



Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les Toxicomanies

*Juillet 2013*

Responsable éditorial Pr. J. Costentin, P<sup>t</sup>. du CNPERT

*S'il faut être attentif à l'état de la planète que nous léguerons à nos enfants, il est majeur de nous préoccuper de l'état des enfants que nous léguerons à cette planète*

## **Cahiers du C N P E R T**

# **Pourquoi le cannabis ne devrait pas être admis comme médicament**

**Jean Costentin**

*Docteur en médecine, pharmacien, docteur ès sciences  
Professeur émérite de Pharmacologie*

*Directeur de l'unité de neuropsychopharmacologie du CNRS (1984-2008)*

*Responsable de l'unité de neurobiologie clinique du CHU de Rouen (1999-2011)*

*Membre titulaire des académies nationales de Médecine et de Pharmacie*

*Président du Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les  
Toxicomanies*

*Les cahiers du CNPERT publient des textes sollicités auprès d'experts des différentes facettes des toxicomanies. Ces textes n'engagent que leurs auteurs. Ils ne sont pas l'expression du CNPERT qui s'en sert pour alimenter sa réflexion en vue de l'élaboration de messages et de recommandations en direction des médias, des adolescents, des parents, des éducateurs et des décideurs.*

# Pourquoi le cannabis ne devrait pas être admis comme médicament

**Jean Costentin**

*Docteur en médecine, pharmacien, docteur ès sciences  
Professeur émérite de Pharmacologie  
Directeur de l'unité de neuropsychopharmacologie du CNRS (1984-2008)  
Responsable de l'unité de neurobiologie clinique du CHU de Rouen (1999-2011)  
Membre titulaire des académies nationales de Médecine et de Pharmacie  
Président du Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les  
Toxicomanies (CNPERT).*

Le ministère de la Santé, aussi pressé que pour l'instauration des « salles de shoots » pour toxicomanes, vient de prendre un décret (2013-473 du 5 juin 2013 ; J.O. du 7-VI-2013) afin de « permettre la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés ». Ainsi, le dessein d'inscrire le cannabis et certains de ses composants dans la pharmacopée se fait de plus en plus vive, à la mesure des pressions qui s'exercent pour obtenir la dépénalisation de cette drogue, préalable à sa légalisation. Cette simultanéité n'est peut-être pas fortuite. C'est en effet sans subtilité, que des prosélytes du cannabis se sont rués sur cette stratégie du cheval de Troie, afin de faire entrer cette drogue, la tête haute (pensez-donc, un médicament), dans notre cité déjà ravagée par ses méfaits, puisqu'elle y recrute, alors qu'elle est encore illicite, 1.700.000 usagers réguliers. Ces avocats du cannabis tirent argument des multiples effets biologiques développés par son THC (principe actif majeur de cette drogue) pour appuyer leur revendication. Cette multiplicité d'effets, constitue pourtant la première raison de l'invalider en tant que médicament.

## **Le principe actif majeur du cannabis, le THC, développe une multitude d'effets biologiques**

Depuis bien longtemps, la thérapeutique a rompu avec la thériaque et d'autres panacées ; ces médicaments bons pour tout et bons pour tous. Désormais un médicament doit développer une action principale et, tout au plus peut-on tolérer quelques actions latérales, qui seront parfois mises à profit dans certaines pathologies; mais point trop n'en faut.

Dans l'organisme humain le tétrahydrocannabinol (THC) agit par la stimulation de deux types principaux de cibles biologiques, les récepteurs cannabinoïdes de type 1, et ceux de type 2 (récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>). Ces premiers sont essentiellement présents dans le cerveau et ces seconds dans le corps. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont présents dans toutes les structures cérébrales (ubiquistes); Ils sont les plus nombreux de tous les récepteurs caractérisés dans le cerveau ; leur répartition est néanmoins hétérogène. Ces caractéristiques se traduisent par une multitude d'effets psychiques et neurologiques, dont le tableau I rassemble les principaux.

