



**COROMA**

Collège Romand de Médecine de l'Addiction

[www.romandieaddiction.ch](http://www.romandieaddiction.ch)



## THEME DU JOURNAL : LE CANNABIS

Dans le but de contribuer à une meilleure information dans le domaine de la médecine de l'addiction, nous avons abordé le thème du cannabis dans ce numéro.

Les principales implications cliniques à retenir sont (d'après A.Johns):

- Parmi ceux qui prennent du cannabis, 1/10 sont à risque de dépendance
- Une proportion non négligeable d'utilisateurs rapportent des effets secondaires de courte durée (anxiété, attaques de panique, fatigue, manque de motivation, paranoïa et dépression).
- La consommation importante peut conduire à une aggravation des symptômes psychotiques et à des rechutes chez des patients souffrant de schizophrénie.

**Le thème de la publication... (par F.Chevalley)**

Le Cannabis est la substance psycho-active illégale la plus largement consommée dans beaucoup de pays développés. Ses effets psychologiques et sur la santé ne sont pas bien connus et demeurent l'objet de nombreux débats, avec des opinions sur les risques liés à son usage et la sévérité de ces risques biaisés par les questions que l'on se pose sur sa légalisation ou non. L'impact de ces opinions biaisées est en premier lieu l'absence d'informations consensuelles fournies par la profession médicale sur les risques pour la santé fournis aux usagers ou potentiels usagers du cannabis. Les évidences concernant les effets du cannabis sont parfois contradictoires et le résumé ci-dessous porte sur les effets probables sur la santé et psychologiques du cannabis en cas d'usage aigu et chronique, ce qui ne doit pas empêcher le praticien d'aviser ses patients des effets néfastes les plus probables de l'usage du cannabis.

Le débat actuel se situe au niveau de la justification de maintenir le cannabis dans la catégorie des substances illégales et les effets thérapeutiques possibles des cannabinoïdes.

On relève encore peu d'études épidémiologiques sur l'usage du cannabis à long terme ainsi que des désaccords sur l'interprétation des quelques résultats issus des études épidémiologiques ou de laboratoire.

**Historique**

Le chanvre ou Cannabis sativa est utilisé depuis 12000 ans comme source de fibres pour les vêtements et les cordages. La plus ancienne utilisation de la plante pour ses vertus médicinales remonte au 28<sup>th</sup> siècle AC en Chine. En Europe de l'ouest le cannabis a été un ingrédient médicinal important utilisé dans un grand nombre de maladies jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle puis est devenu illégal dans les décades suivantes lors de la vague de prohibition. Sa notoriété en tant que drogue illégale est apparue dans les années 60 d'abord chez les artistes puis s'est étendue aux étudiants avec son apothéose dans les années 70 avec les mouvements hippies. L'approvisionnement en cannabis initialement effectué par quelques petits importateurs également consommateurs est progressivement passé aux mains du secteur criminel avec l'accroissement du nombre de consommateur et l'intérêt financier croissant de ce marché.

**La plante et les substances**

Les préparations de cannabis sont issues d'une plante nommée Cannabis sativa ou chanvre. La plante de cannabis contient plus de 60 cannabinoïdes différents. Le principal composé psychoactif est le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Le cannabinoïde (CBN) a environ un dixième de la force du THC. Le THC est trouvé dans la plante sous forme d'acide THC, qui n'a pas d'effet comme tel, mais est transformé en THC lorsqu'il est brûlé. La concentration en THC est élevée dans la fleur et respectivement de moins en moins importante dans les feuilles au fur et à mesure que l'on descend vers les racines où sa concentration est faible; La marijuana (1-15% de THC) est préparée à partir de fleurs et de feuilles séchées. Le Hashish (2-30% de THC) est composé de résine de cannabis séchée extraite des fleurs et des feuilles les plus hautes sur la tige et de fleurs compressées; l'huile de hashish résultant de la solubilisation de résine pure dans de l'alcool peut contenir entre 15 et 50% de THC. Les variétés Sinsemilla et Netherwood du cannabis peuvent contenir plus de 20% de THC.

Le cannabis est généralement consommé sous forme de joint de la taille d'une cigarette ou à l'aide d'une pipe à eau. Du tabac peut-être ajouté pour faciliter la combustion. Le cannabis est fumé de la façon suivante d'amples bouffées sont inhalées et maintenues par une inhalation prolongée dans les poumons de manière à augmenter l'absorption du THC par les poumons. C'est le moyen le plus facile pour obtenir les effets psychoactifs recherchés. C'est pourquoi il est plus souvent inhalé que mâché. Un joint type est constitué de 0.5g à 1g de cannabis. La dose efficace se situe entre 2 et 22mg fumé et entre 20 et 90mg pris oralement. Le THC délivré peut varier de 20 à 70%, mais dans les conditions normales de fumée environ 20% du joint est consommé, le reste est pyrolysé. La biodisponibilité du THC varie de 5 à 24%. Quand le THC entre dans le sang, il est rapidement absorbé par le tissu adipeux (demi-vie 30mn). Il retourne ensuite graduellement dans la circulation sanguine, est métabolisé puis éliminé dans les urines et les selles (demi-vie: quelques jours). L'usage répété de cannabis conduit au stockage de THC dans le tissu adipeux et le foie mais pas dans le cerveau c'est pourquoi les métabolites du THC peuvent être retrouvés dans les urines plusieurs semaines après la consommation. 2 à 3 mg de THC disponible produiraient l'effet de "high" au consommateur occasionnel, mais pour un consommateur régulier il faudrait 5 joints ou plus par jour. Les effets aigus apparaissent dans

les quelques minutes qui suivent l'inhalation de la fumée. La concentration plasmatique est maximale dans les 7 à 10 minutes mais l'effet maximum est ressenti 20 à 30 minutes après l'absorption de la fumée. Les effets persistent 2 à 3 heures environ. Consommé oralement (càke ou infusion) les effets se font sentir de 30 minutes à 2 heures après l'ingestion, et peuvent durer de 5 à 12 heures.

