG ether, ou noladin ether), ou à la dopamine, dans la N arachidonoyldopamine (NADA). De tous ces endocannabinoïdes, le 2-DAG apparaît quantitativement et qualitativement le plus important (170 fois plus abondant que l'anandamide, avec une meilleure affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes),

l'anandamide a moins d'affinité pour les récepteurs CB<sub>1</sub> que le 2-AG et n'est qu'un agoniste partiel pour les récepteurs CB<sub>2</sub>, là où le 2-AG est un agoniste complet [29].

Ces endocannabinoïdes sont détachés de lipides précurseurs, constituant de la membrane des neurones et des astrocytes, par une hydrolyse opérée par des enzymes dont l'activité est modulée par l'activité présynaptique, i.e. par l'intensité de la neurotransmission. Ils diffusent alors dans les synapses, en direction des boutons neuronaux pré synaptiques. Ces derniers comportent, associés à leur membrane, des récepteurs CB<sub>1</sub>. La stimulation de ces récepteurs par ces endocannabinoïdes réduit la libération des médiateurs. On a cru un temps que le neurone présynaptique se livrait à un monologue, face à la membrane post synaptique. Pourtant, avec ces endocannabinoïdes, élaborés par le neurone post synaptique, qui viennent stimuler les récepteurs CB<sub>1</sub> associés aux boutons synaptiques des neurones présynaptiques, on découvre que le neurone post synaptique régule subtilement, par sa production d'endocannabinoïdes, le niveau de la stimulation qu'il subit.

Au niveau d'une synapse glutamatergique hippocampique, la libération de glutamate stimule sur les neurones post synaptiques des récepteurs (du type mGlu 1/5), ce qui déclenche une vague calcique dans leur cytosol. Ces ions Ca<sup>++</sup> activent des enzymes qui libèrent, par hydrolyse de certains lipides membranaires, des endocannabinoïdes. Ces endocannabinoïdes diffusent, de façon rétrograde, vers les boutons synaptiques glutamatergiques ; ils stimulent les récepteurs CB<sub>1</sub> qui leur sont associés et, ainsi, inhibent la libération du glutamate. Il s'agit ainsi d'une microboucle de régulation de la libération de ce médiateur. Diffusant un peu plus largement, à l'entour de cette synapse glutamatergique, ces endocannabinoïdes peuvent inhiber la libération d'autres médiateurs dans des synapses adjacentes. Ainsi, les endocannabinoïdes sont libérés en fonction de l'intensité de la transmission qui s'exerce sur le neurone qui les produit ; ils ont une affinité modérée pour les récepteurs CB<sub>1</sub>, ce qui réduit leur temps d'occupation de ces récepteurs ; ils ne s'attardent pas dans la proximité de ces récepteurs car il existe des systèmes de capture neuronaux et gliaux pour les soustraire au milieu extra cellulaire. Interviennent en outre des systèmes enzymatiques qui les inactive, telle la fatty acid amide hydrolase (FAAH.) qui détache l'éthanolamine de l'acide arachidonique, ou encore la monoacylglycerol lipase (MAGL).qui détache le glycérol du 2-AG. Tout ceci distingue les endocannabinoïdes du THC. Ce dernier s'impose en effet, partout à la fois, intensément, durablement, au point de pouvoir désensibiliser les récepteurs CB<sub>1</sub>. La disparition du THC de la proximité des récepteurs ectomembranaires s'opère lentement, au rythme de sa dissolution dans les lipides membranaires. Il réapparaît ensuite, au très long cours, dans la proximité de ses récepteurs, au rythme lent de sa désorption/libération de son stockage dans les lipides. Le THC ne mime pas les effets des endocannabinoïdes, il les caricature ; il suscite une désensibilisation de leurs récepteurs ; il conduit en outre à une perturbation des fonctions auxquels ils participent. Désensibiliser leurs récepteurs débouche sur les mêmes méfaits que ceux qui résultent de leur *knock out*, par invalidation du gène qui code ces récepteurs, ou encore de l'administration d'un antagoniste de ces récepteurs (comme le rimonabant).