Tableau I : **Principaux effets psychiques et neurologiques du THC** (vs. la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub>)

---

- Sédation → effet psycholeptique, diminution de l'éveil, de l'attention
  - Aboulie → syndrome amotivationnel
  - Défocalise l'attention → « vision cinématographique »
  - Modification des perceptions sensorielles
  - Ataxie → trouble de la coordination des mouvements, perturbation de l'équilibre
  - Orexigène → ouverture de l'appétit qui, couplée à une baisse de l'activité physique, débouche sur un accroissement pondéral
    - Antiémétisant → diminue les nausées et vomissements des chimiothérapies et radiothérapies anticancéreuses
  - Amnésiant → empêche la formation de nouvelles traces mnésiques ; altère peu ce qui était enregistré avant son usage.
  - Perturbation de la mémoire de travail / mémoire opérationnelle → perturbation de l'action immédiate et privation de cette mémoire sans laquelle ne peut se former une mémoire à long terme.
  - Anxiolytique → diminue l'anxiété dans les premiers mois de son utilisation, mais au long cours, l'effet s'inverse, avec une anxiété plus vive qu'avant sa consommation.
  - Effet désinhibiteur, assez comparable à celui de l'alcool, avec les mêmes dangers.
  - Effet de type antidépresseur → évacue les ruminations psychiques douloureuses, « effet planète » dans les premiers mois de son utilisation ; ultérieurement, la dépression réapparaît plus vive et plus grave que primitivement.
  - Induction de délire → pensée coupée de la réalité, sorte d'état de rêve éveillé, avec des mécanismes interprétatifs fallacieux, de type persécutif ; ces troubles paranoïaques peuvent rendre méfiant, suspicieux, sur la défensive....
  - Hallucinogène → des perceptions et sensations erronées, irréelles, sans objet.
  - Analgésique → diminution significative des perceptions douloureuses (élévation des seuils nociceptifs), avec une intensité d'action se situant entre celle du paracétamol (Efferalgan®, Doliprane®...) et celle de l'aspirine.
  - Ebriant / enivrant → d'une façon assez comparable à l'alcool, avec les mêmes dangers routiers ou professionnels. L'association à l'alcool, au méprobamate (Equanil®), aux benzodiazépines anxiolytiques, aux reliquats matinaux d'hypnotiques (Stilnox®, Imovane®...), aux antihistaminiques antiallergiques accédant au cerveau (Atarax®, Mépronizine®, Polaramine®, Zyrtec®, Virlix®, Xyzall®, Phénergan®...) dont ceux utilisés contre les maux des transports (naupathies) (Nautamine®...), aux antipsychotiques (utilisés contre les délires et hallucinations) potentialise / accentue à un haut niveau leur effet sédatif avec les dangers qui s'y rattachent.
  - Dépendance psychique → créant le besoin de le consommer, sous peine de souffrir psychiquement de sa privation ; incitation à des poly toxicomanies.
  - Dépendance physique → créant des troubles physiques à distance de l'arrêt de sa consommation ; (à distance car le THC s'accumule durablement dans l'organisme, ce qui diffère de plus d'une semaine les troubles physiques du manque. Le sujet croit qu'il maîtrise sa consommation, alors qu'il n'en est rien. La très grande rémanence du THC dans les tissus rend seulement l'abstinence moins brutale qu'avec l'héroïne, la cocaïne ou les amphétamines (qui sont, elles, rapidement éliminées).
  - Myorelaxation → réduit les spasmes musculaires, diminue la force de contraction.
-

Ces récepteurs sont particulièrement nombreux au niveau du cervelet (structure de la partie toute postérieure du cerveau, impliquée dans l'équilibre et la coordination des mouvements, leur régulation).

Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont aussi très nombreux dans le striatum (qui intervient dans la régulation du tonus musculaire, l'harmonisation du mouvement, le filtrage des informations sensorielles (ce filtrage troublé, peut être à l'origine d'hallucinations)).

Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont nombreux dans l'hippocampe, qui joue un rôle majeur dans la mémoire à court terme, dans la mémoire opérationnelle, au service de l'action immédiate ; mémoire sans laquelle ne peut se constituer une mémoire au long cours.

Plusieurs effets du THC donnent lieu à **tolérance**. Ce qui signifie qu'au cours du temps ces effets s'atténuent ; aussi, pour les maintenir à leur niveau initial, le consommateur doit accroître régulièrement les doses, jusqu'à ce que le THC devienne virtuellement inopérant. Tous les effets du THC ne donnant pas lieu à cette tolérance, au rythme ou les doses sont accrues les effets qui résistent à la tolérance se font alors plus intenses (par exemple les perturbations mnésiques).