### **Les récepteurs endocannabinoïdes, cibles pour l'action des cannabinoïdes endogènes et exogènes**

Les composés cannabinoïdes agissent sur des récepteurs spécifiques qui ont été identifiés (CB). Les récepteurs CB sont stimulés par deux endocannabinoïdes connus ou ligands endogènes qui sont de nature lipidique: l'anadamide, qui est moins puissant et de plus courte durée d'action que le THC et le 2-AG ou 2-arachidonyleglycerol. Ces deux endocannabinoïdes sont produits par des cellules nerveuses et non-nerveuses.

On connaît actuellement deux sous-types de récepteurs CB: CB1 et CB2.

Les récepteurs CB1 sont largement distribués dans tout le corps mais principalement dans le système nerveux. On en trouve dans le cerveau, la moelle épinière et les neurones sensoriels périphériques. Ils sont abondants dans des régions du cerveau impliquées dans les processus cognitifs d'apprentissage, de la mémoire et de la récompense (hippocampus, amygdala, cortex frontal), dans les régions impliquées dans la perception de la douleur (amygdala, thalamus, colliculus supérieur, matière grise periaqueducule et medulla rostrale ventromédiane, la corne dorsale de la moelle épinière et certains neurones sensoriels à substance P) et les régions impliquées pour l'activité et la coordination motrice (ganglion de la base et cortex). La stimulation de ces récepteurs pourrait rendre compte de certains effets thérapeutiques des cannabinoïdes.

Parmi ces effets thérapeutiques, on relève des effets analgésiques, en particulier dans les cas de douleurs neuropathiques comme l'allodynie et l'hyperalgésie et des douleurs périphériques. La stimulation des récepteurs CB1 pourrait également avoir un effet neuroprotecteur en limitant à la fois l'excitotoxicité et la mort neuronale dans le cas d'ischémie cérébrale ainsi que par leur effet anti-inflammatoire et hypothermique. Par leur distribution dans les régions impliquées dans les mouvements, la stimulation des récepteurs CB1 améliorent les dyskinésies en diminuant la spasticité, les tics dans le syndrome de Tourette et les comportements obsessionnel-compulsifs mais ceci s'accompagne d'effets secondaires comme de la fatigue, des vertiges et de l'euphorie.

Ce sont également ces récepteurs CB1 qui seraient à l'origine de la dysphorie, de l'amnésie et de la précipitation des épisodes psychotiques rencontrées lors d'usage du cannabis.

Les récepteurs de type CB2 sont abondants au niveau des cellules du système immunitaire (lymphocytes B macrophages), ils pourraient contribuer aux effets immunosuppresseurs potentiels et anti-inflammatoires relatifs aux cannabinoïdes.

L'utilisation d'agonistes et surtout d'antagonistes spécifiques des récepteurs cannabinoïdes nous permettra certainement de mieux comprendre le rôle des cannabinoïdes dans l'organisme en fonctionnement normal.

Actuellement, il a été montré que l'indométhacine faisaient disparaître les effets de distorsion de la notion de temps chez les consommateurs de marijuana et diminuait le "high" subjectif ainsi que l'accélération du rythme cardiaque.

Des dérivés synthétiques du THC comme le dronabinol sont actuellement à l'examen au niveau thérapeutique. Notons que le dronabinol a été approuvé comme médication pour lutter contre l'anorexie liée au SIDA. Le THC pur commercialisé sous le nom de Marinol est utilisé dans le cas de glaucome, nausées et pour accroître l'appétit.

Le développement d'aérosols pour le THC ou sa forme soluble dans l'eau est en cours, ces aérosols ont été testés avec succès chez l'animal en ce qui concerne leurs effets analgésiques.

### **Type d'usage**

De nombreux adolescents et jeunes adultes ont essayé le cannabis. En Suisse, 27% des sujets entre 15 et 74 ans (sur 16000 personnes; ISPA, novembre 2000) ont fumé au moins une fois un joint dans leur vie; 25% des jeunes entre 15 et 24 ans consomment occasionnellement et 10% des personnes entre 25 et 44 ans. La plupart du temps son usage est intermittent ou limité à une période de la vie des sujets: la plupart des usagers ont arrêté leur consommation vers 25 à 30 ans et la consommation quotidienne se maintient rarement au de là d'une année en Europe. Aux USA et en Australie, 10% des

usagers de cannabis deviennent des usagers quotidiens et 20 à 30% deviennent des consommateurs hebdomadaires. En Suisse, 6.5% des adolescents de 15-19 ans et 5 % des 20-24 ans consomment du cannabis chaque jour et 5% des adolescents de 15-19 ans et 6 % des 20-24 ans consomment du cannabis chaque semaine, c'est à dire de manière problématique.

On considère comme gros consommateur un sujet qui utilise du cannabis quotidiennement ou presque ( à cause de la teneur variable en THC du cannabis). Ce type de gros consommateur s'expose à de plus grands risques si cette consommation s'étale sur plusieurs années tant pour sa santé physique que psychique.

Le profil type du gros consommateur est: homme, niveau de formation inférieur, consommateur d'alcool et de tabac régulier et consommant également des substances comme amphétamines, sédatifs, opiacés, hallucinogènes et psycho-stimulants.

Il est intéressant de noter qu'en Suisse, pour les aînés (45 ans et plus) fumer du cannabis est un acte de rébellion dans 53% des cas, ce chiffre tombe à 38% chez les 15-24 ans qui considèrent le cannabis comme un remède à 46%. Pour les jeunes et jeunes adultes qui consomment actuellement du cannabis 65% le considèrent comme un remède, un moyen de lutter contre le stress de la vie quotidienne et 25% comme un acte de rébellion.