Le processus de maturation cérébrale, qui intervient à l'adolescence, résulte d'un équilibre subtil entre une prolifération des ramifications axonales, avec multiplication des contacts synaptiques (*sprouting*), et un élagage (*pruning*) des synapses non pérennisées par la fonction. Les endocannabinoïdes jouent un rôle important dans ces phénomènes [30]. Le risque de développer une schizophrénie est d'autant plus marqué que la consommation de THC est plus précoce et plus intense [31]. Elle serait également liée à un facteur de vulnérabilité représenté par une mutation du gène codant la catéchol O méthyl transférase (C.O.M.T.), enzyme impliquée dans l'inactivation des catécholamines (dopamine, noradrénaline) [32].

Les transmissions endocannabinoïdériques, qui participent d'une façon très fine à la régulation de différentes neurotransmission, sont, elles aussi, l'objet de régulation. Une étude récente [33] montre que l'administration de THC induit un accroissement de la libération de prégénolone, un stéroïde dont l'administration pourrait réduire la dépendance au cannabis.

### **Le mécanisme addictif du THC**

La dépendance psychique, commun dénominateur à tous les agents toxicomanogènes, a une signature neurobiologique qui correspond à une intensification de la transmission dopaminergique dans la partie *shell* (coque externe) du noyau accumbens (striatum ventral). Un tel effet résulte, selon les drogues, de l'action sur des cibles biologiques différentes. Les cannabinoïdes agonistes des récepteurs du type CB<sub>1</sub> (THC en tête), intensifient cette transmission, par accroissement de la libération de dopamine dans le noyau accumbens [34]. Cette libération résulte d'une intensification de l'activité électrique des neurones dopaminergiques méso-accumbiques (neurones prenant naissance dans l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale, et projetant sur le noyau accumbens du diencéphale) [13]. L'injection intra-accumbique de THC n'affecte pas la concentration extra-cellulaire de dopamine dans cette structure, alors qu'une telle injection dans l'aire du tegmentum ventral suscite une libération de dopamine dans le noyau accumbens. Pourtant les neurones dopaminergiques méso-accumbiques n'expriment pas les récepteurs CB<sub>1</sub>. On les trouve, par contre, associés aux terminaisons de neurones GABAergiques intrinsèques et ou extrinsèques à la structure et de neurones glutamatergiques extrinsèques. Leur stimulation par le THC, supprime les effets inhibiteurs / hyperpolarisants exercés par le GABA (libéré par les neurones intrinsèques, par stimulation de leurs récepteurs GABA<sub>B</sub>) sur les neurones dopaminergiques. L'accroissement simultané de la libération de glutamate par des neurones glutamatergiques extrinsèques (via la stimulation des récepteurs ionophoriques des types NMDA et AMPA), stimule l'activité électrique (*firing rate*) des neurones dopaminergiques mésolimbiques. À cette libération de dopamine est associée la sensation « de plaisir » recherchée par le toxicophile. À l'arrêt de l'administration chronique du THC, comme de celle d'autres drogues utilisées chroniquement, survient une chute de l'activité des neurones dopaminergiques méso-accumbiques [35]. D'étroites



relations existent dans l'addiction aux différentes drogues, qui toutes intensifient la transmission dopaminergique accumbique. La théorie dite de l'escalade, qui incite à passer d'une drogue (dont les effets s'amenuisent par le jeu d'une tolérance), à une autre, réputée plus puissante, est contestée de longue date par ceux qui s'appliquent à banaliser le cannabis en vue de sa légalisation. Pourtant les évidences en cette matière sont multiples et convergentes : qu'il s'agisse des relations cannabis-alcool [36-37], cannabis-nicotine [38], cannabis-cocaïne [39], cannabis-héroïne [40]. Au niveau cellulaire un même système de signalisation, impliquant une kinase « ERK » (pour extracellular signal regulated kinase) apparaît impliqué dans l'action de toutes ces drogues [41].