La **dépendance psychique** transforme l'expérimentation en usage erratique, puis en usage régulier, semi-chronique puis chronique. Elle fait accéder à l'abus, à la pharmacodépendance, au besoin impérieux de consommer le produit pour échapper aux troubles psychiques voire physiques que ferait apparaître sa privation.

S'agissant des effets résultant de la stimulation des récepteurs CB<sub>2</sub>, qui sont essentiellement présents en dehors du cerveau (« à la périphérie »), on citera :

- une diminution de la sécrétion salivaire (avec une sécheresse buccale ou xérostomie) ;
- une dilatation des bronches ;
- une vasodilatation dans certains territoires, qui se traduit, entre autres, par des yeux rouges ; avec des effets constricteurs dans d'autres ;
- un effet **immunodépresseur**, par diminution de l'efficacité de cellules impliquées dans la lutte contre les agresseurs microbiens : les macrophages et certains types de lymphocytes ;
- des effets de type anti-inflammatoire ;
- des effets analgésiques, par un autre mécanisme que celui décrit au niveau central....

Ainsi, le THC, par la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, développe de nombreux effets, dont certains s'épuisent (**tolérance**) au cours de l'usage. Il crée une **dépendance psychique**, ce qui est la caractéristique de toutes les drogues. Il induit de plus une **dépendance physique**. Ce type de dépendance valait, jusqu'à un passé récent, aux agents la développant, l'appellation « **drogues dures** ». Pour le THC, cette dépendance physique est réelle, mais néanmoins assez peu perceptible, parce que de tous les agents toxicomanogènes (ou drogues) il est le seul à persister très longtemps dans l'organisme (du fait de son exceptionnelle solubilité dans les lipides). Comme il s'élimine très lentement, le consommateur n'est pas confronté, comme avec les autres drogues, à une chute brutale (sur quelques heures), en piqué, de son effet. Elle correspond plutôt à un vol plané, sur plusieurs jours, voire semaines, qui effilochent sur un plus long cours les manifestations de l'abstinence. Lorsque l'on mime, par l'administration aigue d'un agent antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> (le

rimonabant), qui bloque presque instantanément les récepteurs sur lequel agit le THC, reproduisant ainsi une disparition brutale du THC de l'organisme, on induit un syndrome d'abstinence. Ce syndrome présente beaucoup de similitudes avec celui de l'abstinence à l'héroïne.

L'absence de récepteurs CB<sub>1</sub> au niveau des centres respiratoires du bulbe, explique que, contrairement à certaines autres drogues, le pronostic vital n'est pas engagé en cas de « surdose ». Ce constat a entretenu le mythe de la « drogue douce » que ce THC n'est pas, puisqu'il est à l'origine d'une dépendance physique.

**Le THC est une vraie drogue**, qui appose, au niveau cérébral, la signature neurobiologique caractéristique de toutes les drogues, à savoir une intensification de la libération de la dopamine, « l'amine du plaisir », dans une structure discrète, située à la base du striatum, appelée pour cette raison « striatum ventral » ou plus communément « noyau accumbens ». Il n'est pas de plaisir que nous éprouvons qui ne soit accompagné d'une augmentation de la libération neuronale de dopamine dans ce noyau accumbens, qui appartient au « système de récompense ». Mais quand cesse cette libération de dopamine, le sujet éprouve alors un sentiment de manque, de frustration, d'incomplétude, de malaise, de mauvaise humeur, d'irritabilité, qui confine, à certains égards, aux troubles caractéristiques de la dépression.

L'effet toxicomanogène du cannabis pollue évidemment toutes les appréciations que pourront exprimer ceux qui en consomment et souhaitent intensément continuer de le faire, étant devenus « accros », « addicts », « dépendants » de cette drogue. Cela jette une légitime suspicion sur les propriétés pharmacologiques que lui prêtent, avec emphase, ses utilisateurs, abritant leur addiction derrière une justification thérapeutique. De plus, le plus beau rêve des toxicomanes, n'est-il pas de faire agréer leurs drogues comme des médicaments, qui leurs seraient alors prescrits par un médecin et dont ils seraient remboursés par la sécurité sociale et les mutuelles. Aux USA, cette déviance est à l'œuvre dans plusieurs états. En Californie avaient été ouverts des centaines de dispensaires de cannabis. Dans ces dispensaires, sur présentation d'une ordonnance médicale, les « malades » se faisaient délivrer de la résine de cannabis (*haschisch / shit*) ou la plante elle-même (*marijuana / herbe*). Il leur suffisait de s'inventer une pathologie qui en soit redevable, pour se les faire prescrire. Des médecins véreux, aux honoraires élevés, parfois eux mêmes toxicomanes, utilisant une multi copieuse, établissaient *.larga manu* des ordonnances de ce « médicament ». Les autorités ayant réalisé le subterfuge, les yeux décillés, ont sifflé la fin de la récréation ; elles font fermer par centaines ces dispensaires. Les consommateurs frustrés reviennent à la charge et font des émules aux U.S.A. et dans le monde entier. D'autant qu'il y a là un gisement de bénéfices juteux et que certaines collusions entre la « santé » et l'argent ne sont pas inimaginables...