Le type d'usage récréatif, abusif ou dépendance peut-être déterminé en utilisant la Classification Internationale des Troubles Mentaux (CIM-10, OMS) ou le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV). Ainsi, la consommation nocive pour la santé (abus) est définie par la CIM-10 comme une consommation continue pendant au moins un mois ou répétée pendant les douze derniers mois avec des preuves manifestes que l'utilisation de la substance a entraîné ou contribué à des troubles psychologiques ou physiques, la nature des manifestations nocives liées à l'abus doit être identifiée et que les troubles identifiés ne soient pas attribuables à un autre trouble mental. Le syndrome de dépendance est défini comme suit: présence pendant un mois ou ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois d'au moins trois critères parmi les suivants: désir puissant ou compulsif de consommer la substance, altération de la capacité à contrôler la consommation (arrêt, dose, durée), survenue d'un syndrome de sevrage physiologique en cas de réduction ou d'arrêt de la consommation de la substance, tolérance aux effets de la substance, préoccupation principalement orientée vers la consommation de la substance et enfin poursuite de la consommation de la substance malgré les effets nocifs observés.

### **Effets aigus du cannabis**

Le cannabis produit une euphorie et de la relaxation, une altération des perceptions, une distorsion de la notion du temps, une intensification des expériences sensorielles ordinaires ( odeurs, nourriture, images, films, musique..), l'appétit peut-être également augmenté et le sommeil perturbé. Consommé en groupe, il peut provoquer des rires contagieux et un langage accru (logorrhée). La mémoire à court-terme et l'attention, les aptitudes motrices, le temps de réaction et les performances dans les tâches complexes sont diminués lorsqu'une personne est intoxiquée.

Les effets désagréables les plus courants sont: l'anxiété et les attaques de panique. Si un sujet est anxieux ou a eu des attaques de panique, l'évitement ou l'arrêt du cannabis est préconisé. Des utilisateurs assez réguliers de cannabis peuvent également décrire ces effets, mais en général cela se produit lors d'une consommation plus forte en THC que celle qu'ils font habituellement. En cas d'intoxication aigue, certains utilisateurs peuvent présenter des symptômes de type psychotique comme de la méfiance ou un mode de pensée persécutoire, des hallucinations sans trouble de l'orientation, des illusions auditives visuelles ou tactiles, une dépersonnalisation et une déréalisation.

#### *Effets cardiovasculaires*

Fumer du cannabis ou ingérer du THC produit un accroissement du rythme cardiaque de 20 à 50% dans les quelques minutes voir 15 à 60 minutes, cet effet peut se prolonger au delà de trois heures. La pression sanguine est augmentée quand la personne est assise et décline lorsque la personne est debout. Ces effets ont une implication clinique négligeable chez des sujets sains à cause du phénomène de tolérance qui se développe. Néanmoins, il est important de noter que les effets cardiovasculaires du cannabis et de la cocaïne sont supra-additifs en intensité et en durée.

#### *Overdoses*

Les intoxications aiguës au cannabis sont rares. Il n'y a pas de cas publié de mort par empoisonnement au cannabis au monde et la dose nécessaire pour obtenir une mortalité de 50% des cas chez les rats avec le THC est extrêmement élevée par rapport aux autres drogues communément consommées.

### *Effets psychomoteurs*

Le cannabis produit des déficits dose-dépendants sur les fonctions cognitives et comportements qui peuvent potentiellement empêcher la conduite d'un véhicule à moteur ou l'usage d'une machine. Ces déficits sont plus marqués et persistent d'avantage en ce qui concerne des tâches difficiles dépendantes d'une attention soutenue comme des tâches complexes de résolution de problèmes. La conséquence la plus grave de l'usage de cannabis aigu est l'accident de la route en cas d'intoxication du conducteur ou de travail pour ceux qui manipulent des machines.

L'effet de doses récréationnelles sur les performances de conduite réalisées en simulateur révèlent un impact du cannabis à dose récréationnelles comparable aux effets de l'alcool en concentration sanguine de 0.07 à 0.1%. Dans des conditions plus naturelles de test sur les routes on constate de plus modestes effets certainement dus au fait que les sujets se concentrent d'avantage sachant qu'ils sont sous produit et prennent moins de risque que des usagers d'alcool.

Les résultats issus des études épidémiologiques sur les accidents de la route sont équivoques car la plus part des automobilistes qui ont des cannabinoïdes dans leur sang ont également de hautes concentration d'alcool. D'après deux études, réalisées sur un nombre raisonnable de sujets, il n'y a pas d'évidence claire que la consommation de cannabis seule conduise à plus d'accident. Par contre, les effets de l'alcool et du cannabis sont supra-additifs tant au niveau des déficits psychomoteurs que dans les performances de conduite, testés en laboratoire. Le cannabis aurait pour principal effet d'amplifier les effets de l'alcool sur la conduite car les deux substances sont souvent consommées ensemble.

### **Effets de l'usage chronique de cannabis**

#### *Effets cellulaires et le système immunitaire*

La fumée du cannabis pourrait être carcinogène et est mutagène in vitro et in vivo. Les cannabinoïdes affectent négativement l'immunité humorale et cellulaire chez les rongeurs, diminuant la résistance aux infections et des substances non-cannabinoïdes dans le cannabis fumé diminueraient l'action des macrophages alvéolaires. La relevance de ces effets chez l'homme en situation naturelle est incertaine car les expériences conduites chez l'animal ont été réalisées avec de fortes doses de THC et l'on sait que chez l'homme une tolérance aux effets sur le système immunitaire peut se développer.

Peu d'études ont été faites chez l'homme, mais une d'entre elles montre que chez des patients HIV positif l'usage du cannabis n'augmente pas le risque de propagation du virus jusqu'à déclarer le SIDA.

#### *Effet sur le système respiratoire*

Plusieurs études mettent en évidence qu'une consommation prolongée de cannabis fumé augmente les symptômes bronchiques. La fumée chronique de cannabis à haute dose est associée à des symptômes accrus de bronchite chronique, avec toux. Le fonctionnement pulmonaire est moins bon et il existe plus d'anomalie dans les voies aériennes supérieures chez le fumeur de marijuana que chez le non-fumeur. Indépendamment du THC, comme le fumeur de cannabis inhale profondément et maintient longtemps la fumée dans ses poumons, cela se traduit par une absorption de trois à cinq fois plus de monoxyde de carbone qu'avec le tabac. De plus, il semble y avoir un effet additif du tabac et de la marijuana sur les anomalies histo-pathologiques observées sur du tissu pulmonaire.