Tous les héroïnomanes ont connu, préalablement à leur addiction à l'héroïne, celle au tabac, à l'alcool, au cannabis et à des nooanaleptiques (ecstasy/cocaïne/ amphétamines). Pire encore que l'escalade, dans laquelle le toxicomane renonce à une drogue pour s'adonner à une autre qu'il trouve plus puissante ; on observe beaucoup plus souvent des polytoxicomanies ; le sujet ajoute aux drogues qu'il consomme, et dont l'effet s'est amoindri, de nouvelles drogues.

Si tous les cannabiphiles ne passent pas de l'us à l'abus, on doit remarquer que les « usagers réguliers » (fumant un joint au moins une fois tous les trois jours), sont très nombreux en France (1 600 000) en dépit du caractère illégal du cannabis et des rigueurs (théoriques) de la justice auxquelles ils s'exposent. Ce seul chiffre traduit une très forte appétence, un très fort pouvoir d'accrochage pour cette drogue. Parmi ces usagers réguliers se recrutent 600 000 usagers quotidiens ou multi quotidiens, du fait de la tolérance qui s'est installée au fil des usages aux effets recherchés. Il s'agit alors de l'abus caractérisé. C'est dans ce vivier que se recrutent ceux qui vont s'adresser à d'autres drogues « encore plus fortes ».

## CONCLUSION

Le caractère ubiquiste des récepteurs CB<sub>1</sub> dans le cerveau, les conditions subtiles de la libération de leurs ligands endogènes (les endocannabinoïdes) et de leur inactivation (capture cellulaire, hydrolyse enzymatique) la multiplicité et l'importance des fonctions qu'ils modulent, sont autant de raisons de mettre ces récepteurs à l'abri du THC. Ce dernier, en effet, loin d'épauler ou de mimer leurs fonctions, les caricature, s'imposant partout à la fois, intensément, durablement, induisant au long cours leur désensibilisation et annihilant la subtilité de leurs fonctions. La nocivité du cannabis, perçue de longue date, est ainsi désormais largement expliquée. L'interdiction de son usage empêche une majorité de jeunes (l'ayant ou non expérimenté) de s'y adonner fréquemment. La transgression de cet interdit constitue chez d'autres un attrait pour cette drogue illicite. Sa légalisation amènerait un certain nombre de ces premiers à consommer ce cannabis, tandis qu'elle inciterait ces seconds, à effectuer cette transgression en recourant à des drogues des échelons supérieurs de l'échelle des toxicomanies (cocaïne, amphétamine, buprénorphine, héroïne...) [42]. Ces

conséquences, très prévisibles, incitent à situer l'interdiction à un niveau plus bas que le cannabis. Aussi, devrait-on : faire respecter l'interdiction de l'usage du tabac et de l'alcool chez les mineurs ; se mobiliser intensément pour prévenir le recrutement de nouveaux tabagiques, comme préalable à l'éradication de cette drogue (que se sont fixés entre autres la Finlande et la Grande-Bretagne). L'ensemble des données neurobiologiques, toxicologiques, épidémiologiques qui se sont accumulées depuis que la loi de 1970 a interdit l'usage du cannabis, a consacré la clairvoyance du législateur et confirmé la sagesse de ses décisions d'alors.

## RÉFÉRENCES

- [1] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an inactive constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-7.
- [2] Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. — Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258:1946-49.
- [3] Matsuda LA., Lolait SJ, Brownstein MJ., Young AC., Bonner T. — Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346:561-4.
- [4] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61-5.
- [5] Smith-Kieland A, Skuterud B, Morland J. Urinary excretion of 11-NOR-9-carboxy —  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol.* 1990;23:323-32.
- [6] Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1990;87:1986-92.
- [7] Gifford AN, Bruneau M, Gatley SJ, Volkow ND. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from hippocampal and cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol.* 2000;13:645-50.
- [8] Witkin JM, Tzavara ET, Nomikos GG. A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol.* 2005;16:315-31.
- [9] Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. Endocannabinoid system and mood disorders : priming a target for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2013;138:18-37.
- [10] Valverde O, Torrens M. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. *Neuroscience.* 2012;23:193-206.
- [11] Dar MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res.* 2000;864:186-94.
- [12] D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2505-16.
- [13] Wu X, French ED. Effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurones, an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology.* 2000;39:391-8.
- [14] Moreau JJ. Du haschisch et de l'aliénation mentale. 1845 : Ed. Masson.