### **Peut-on imaginer que ce décret concerne la forme fumée du cannabis ?**

Après cette expérience californienne, on ne veut pas imaginer, pour diverses raisons qu'on va détailler, que l'expression « cannabis » utilisée dans ce décret, rédigé à la hâte, puisse accepter comme médicament le cannabis fumé, soit sous forme de « joints » associant au tabac la résine de cannabis (*haschisch / shit*), ou de « pétards » constitués de fragments de la plante (chanvre indien) : des feuilles, de courts rameaux et des fleurs femelles (*marijuana / marihuana / herbe*).

Cela fait plus de quarante ans qu'ont disparu des étagères des pharmacies les « cigarettes thérapeutiques ». Elles étaient, d'une façon toute aberrante, destinées aux asthmatiques : elles comportaient des feuilles de belladone ou de stramoine dont la combustion délivrait de l'atropine ou de la scopolamine (aux effets bronchodilatateurs), ainsi que des substances irritantes qui entretenaient une inflammation, génératrice d'un œdème rétrécissant la lumière des voies aériennes.

Quant à imaginer d'adjoindre la résine de cannabis au tabac, contentons nous de rappeler les 75.000 morts annuelles que recrute ce dernier...

La résine du cannabis, qu'elle soit associée au tabac ou qu'elle soit présente sur les fragments des feuilles et des fleurs de cannabis, accroît de 200°C la température de combustion de l'élément végétal. Il s'en suit un accroissement de sa décomposition thermique (pyrolyse). Cela engendre 5 à 6 fois plus de monoxyde de carbone (CO) que la combustion du seul tabac ; cela produit 6 à 8 fois plus de goudrons cancérigènes. Ainsi, le cannabis fumé seul ou sa résine ajoutée au tabac rend plus précoces et plus fréquents les cancers de la sphère O.R.L. ou broncho-pulmonaire.

Pour le cas où il s'agirait d'une forme de cannabis administrée par voie orale, il est opportun de rappeler que c'est à partir d'une expérimentation personnelle, qui recourait à cette voie d'administration (le *dawamesk*), que l'aliéniste J.-J. Moreau de Tours, conçut l'ouvrage intitulé « Du haschisch et de l'aliénation mentale », publié en 1853

Le cannabis a une composition en principes actifs qui diffère : selon la variété de chanvre indien (*Misty, Ice blue, Nederwiet, Skunk, Superskunk*, et cent autres) ; le lieu de sa culture ; les conditions climatiques ; le moment de sa récolte ; les traitements qui la suivent ; l'âge du produit... « Végétal varie, bien fou qui s'y fie » !

La composition très complexe du cannabis associe des substances aux effets pharmacologiques très dissemblables, parfois même contradictoires, et en des proportions très variables ; ce qui, de ce seul fait, n'a rien à voir avec un médicament.

Nous avons dit que ce décret avait été rédigé à la va-vite, ajoutons qu'il l'a été par des rédacteurs non seulement peu subtils, mais encore très mal informés ; puisqu'ils ont fait état du « cannabis et de ses dérivés » ? Or le cannabis est une plante, et une plante ne connaît pas de dérivés ! Elle comporte par contre plus de trois cents constituants, très hétérogènes, tant dans leurs structures que dans leurs actions ; aussi eut-il été pertinent de préciser qu'il s'agissait (vraisemblablement) de substances apparentées chimiquement au THC, c'est à dire de cannabinoïdes.