Un éventuel rôle du cannabis fumé dans l'induction des cancers du poumon et aréo-digestifs est à confirmer.

#### *Effets sur le système reproducteur*

Chez l'animal de hautes doses de THC abaissent la sécrétion de testostérone, diminuent la production de sperme, la motilité et la viabilité des spermatozoïdes et perturbent le cycle ovulatoire. Ceci reste à démontrer chez l'homme car les premiers résultats sont contradictoires pour le cannabis fumé.

L'administration de cannabis durant la gestation résulte en une diminution du poids à la naissance chez l'animal. Encore une fois les études chez l'homme sont délicates car, à cause du caractère illicite du cannabis, les déclarations de consommation de cannabis par les accouchées sont rares et lorsqu'elles le sont ces femmes sont très souvent consommatrices d'alcool ou d'autres drogues donc il est difficile de déterminer la part des substances ayant contribué à la diminution du poids de l'enfant à la naissance. De plus, des facteurs comme le niveau social ou éducationnel ainsi que les habitudes nutritionnelles peuvent avoir une influence sur les résultats. Il n'y a aucune évidence pour mais au contraire quelques études contre l'idée que le cannabis pourrait avoir une influence sur le déroulement de la naissance.

#### *Effets sur le développement*

Plusieurs études relèvent que des enfants exposés au cannabis in utero présentent des caractéristiques développementales et comportementales les premiers mois après la naissance, en particulier au

niveau moteur. Il a également été montré que des enfants exposés au cannabis in utero présentaient entre 4 et 9 ans des déficits au niveau cognitif comme des difficultés à maintenir leur attention de façon soutenue, des problèmes de mémoire ainsi que des problèmes de résolution de tâches complexes. On ne peut soutenir que ces données aient une signification clinique. Les effets de l'exposition au tabac pendant la gestation ont un impact sur les mêmes fonctions cognitives et de façon plus marquées. Trois études ont montré un risque accru de leucémie non lymphoblastique, de rhabdomyosarcome et d'astrocytome chez des enfants dont les mères avaient consommé du cannabis pendant la gestation. Néanmoins, comme ces études n'étaient pas protocolées pour mettre en évidence ce lien, ceci reste encore à démontrer.

### *Effets durant l'adolescence*

Il existe d'après les études transversales un lien entre l'usage important de cannabis dans l'adolescence et le risque d'arrêt des études précoce et une tendance à l'instabilité dans le travail chez le jeune adulte. Ce lien est minimisé par les études longitudinales lorsque l'on tient compte des performances de l'adolescent avant la consommation ainsi que des performances comparatives des pairs.

Il existe des évidences relevant les effets néfastes de l'usage important de cannabis sur la famille, la formation, la santé mentale et l'implication dans des méfaits liés à la drogue. De nouveau ces évidences sont issues d'études transversales et sont minimisées lors de l'observation longitudinale et si l'on tient compte des caractéristiques pré-existantes des individus avant la consommation importante de cannabis!

Un grand débat existe tout du moins aux Etats-Unis quant au fait que l'usage du cannabis soit à l'origine de la consommation ultérieure de drogue dure comme les stimulants ou les opiacés. Ce lien est controversé. Les arguments opposés aux études indiquant ce lien sont que les consommateurs de cannabis sont recrutés parmi des adolescents anti-conventionnels qui ont une propension à utiliser des drogues illicites et qu'une fois dans le milieu des drogues illicites et au contact avec d'autres adolescents utilisant des drogues plus dures, ils sont alors plus facilement dirigés vers l'usage de drogues dures.

### *Dépendance et accoutumance*

La consommation de cannabis peut provoquer une dépendance psychique. On estime qu'elle survient chez environ la moitié des grands consommateurs (OMS 1997). Une étude allemande a montré que pour une personne interrogée sur cinq, la consommation de cannabis était souvent ou très souvent plus importante que ce dont elle avait initialement l'intention.

La tendance à la dépendance physique est très faible. Elle a été confirmée en expérimentation animale par l'apparition de symptômes de sevrage, après administration d'un antidote (l'antagoniste du récepteur SR 141716A) suite à l'administration chronique de THC. Après interruption brusque de la drogue, les symptômes végétatifs de sevrage observés chez l'être humain après consommation quotidienne et importante, ont été des nausées, des sueurs, des tremblements, des insomnies et une baisse de l'appétit. Ces symptômes disparaissent après réadministration de cannabis, ce qui vient confirmer l'existence d'une dépendance.

L'accoutumance résulte de modifications pharmacodynamiques réversible. L'administration chronique de THC produit une diminution des sites de liaison aux récepteurs, qui semble être réversible.

L'accoutumance constatée en expérimentation animale à l'égard des effets fonctionnels et psychiques du THC a également été démontrée chez l'être humain, mais sans entraîner d'augmentation des doses. Une accoutumance évidente a été démontrée pour les modifications de l'humeur, l'augmentation de la fréquence cardiaque ou la baisse du contrôle des performances psychomotrices. Les conditions d'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance, soit de hautes doses de THC pendant longtemps, ne sont pas remplies avec les doses de cannabis couramment utilisées à des fins récréatives, raison pour laquelle ces propriétés du cannabis ne représentent pas un problème majeur.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les caractéristiques de cette dépendance comme type particulier, dit du cannabis (F12.2). Pour rappel, voir définition de la dépendance ci-avant dans le paragraphe "type d'usage"

Aux USA, le cannabis est la drogue illégale la plus répandue et consommée, sur l'ensemble des personnes ayant consommé du cannabis, seulement 10% deviendront dépendants. Ce risque est de 15% pour l'alcool, 32% pour la nicotine et 23% pour les opiacés.