- [15] Puighermanal E, Busquets-garcia A, Maldonado R, Ozaita A. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:3254-63.
- [16] Morena M, Campolongo P. The endocannabinoid system : An emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol of learning and memory.* 2014;112:30-43.
- [17] Smith PB, Compton DR, Welch SP, Razdan RK, Mechoulam R, Martin BR. The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:219-27.
- [18] Romero-Zerbo SY, Bermúdez-Silva FJ. Cannabinoids, eating behaviour, and energy homeostasis. *Drug Test Anal.* 2014;6:52-8.
- [19] Barna I, Zelena D. The biochemical complexity of the endocannabinoid system with some remarks on stress and related disorders : a minireview. *Endocrinol Regul.* 2012;46:107-24.
- [20] Häring M, Guggenhuber S, Lutz B. Neuronal populations mediating the effects of endocannabinoids on stress and emotionality. *Neuroscience.* 2012;204:145-58.
- [21] Lee TT, Gorzalka BB. Timing is everything : evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity across developmental period. *Neuroscience.* 2012;204:17-30.
- [22] Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiol.* 2010;92:370-85.
- [23] Gaffury AL, Ladarre D, Lenkei Z. Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development. *Pharmacology.* 2012;90:19-39.
- [24] Naudon L, Piscitelli F, Giros B, Di Marzo V, Daugé V. Possible involvement of endocannabinoids in the increase of morphine consumption in maternally deprived rats. *Neuropharmacology.* 2013;65:193-9.
- [25] Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Adolescent exposure to cannabinoids induces long lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry.* 2004;56:86-94.
- [26] Shubina LV, Kichigina VF. Endogenous cannabinoid system in the brain: role in regulation of seizure activity. *Usp Fiziol Nauk.* 2012;43:21-37.
- [27] Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *European J Pharmacol.* 2014;722:134-46.
- [28] Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 1994;372:6507:686-91.
- [29] Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res.* 2006; 45:405-446.
- [30] Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:283-306.
- [31] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis in adolescence and risk for adult psychosis : longitudinal prospective study. *Brit Med J.* 2002;32:1212-3.
- [32] Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catecholamine-O-methyl transferase gene : longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* 2005; 57:1117-27.

- [33] Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L, Chatelain E, et al. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. *Science*. 2014;343:94-8.
- [34] Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. Delta 9 tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1990;102:156-62.
- [35] Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:10269-73.
- [36] Hungund BL, Szakali I, Adam A, Basavarajapa BS, Vadasz C. Cannabinoid CB1 receptor knock out mice exhibit markedly reduced alcohol consumption and lack alcohol — induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem*. 2003;84:698-704.
- [37] Pava MJ, Woodward JJ. A review of the interactions between alcohol dependence and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol*. 2012;46:185-204.
- [38] Forget B, Hamon M, Thiébot MH. Cannabinoid CB1 receptors are involved in the motivational effects of nicotine in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005;181:722-34.
- [39] Centonze D, Rossi S, De Chiara S, Prosperetti C, Battista N, Bernardi G, et al. Chronic cocaine sensitizes striatal GABAergic synapses to the stimulation of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Neurosci*. 2004;25:1631-40.
- [40] Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JL, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoid and reduced addictive effects of opiates in CB1 knock out mice. *Science*. 1999; 283:401-4.
- [41] Zhai H, Li Y, Wang X, Lu Lin. Drug-induced alterations in the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signalling pathway : Implications for reinforcement and reinstatement. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28:157-72.
- [42] Costentin J. Pourquoi il ne faut pas dépénaliser l'usage du cannabis 2012:Paris, Odile Jacob.