### **Quelles pourraient être les propriétés pharmacologiques revendiquées ?**

Nous allons en faire ci-dessous une énumération, à partir de celles qui ont été exprimées :

- Sédatif, pour faciliter l'entrée dans le sommeil (il ne s'agit pas d'un hypnotique) ;
- Analgésique (modeste mais significatif) ;
- Myorelaxant, s'il existe une spasticité = spasmes musculaire strié / des muscles à contraction volontaire ; ou pour diminuer l'hypertonie du parkinsonien ;

- Orexigène, pour pallier un appétit déficient ;
- Antiémétique, lors de radiothérapies ou de chimiothérapies anticancéreuses ;
- Anxiolytique, pour calmer, à court terme, une anxiété invalidante ;
- Pseudo antidépresseur, pour transporter le déprimé à distance de ses pensées négatives, de sa culpabilité, de son sentiment de nullité (en le rendant hélas, encore plus nul, plus incapable, plus inadapté).
- Immunodépresseur, Myorelaxant, Antalgique, recrutés simultanément pour des patients atteints d'une sclérose en plaque
- Action revendiquée dans la maladie de Gilles de la Tourette  
Certains, à partir d'une population restreinte de patients et de résultats positifs observés sur une petite fraction d'entre eux, se sont enthousiasmés pour une telle indication. Elle n'est en fait pas validée selon les critères qui doivent présider à une telle assertion. De plus, outre l'appétence pour cette drogue qui peut en magnifier la perception, l'effet placebo, qui peut concerner jusqu'à 30% des patients recevant un médicament, est proche de la proportion des « succès » rapportés...
- Anti glaucomateux, pour faire baisser la pression de l'humeur aqueuse

### **Quels seraient les risques à accepter ?**

#### **- Au plan psychique**

- La perturbation de la mémoire à court terme, de la mémoire de travail ; cette mémoire qui permet de terminer sa phrase dans la logique de son début ; celle qui est indispensable à la compréhension du discours d'autrui ; celle qui est indispensable à la constitution éventuelle d'une mémoire à long terme. Le THC crée ainsi des troubles qui s'apparentent à ceux de la maladie d'Alzheimer (non par destruction des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, mais par perturbation (réversible) de leur fonctionnement.
- La défocalisation de l'attention, par une sorte de vision cinématographique de toute situation, rendant impossible de se fixer, de se concentrer, sur ce qui est pertinent, sur «ce qui fait sens» ; avec de grandes perturbations des processus d'apprentissage.
- La survenue de troubles délirants ou d'hallucinations
- L'ataxie, l'incoordination motrice, les troubles de l'équilibre, qui rendent la conduite des véhicules, à quatre roues et pire encore à deux roues, ainsi que l'exercice de certains métiers, dangereux.
- La désinhibition, qui peut conduire à des prises de risques, «j'ai le temps de doubler» ; à des rapports sexuels sans protection contraceptive ou contra-septique ou sans consentement de la partenaire (viols, «tournante»).

- Des raptus agressifs contre soi même (défenestration, rodéo automobile, suicide...) ou contre autrui (agressions, écarts de langage..), on connaît cela aussi pour l'alcool (mais qui prônerait encore les propriétés thérapeutiques de l'alcool ?)
- La potentialisation des effets ébriants et sédatifs de l'alcool et d'une large variété d'agents psycholeptiques / sédatifs.
- La dépendance psychique ainsi que physique
  - La tolérance aux effets recherchés, qui incite à accroître les doses et la fréquence des usages. On connaît des sujets consommant jusqu'à trente joints par jour pour essayer de forcer la tolérance qui les prive de plusieurs des effets qu'ils en attendent.
  - L'induction *de novo* de troubles psychiatriques, ou la décompensation d'une vulnérabilité génétique ou neurodéveloppementale à la schizophrénie.
  - L'induction, après une lune de miel avec l'anxiété et la dépression, d'un divorce fracassant, exaltant ces deux types de troubles (qui parfois s'associent en un syndrome anxio-dépressif). Rappelons qu'en embuscade de ces troubles dépressifs, sévit le risque suicidaire.
  - L'escalade des doses de cannabis, puis l'escalade des produits, par l'incitation à adjoindre d'autres drogues, sans renoncer à celles utilisées primitivement (polytoxicomanies) et ce dans une ascension vers l'héroïne. Le cannabis prépare à percevoir d'une façon exceptionnellement plaisante les effets de l'héroïne et exerce, sur celui qui expérimente cette dernière, un effet d'accrochage intense.
  - Outre l'association malheureuse du THC à l'alcool, celle aux tranquillisants / anxiolytiques benzodiazépiniques, ou aux reliquats matinaux d'hypnotiques (Stilnox®, Imovane®) ou bien encore aux antihistaminiques-antiallergiques (surtout ceux de 1ère génération, ayant une action centrale), peuvent avoir le même effet catastrophique sur la conduite des véhicules à moteur, des deux roues, et sur la sécurité au travail.