### *Effets cognitifs.*

L'usage chronique de cannabis en grande quantité ne provoque pas les déficits importants et handicapants au niveau de la mémoire, de l'attention et des autres fonctions cognitives comme de résolution de problèmes que provoque l'alcoolisme chronique. Les études électrophysiologiques et neuropsychologiques montrent que les déficits cognitifs sont subtils dans le domaine de la mémoire, l'attention et

l'organisation ainsi que l'intégration d'informations complexes. Plus longtemps le cannabis a été consommé, plus les déficits sont prononcés. Néanmoins, il est difficile à dire si ces déficits ont un impact sur la vie quotidienne car ils sont subtils et l'on ne sait pas s'ils se maintiennent après une longue période d'abstinence. Les premières études relevant de gros déficits cognitifs n'ont pas été répliquées par les études contrôlées récentes.

Chez l'animal, l'administration chronique de cannabinoïdes peut affecter le fonctionnement du système des cannabinoïdes endogènes dont on suspecte un rôle dans la mémoire, les émotions et le fonctionnement cognitif.

### *Psychoses*

Des doses élevées de THC produisent de la confusion, une amnésie, des illusions, des hallucinations, de l'anxiété et de l'agitation. De telles réactions sont rares et apparaissent parfois après usage important de cannabis; dans la plupart des cas ces effets disparaissent rapidement après arrêt du cannabis. Il y a une association entre consommation de cannabis et la schizophrénie. Une étude prospective importante portant sur plus de 50000 personnes montre qu'il existe un lien dose-dépendant entre la fréquence de la consommation de cannabis à l'âge de 18 ans et le risque de développer une schizophrénie dans les 15 ans qui suivent. Une explication possible est que l'usage du cannabis exacerbe les symptômes de la schizophrénie. Il existe une évidence prospective qu'un usage continu de cannabis prédit plus de symptômes chez les sujets souffrant de schizophrénie. L'usage chronique de cannabis semble précipiter l'apparition de la schizophrénie chez des sujets présentant une vulnérabilité à cette maladie particulièrement chez les personnes qui ont une faible tolérance au stress ou chez ceux qui ne réagissent pas au traitement antipsychotique.

### *Mortalité précoce*

Deux études épidémiologiques prospectives ont porté sur la mortalité chez les consommateurs de cannabis.

Chez les hommes, il semble que ceux qui ont fumé 50 fois ou plus de cannabis à l'âge de 18 ans ont un risque accru de mortalité précoce. Les morts accidentelles et violentes représentent le facteur le plus important de ce risque accru. Néanmoins après traitement statistique des données avec ajustement en fonction de l'usage d'alcool ou d'autres drogues, cette association entre mortalité précoce et usage de cannabis disparaît. L'autre étude portant sur des sujets de 15 à 49 ans montre qu'un usage régulier de cannabis a un degré d'association faible avec la mortalité précoce. Il existe toutefois peu de recul pour statuer sur l'impact du cannabis sur la mortalité précoce.

### **Effets possibles de l'augmentation du contenu en THC dans le cannabis**

Le contenu moyen en THC a augmenté depuis les 10 dernières années mais de combien cela est peu clair. Cette situation reflète probablement la combinaison de deux facteurs l'un lié à l'augmentation de la demande concernant des produits de cannabis plus puissant de la part des usagers réguliers et l'amélioration des méthodes pour enrichir le contenu en THC du produit. L'influence de cette teneur en THC plus élevé au niveau de la santé est incertain. Chez les consommateurs naïfs cela provoque plus d'effets psychologiques y compris des symptômes psychotiques, ce qui peut avoir pour effet de les dissuader de continuer à consommer. Parmi ceux qui continuent à consommer cela pourrait augmenter leur risque de développer une dépendance, d'avoir des accidents s'ils conduisent en étant intoxiqués et d'avoir des symptômes psychotiques.

Bien que les effets demeurent sujets à caution, il est utile que le clinicien avise le consommateur du risque d'accident lors de la manipulation d'engins comme des machines ou voiture en cas d'intoxication par le cannabis, risque accru s'il y a en plus une consommation d'alcool; les risques pulmonaires lors de l'usage chronique de cannabis fumé d'autant plus forts si le sujet fume également du tabac; de plus, le risque d'une dépendance si la consommation devient quotidienne ce qui peut s'accompagner de déficits cognitifs légers en cas de consommation quotidienne plusieurs années consécutives.

### **Bibliographie**

*\*En langue française, allemande et italienne*

-Rapport sur le cannabis de la commission fédérale pour les questions liées aux drogues - CFLD. 1999.

OFSP. Berne. Site OFSP sur internet [www.admin.ch/bag/sucht/drog-pol/drogen/f/revbetmg/cannabisf.htm](http://www.admin.ch/bag/sucht/drog-pol/drogen/f/revbetmg/cannabisf.htm)



-Site de l'ISPA sur le cannabis [www.sfa-ispa.ch](http://www.sfa-ispa.ch)

Avec accès aux sujets suivants:

Le dossier de presse de la conférence du 15 février 2001

Résumé de l'enquête représentative

Une drogue qui tend à se banaliser : le cannabis en passe d'être considéré comme un produit légal

Prévention "cannabis"

Le cannabis tend à se banaliser?

Il faut renforcer la prévention!

Position de l'ISPA

Décriminaliser, oui - banaliser, non!

*\*En langue anglaise*

-National Institut on Drug Abuse propose des résumés sur la Marijuana, des brochures d'information et de prévention, site en permanence réactualisé.

NIDA's Home Page: [www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov) mot-clef: Marijuana

**Johns Andrew: Psychiatric effects of cannabis. British Journal of Psychiatry 2001;178:116-122**

-Ameri A. 1999. The effects of cannabinoids on the brain. Progress in neurobiology 58(4) 315-48.

-Berdyshev E.V. 2000. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. Chemistry and Physics of Lipids vol 108, 1-2, 169-190

-Hall, Wayne; Solowij, Nadia. 1998. Adverse effects of cannabis. Lancet; 352: 1611-16.

-Pertwee R. G., 2001. Cannabinoid receptors and pain. Progress in Neurobiology, vol 63, 5, 569-611

-Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A. and Rodriguez de Fonseca F., 2000. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. TIPS, 21, 218-224

-van Amsterdam JG. van der Laan JW. Slangen JL. 1998 Cognitive and psychotic effects after cessation of chronic cannabis 142(13):752.