## DISCUSSION

### M. Jean-Louis MONTASTRUC

*Comment qualifier ces substances en neurophysiologie ? Neuromédiateurs ou neuromodulateurs ou autres ?*

Les endocannabinoïdes se présentent comme des neuromodulateurs et non pas des neuromédiateurs. Ils ne sont ni préformés, ni stockés dans des vésicules et ne sont pas libérés par la dépolarisation de la membrane de boutons synaptiques. Ils sont fabriqués « à la demande », c'est-à-dire en fonction de l'intensité de la transmission opérée par tel ou tel neuromédiateur. Après avoir traversé la synapse dans le sens opposé à celui du neuromédiateur, ils viennent stimuler sur la membrane du bouton synaptique qui a libéré le neuromédiateur, des récepteurs CB1, ce qui a pour effet de tempérer, voire d'inhiber la libération de ce neuromédiateur (ici la dopamine, là le glutamate, ailleurs encore le GABA ou l'acétylcholine, etc.). Ils participent donc à des micro-boucles de régulation de la libération des neuromédiateurs. Ce sont des éléments importants de la subtilité des régulations, des modulations, de ces activités neuronales. Le THC, loin de mimer la subtilité de leurs actions, les caricature. Il s'impose partout à la fois, intensément,

durablement, au point de pouvoir désensibiliser les récepteurs CBI et ainsi de priver le cerveau de ce dispositif important d'autorégulation. Le THC agit tel « l'éléphant dans le magasin de porcelaine ».

*L'association THC + cannabidiol (Sativex®) a reçu une indication comme antispastique ? Quel est le mécanisme de cet effet ? Quelle est l'intensité de l'effet antispastique par rapport aux médicaments déjà sur le marché ?*

Cette autorisation de mise sur le marché contrevient aux principes majeurs de la pharmacologie moderne ; elle est marquée essentiellement du sceau de l'idéologie.

Les récepteurs CBI sont ubiquistes ; ils sont les plus nombreux de tous les récepteurs couplés aux protéines G cérébraux. Leur stimulation suscite une multitude d'effets, dont des effets anti-spastiques (sur la musculature striée). Le Sativex®, développe donc l'effet sollicité, à un niveau inférieur à celui des vrais médicaments aux effets plus spécifiques, dont on dispose pour ce faire (para chloro phényl GABA / Baclofène®, tétrazépam / Myolastan®), noyé dans la multitude des autres effets non sollicités. Cela suffirait déjà à l'invalider comme médicament.

Un autre élément, majeur, qui qualifie un médicament est son rapport bénéfices / risques. En l'occurrence les bénéfices sont modestes tandis que les risques sont multiples et certains d'entre eux sont graves (ivresse, pharmacodépendance, perturbations cognitives, induction au long cours

S'agissant de patients victimes d'une sclérose en plaques, puisque c'est à eux que cette association s'adresse, outre l'interdiction de conduire des véhicules à moteur sous l'empire de cette drogue, ce que certains peuvent encore faire ; les perturbations cognitives, alors que certains sollicitent davantage leur intellect, pour compenser leurs défaillances physiques ; la survenue de troubles anxieux et dépressifs dans une pathologie où ces troubles sont plus fréquemment présents ; des troubles de l'équilibre et de la coordination qui sont chez ces patients déjà le fait du syndrome cérébelleux ; l'accroissement de l'appétit chez des personnes à mobilité réduite, avec pour corollaire une prise de poids, perturbant davantage leur mobilisation et compliquant les interventions des assistants de vie, sont autant d'objections que l'on peut opposer à l'indication alléguée. Enfin, l'association au THC, dont les méfaits sont redoutés, du cannabidiol (issu du même chanvre indien), dont on ignore le mécanisme d'action, au principe que quelques rares publications suggèrent une réduction de certains méfaits du THC, correspond à une démarche surprenante pour la pharmacologie (sorte de « bidouillage » insolite), d'autant que la proportion relative de ces principes actifs relève largement de l'approximation.

On vient de retirer du marché le tétrazépam, qui était beaucoup plus actif comme anti spastique, mais qui a révélé, au cours des 45 années de son utilisation, des accidents et incidents, qui ont amoindri son rapport bénéfices / risques, au point de le condamner à disparaître. Et c'est dans ce contexte vertueux que le Sativex® est autorisé.

Quant aux déclarations très laudatives de quelques utilisateurs de ce médicament, largement médiatisées pour forcer la main des évaluateurs, elles ne doivent pas faire oublier que leur appréciation est vraisemblablement polluée par les propriétés toxicomanogènes du THC, auquel ils sont devenus dépendants.