#### **- Au plan somatique.**

Ne revenons pas sur les risques propres au cannabis fumé qui augmente les risques cancérigènes du tabac (oxyde de carbone, irritation des voies respiratoires, goudrons cancérigènes pour la sphère ORL et broncho-respiratoire)

- Le THC en se liant aux récepteurs de type CB<sub>2</sub> de certaines cellules impliquées dans la défense contre les intrus microbiens (virus, bactéries, champignons microscopiques, certains parasites) diminue leur capacité à en protéger. Il déprime l'immunité dans laquelle s'illustrent deux types de cellules : - les macrophages qui phagocytent ces proies microbiennes et les découpent en fragments qu'ils présentent aux cellules productrices d'anticorps et certains types de lymphocytes qui fabriquent ces anticorps au service de la destruction de ces intrus. Diminuer l'immunité c'est, à un certain degré, reproduire le trouble majeur qui caractérise le



syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) induit par le virus VIH (virus de l'immunodéficience humaine).

On se souvient de la véhémence avec laquelle certains ont défendu l'usage du cannabis chez les sidéens. Ils amenaient même sur des plateaux de la télévision de ses pauvres victimes pour entonner les louanges de cette drogue. Ajouter à une infection caractérisée par une immunodéficience, une drogue qui déprime l'immunité, voilà ce qui nous fut proposé!

➤ Au plan cardiaque, une étude récente, synthèse d'un grand nombre d'études étudiant les causes d'infarctus du myocarde (c'est ce que l'on appelle une méta-analyse, i.e. une sommation d'études semblables, réunissant ainsi de gros effectifs) a conclu que la consommation de cannabis constituait la 3<sup>ème</sup> cause identifiée de déclenchement d'infarctus du myocarde.

➤ Au plan neurologique, s'agissant des infarctus cérébraux du sujet jeune, aux séquelles souvent graves, une étude du CHU de Strasbourg, portant sur 48 patients, confirme la responsabilité du cannabis dans ces accidents. L'imagerie neuro-vasculaire (angiographie rotationnelle en trois dimensions) a visualisé chez 21% de ces jeunes, qui consommaient du cannabis, des rétrécissements vasculaires en différents points, lesquels disparaissaient en quelques mois après le sevrage ; cet accident ne récidivait pas si le sevrage était maintenu

➤ Au plan vasculaire en général, le cannabis est responsable de sténoses, à l'origine d'artérites des membres inférieurs, pouvant requérir l'amputation de doigts de pied, du pied, voire de la jambe. Ceci correspond à un trouble majeur de la perfusion sanguine du membre ; ce qui réduit l'apport d'oxygène, et ainsi menace la survie des tissus. Les artérites sont assez fréquentes chez les fumeurs de tabac après 50 ans, chez les diabétiques après 60 ans, chez les patients ayant des taux anormalement élevés de cholestérol. Ce qui est insolite chez les fumeurs de cannabis, c'est que cela apparaît bien plus tôt, 18-20 ans. On connaît une maladie d'origine génétique, la maladie de Léo-Burger, qui est à l'origine d'artérites chez des sujets jeunes mais elle est rare. L'augmentation récente du nombre de ses victimes échappait à l'évolution numérique des affections génétiques (nombre très stable) et c'est en recherchant sa cause que la responsabilité du cannabis a été démasquée.

Quelques cas de pancréatites aiguës (aussi douloureuses que graves) ont été imputés au cannabis. Leur mécanisme pourrait être vasculaire ; par un trouble de la perfusion de l'organe, qui déclencherait l'activation *in situ* des enzymes du pancréas (amylase, lipase, trypsine...) et susciterait son autodigestion.

Ajoutons les phénomènes de Raynaud (doigts devenant subitement blancs et froids).