**Nous avons lu pour vous**

Cette rubrique vous propose une revue récente de la littérature internationale parue ces derniers mois. Il s'agit d'une expérience nouvelle pour nous et c'est pourquoi nous souhaiterions recevoir tous les articles ou commentaires que vous avez vus récemment et qui vous paraissent important pour la pratique de la médecine de l'addiction. Par ailleurs nous sommes spécialement intéressés par des enquêtes ou des études faites en Suisse-Romande qui pourraient être développées plus largement dans cette rubrique. N'hésitez donc pas à nous en faire part!

Responsable de la rubrique : Dr B. Broers,  
Dr A-F. Chevalley,  
Dr B. Favrat, PMU, Lausanne

**Effets de l'administration chronique de delta-9-tetrahydrocannabinol sur les neurones dopaminergiques chez le rat: une évaluation électrophysiologique de la fréquence d'exposition à l'abus ou la dépendance familiale à l'alcool chez des enfants américains. (résumé par A-F Chevalley)**

Le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) est la principale substance psycho-active du cannabis. Certains de ces effets physiologiques font l'objet d'une tolérance après administration répétée ou usage chronique de la substance tant chez l'animal que chez l'humain. Une tolérance a été observée pour les effets d'hypothermie, cardiovasculaires et moteurs et dans une certaine mesure pour les effets sur le système immunitaire. Par contre il ne semble pas y avoir de tolérance au niveau des effets euphorisants ou plaisants engendrés par le "high" produit par le THC (Dewey, 1986, Perez-Reyes et al., 1991). Or les effets renforçateurs positifs des substances psycho-actives et l'activité motrice sont sous contrôle du système dopaminergique. L'article proposé teste l'hypothèse selon laquelle il y aurait deux populations de neurones dopaminergiques qui auraient des réponses différentes au THC, une population de neurones dopaminergiques impliqués dans le contrôle des activités motrices incluant les neurones de la partie compacte de la substance noire innervant les ganglions de la base qui développeraient une tolérance au THC administré de façon chronique et une population de neurones dopaminergiques impliquée dans les effets de récompense liés à la consommation de substances psycho-actives (Koob et al., 1998) pour laquelle on n'observe pas de tolérance impliquant les neurones de l'aire tegmentale ventrale qui innervent les régions limbiques et corticales dont le rôle dans la motivation et les cognitions est connu.

Dans le travail présenté, les auteurs procèdent à l'enregistrement électrophysiologique de l'activité neuronale dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) et la partie compacte de la substance noire (SNpc) chez des rats recevant intra-péritonéalement soit une solution contenant de 5mg/kg de THC deux fois par jour pendant 14 jours (THC administration répétée ou chronique) soit une solution sans THC (contrôles). La température corporelle ainsi que l'activité motrice ont été enregistrées au début et à la fin des deux semaines d'expérimentation. L'activité des neurones dopaminergiques est augmentée au niveau du VTA de 46 à 52% lors de la première administration de THC et de 44% après les 14 jours d'administration biquotidienne de THC. L'activité des neurones dopaminergiques du SNpc est augmentée de 23 à 30% lors de la première administration de THC mais plus que de 3% après 14 jours d'administration de THC deux fois par jour. Ce travail montre que les neurones dopaminergiques du VTA et de la SNpc ont des réponses différentes au THC administré de façon chronique. Ces résultats vont dans le sens des observations faites chez l'homme indiquant une tolérance pour de nombreux effets physiologiques produits par le cannabis dont les effets sur la fonction motrice mais pas de tolérance au niveau des effets euphorisants de ce produit.

Par ailleurs, au niveau du système nerveux central, on trouve essentiellement des récepteurs cannabinoïdes du sous-type CB1. Toutefois, ces récepteurs CB1 ne sont pas localisés sur les neurones dopaminergiques du VTA chez l'animal adulte. Il est possible qu'au niveau du VTA, le THC et les cannabinoïdes agissent sur les CB1 des interneurones qui utilisent le GABA comme neurotransmetteur. La stimulation des CB1 par le THC inhiberait localement les interneurones au GABA qui inhibent les neurones dopaminergiques, donc l'excitation produite par le THC au niveau du VTA serait le résultat de l'inhibition d'une inhibition (Cheer et al., 2000). De plus, les effets du cannabis et donc du THC chez l'homme ne sont pas opérés par le système opioïde.

Wu X., French E. D., 2000. *Effects of chronic delta-9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons: an electrophysiological assessment. Neuropharmacology vol. 39 p:391-398*

Cheer J. F., Marsden C. A., Kendall D. A. and Mason R., 2000. *Lack of response suppression follows repeated ventral tegmental cannabinoid administration: an in vitro electrophysiological study. Neuroscience, Vol. 99. (4) p:661-667*

Dewey, W.L., 1986. *Cannabinoid pharmacology. Pharmacological Reviews 38, 151-178.*

Koob, G.F., Sanna, P.P., Bloom, F.E., 1998. *Neuroscience of addiction. Neuron 21, 467-476.*

Perez-Reyes, M., White, W.R., McDonald, S.A., Hicks, R.E., Jeffcoat, A.R., Cock, C.E., 1991. *The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 40, 691-694.*

### **Proposer un traitement gratuit à des usagers d'héroïne iv qui sont hors traitement** (résumé par B.Broers)

Le but de cette étude américaine était de déterminer si une offre de traitement gratuit facilite l'entrée en traitement de toxicomanes hors traitement prenant des opiacés par voie iv. Le recrutement se faisait par des travailleurs de rue; 362 toxicomanes hors traitement acceptant de participer, remplissaient un questionnaire. A tous un traitement de maintenance à la méthadone était proposé, mais la moitié recevait, de façon aléatoire, un coupon pour 90 jours de traitement gratuit ou pas.

Les sujets étaient des toxicomanes de longue date, ayant eu plusieurs séjours en prison et présentant un comportement à risque pour le VIH.

Les patients qui recevaient un traitement gratuit acceptaient plus facilement un traitement (53 versus 33%) et avait une meilleure rétention (155 versus 83 jours). Les différences entre les 2 groupes étaient particulièrement marquées pour ceux qui n'avaient jamais été en traitement (43 vs 23% entraient en traitement) ou parmi ceux qui disaient ne pas vouloir entrer en traitement (24 vs 6%). Ceux qui entraient en traitement gratuit présentaient moins de problèmes familiaux que ceux qui payaient pour leur traitement.

En conclusion offrir un traitement gratuit de maintenance à la méthadone à des toxicomanes de rue hors-traitement peut aider à franchir le pas pour entrer en traitement et y rester, particulièrement pour ceux qui n'ont jamais été en traitement et ceux qui disent de ne pas vouloir se traiter

*The effects of offering free treatment to street-recruited opioid injectors*  
CK Kwiatkowski, RE Boom & LV Lloyd, *Addiction*, 95, 2000, 607-704

---

### **Traitement de maintenance à la méthadone chez le médecin généraliste : étude de suivi à 1 ans.** (résumé par B.Broers)

Le but de l'étude était d'évaluer l'évolution à 1 an de personnes toxicomanes dépendantes de l'héroïne par voie iv, traitées avec de la méthadone orale, dans un programme de prise en charge commun entre médecin généraliste et pharmacien à Glasgow. La méthadone était prise tous les jours à la pharmacie. Dans cette étude prospective, 201 toxicomanes étaient inclus. Un suivi à 6 et 12 mois était disponible pour respectivement 73 et 58%.

Vingt-neuf % de la cohorte restaient en traitement de façon continue pendant les 12 mois d'étude. Dans ce groupe, pendant un suivi de 12 mois, la consommation quotidienne d'héroïne iv diminuait de 78 à 2 %, l'overdose dans les derniers 6 mois de 24 à 2%, et l'argent dépensé pour l'achat de drogue diminuait de 50 à 4 Livres sterling par jour, et le nombre de crimes par mois de 13 à 3.

Si on assume que ceux qui ont été perdus de vue restent inchangés, l'ensemble de la cohorte s'est améliorée de façon significative après 12 mois considérant les paramètres suivants : injection quotidienne d'héroïne (80 à 43%), overdose (27 à 15%), argent dépensé pour la drogue (63 à 38 livres/jour) et nombre de crimes (18 à 11/mois). L'interruption de traitement était surtout due à une incarcération (39%) ou à des sanctions par le prescripteur (33%).

En conclusion : le traitement de personnes toxicomanes dépendantes à l'héroïne iv avec de la méthadone, par des médecins généralistes, avec dispensation journalière et supervisée de méthadone, était corrélé à des changements bénéfiques pour une proportion importante des patients.

*One-year follow-up of opiate injectors treated with oral methadone in a GP-centered program.* SJ Hutchinson et al *Addiction*, 95(7), 2000, 1055-1068

---

### **Corrélation entre niveau d'anxiété et résultats de traitement d'abus de cocaïne** (résumé par B.Broers)

Dans plusieurs études la comorbidité psychiatriques sous forme de troubles anxieux et d'addiction a été examinée. Par contre, l'influence des symptômes d'anxiété sur la consommation de substances et sur les résultats de traitement de la dépendance est moins bien connu. Dans cette étude, les auteurs ont examiné comment le niveau d'anxiété, mesurée par une échelle (STAI, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory), était corrélé à l'utilisation de cocaïne après une prise en charge thérapeutique de la dépendance ou de l'abus de cocaïne. 108 patients avec un abus ou une dépendance à la cocaïne étaient suivis 3 mois après la fin du traitement.

Résultats : les scores d'anxiété diminuaient de façon significative entre le début et la fin du traitement, pour rester stable pendant le suivi et ceci indépendant d'une rechute dans la cocaïne. Le niveau d'anxiété était corrélé à des conséquences négatives de l'utilisation de la cocaïne, et inversement avec le nombre de jours en traitement.

Ces résultats suggèrent que des patients cocaïnomanes ont des scores élevés d'anxiété, que cette anxiété diminue avec l'arrêt de la cocaïne, et qu'un traitement pharmacologique des symptômes associés à l'anxiété n'est pas nécessaire. L'anxiété semble être une conséquence directe mais temporaire de la consommation de cocaïne.

*The relationship between anxiety levels and outcome of cocaine abuse treatment. TA O'Leary et al. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 26(2), 2000, 179-194*

---

**SUR VOTRE AGENDA...**

**JOURNEE ROMANDE DE COLLEGE ROMAND DE MEDECINE DE L'ADDICTION  
LE 4 OCTOBRE 2001** *Sous l'égide du COROMA, soutenu par l'OFSP. Ce colloque est reconnu par la Société Suisse de Médecine Générale comme 8 heures de formation continue (le programme suivra dans le prochain Flash addiction)*

**JOURNEE SUR LA DEPENDANCE AUX MEDICAMENTS le 27 septembre 2001  
AU CHUV (auditoire César-roux) 9h-17h.** sous l'égide de la Société vaudoise de Médecine, Forrd-ARIA et PMU (le programme définitif suivra)

**CONFERENCE NATIONALE SUR LA METHADONE 8-9 NOVEMBRE A BERNE  
ORGANISEE PAR L'OFSP**

renseignements : Christopher Eastus, OFSP, section interventions Drogue 3003 Berne Tel. 031 323'88'09, Fax 031 323'87'89, [christopher.eastus@bag.admin.ch](mailto:christopher.eastus@bag.admin.ch)

**DES NOUVELLES DE CONGRES...(par B.Favrat)**

**11-12 AVRIL 2001 : 6<sup>ème</sup> CONFERENCE INTERNATIONALE SUR LES ANTAGONISTES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE L'ADDICTION A LA ROYAL SOCIETY OF MEDICINE A LONDRES [INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE TREATMENT OF ADDICTION WITH ANTAGONISTS (ISTAA)]**

Le but de ce congrès était de faire le point sur la recherche actuelle et les développements dans le traitement de la maladie de l'addiction. Dans un premier temps, la conférence s'intéressait surtout aux études concernant le sevrage ultra-rapide avec induction par la naltrexone que ce soit par anesthésie générale ou sédation profonde. Le Dr Kleber de l'Université de Columbia à New-York a présenté une étude randomisée dans le sevrage comparant 3 groupes de traitement : la buprénorphine, la clonidine et le sevrage ultra-rapide par l'anesthésie générale. Les patients étaient hospitalisés pendant 3 jours et ils bénéficiaient d'une évaluation à 3 mois dans leur suivi. Actuellement, 31 patients étaient inclus dans l'étude, dont 9 dans le groupe de l'anesthésie générale. Il était donc trop tôt pour avoir des résultats, toutefois, il y avait une tendance favorable pour l'anesthésie générale et le sevrage par buprénorphine en comparaison avec la clonidine (abstinence d'opiacés à 3 mois). Cette étude a pu être comparée à la seule autre étude randomisée actuellement en cours qui est celle de Lausanne, qui montre également une tendance favorable à 3 mois pour le sevrage ultra rapide par anesthésie générale comparée au traitement de clonidine. Une équipe d'Australie (John Currie) a montré dans une étude randomisée comparant l'anesthésie générale à la sédation profonde, que ces 2 techniques étaient tout à fait sûres

et que l'évolution pour autant que l'on donne de la naltrexone dans le suivi du sevrage était identique dans les 2 groupes. Par ailleurs, ces résultats ont été comparés au traitement conventionnel (malheureusement de manière non randomisée) et le taux de succès était relativement semblable. L'équipe australienne accentuait l'importance de mettre les patients sous naltrexone dès la fin du sevrage. Cependant lors des questions posées par le public, il s'est avéré qu'une grande majorité de ces patients était sous anti-dépresseurs, probablement parce que la naltrexone a aussi un impact sur le plaisir en général : un bon repas ne procure plus le même plaisir, etc.

Une autre équipe a mentionné une étude intéressante qui comparait le traitement ultra-rapide par anesthésie générale avec la sédation profonde et une maintenance à long terme à la méthadone. A trois mois, les résultats étaient relativement similaires dans les 3 groupes mais l'étude n'est qu'au début de son recrutement. Parmi les nouveautés décrites, signalons l'expérience avec les implants de naltrexone qui semblent très prometteurs. En particulier un groupe australien ( Dr Georges O'Neil) a développé de nouveaux implants de naltrexone qui sont mis dans le tissu sous-cutané en fosse iliaque gauche ou droite, latéralement à la crête iliaque, efficace pendant 3 mois. Cette nouveauté thérapeutique semble très prometteuse, puisque dans son expérience les patients ne ressentaient plus du tout l'effet de l'injection d'héroïne mais le Dr O'Neil mentionnaient quand même que l'overdose pouvait malgré tout être un risque puisque certains patients essayaient de surmonter la barrière constituée par la naltrexone en augmentant les doses d'opiacés.

Relevons encore, parmi les nouveautés très intéressantes, celles présentées par le Dr Roberts de Cambridge, qui a développé un nouveau vaccin contre la cocaïne et la nicotine. Il a surtout présenté les résultats sur la cocaïne. Ce vaccin a pour principe d'induire des anticorps spécifiques contre la cocaïne. Dans cette étude, 34 volontaires cocaïno-dépendants qui avaient arrêtés la cocaïne depuis plus de 2 semaines, ont reçu différentes doses d'antigènes de 10, 100 et 1'000 ig à 0,1 et 2 mois. Cette étude a montré que les anticorps anti-cocaïne étaient détectés après la seconde vaccination et qu'ensuite les taux diminuaient progressivement sur une période de 9 mois. Toutefois une nouvelle injection permettait de réaugmenter les taux. La conclusion principale était que le nombre de rappels nécessaires est encore à déterminer (probablement 4 rappels pour un effet sur une année). Par ailleurs, une autre étude va commencer pour déterminer l'impact clinique d'une telle vaccination sur la consommation de cocaïne ce qui finalement intéresse le plus le clinicien.

Parmi les originalités, relevons encore le traitement de la dépendance aux benzodiazépines par du flumazemil (Anexate®) un antagoniste sélectif des récepteurs aux benzodiazépines qui est habituellement utilisés lors d'overdose de benzodiazépines (Dr Gilberto Gerra de Parme). Cette étude a montré dans un groupe dépendant de benzodiazépines depuis plus de 3 ans que des perfusions d'Anexate à faibles doses (1 mg) ne provoquaient aucun symptôme de sevrage et permettaient d'effectuer un sevrage complet de benzodiazépines sur environ 10 jours (perfusion de 1 mg sur 4h matin et soir dans 500 ml de NaCl accompagné de 60 mg de Seresta per os le premier jour, 30 mg le 2<sup>ème</sup> jour et 10 mg le 3<sup>ème</sup> jour). Cette technique était comparée à la technique habituelle de sevrage des benzodiazépines à doses décroissantes sur 10 jours, qui a montré surtout une augmentation importante des symptômes de sevrage et de l'envie de « consommer » comparé au groupe traité par Anexate. A 30 jours, seulement 25% des sujets traités par Anexate avaient eu une rechute comparée à 75% dans le groupe traité par des doses de benzodiazépines décroissantes; l'explication la plus plausible est un effet intrinsèque agoniste partiel de l'Anexate sur les récepteurs de benzodiazépines. L'intérêt de l'Anexate serait donc de modifier la tolérance aux benzodiazépines. On peut aussi dire donc que l'Anexate contrecarrerait les changements d'activité des récepteurs gamma, qui étaient induits par l'abus chronique de benzodiazépines.

En conclusion, ce congrès montre qu'il y a un développement intéressant dans le traitement de la maladie de l'addiction par les antagonistes. Dans un prochain avenir, nous pourrions prévoir que ces nouvelles techniques prendront une place plus importante comme alternative de traitement pour le médecin généraliste.