➤ Au niveau testiculaire, le THC se révèle délétère. Les testicules sont des organes riches en lipides (comme le tissu cérébral), aussi concentrent-ils intensément le THC qui trouble, en leur sein, la fonction des cellules de Leydig, à l'origine de l'hormone mâle, la testostérone. La diminution du taux de cette hormone dans le sang a pour conséquence une baisse de la libido, une diminution de la densité des spermatozoïdes dans le liquide séminal, une atténuation des caractères sexuels masculins.

Interrogeant récemment les causes de l'accroissement d'un type particulier de cancer du testicule, « le germinome non séminome », il a été constaté une très nette sur représentation des fumeurs de cannabis parmi ses victimes.

➤ Au plan dermatologique sont décrits, outre une conjonctivite, une bouche sèche, une inflammation de la langue avec atrophie, un œdème de la partie molle du palais, une urticaire, un prurit. Il est rapporté également des nécroses cutanées particulièrement évocatrices quand elles siègent sur les doigts et qu'elles sont de petite taille.

➤ Le cannabis fait mauvais ménage avec la grossesse. Quatre femmes sur cinq qui abordent l'âge de la grossesse en fumant tabac et cannabis sont incapables d'arrêter leur consommation. Au delà des effets délétères du tabac sur la grossesse, le cannabis abrège la durée de la gestation, avec des nouveaux nés plus hypotrophes que ne le fait attendre leur prématurité. Le monoxyde de carbone (CO) trouble l'apport d'oxygène au fœtus. Comme le THC, qui franchit aisément la barrière hémato-placentaire, le monoxyde de carbone a des conséquences néfastes pour l'enfant à naître, citons : un retard du développement psycho-moteur ; un accroissement du risque de mort subite « inexplicquée » ; un accroissement de la fréquence de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (HADA) dans l'enfance ; une augmentation du risque de toxicomanies à l'adolescence.

### Qu'est-ce qui qualifie un médicament ?

Traitant de la question du cannabis en tant que médicament potentiel, il importe de préciser ce qu'est, en 2013, un médicament :

Il s'agit d'une **substance pure**, ou d'un mélange de substances pures, en proportions exactement définies, destiné(e) à l'usage humain (ou vétérinaire) qui, selon un mécanisme d'action (parfois plusieurs), habituellement connu, permet de corriger des fonctions perturbées de façon pathologique, afin de les stimuler si elles sont défaillantes ou de les réduire si elles sont excessives.

Lorsque ces médicaments, administrés par voie générale, accèdent au cerveau (en franchissant la barrière hémato-encéphalique) et modifient des activités psychiques avec une intensité reliée à la dose, il s'agit d'agents **psychotropes**. Dans ces conditions, s'ils modifient des fonctions psychiques normales sur un mode purement quantitatif (intensité), il pourra s'agir de **médicaments** (exemple les anesthésiques généraux, les hypnotiques, les sédatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques, les psychostimulants, les analgésiques, les médicaments procognitifs.....).

S'ils affectent non plus (seulement) quantitativement mais aussi qualitativement le fonctionnement cérébral, il s'agit alors de **psychodysléptiques** et très communément de **stupéfiants**, de **drogues**, qui génèrent, avec des intensités diverses, une ivresse, un délire, des hallucinations, une altération de la personnalité, une perte du « self contrôle » (ainsi les stupéfiants, ébriants, hallucinogènes, onirogènes....) qui, à l'exception de la morphine et des morphiniques, ne sont pas des médicaments.

La frontière entre psychotrope-médicament et psychotrope-drogue peut, en fonction de la dose utilisée, être mal délimitée. Plusieurs psychotropes-médicaments ont été ainsi détournés de leurs finalités thérapeutiques, à des fins toxicomanogènes (la méthaqualone, l'ex Nubarène® qui était détournée de ses activités hypnotiques pour être associée à l'alcool ; ou le sécobarbital en administration I.V., détourné pour induire des « flashes ») ; ils ont été retirés du marché. Il en a été de même des

anorexigènes amphétaminiques, de plusieurs anti-cholinergiques muscariniques d'action centrale qui étaient utilisés comme antiparkinsoniens, de certains analgésiques morphiniques, de la cocaïne, des barbituriques hypnotiques. Les benzodiazépines, quant à elles, d'efficacité toujours inégalée, mais parfois détournées de leurs indications thérapeutiques, font l'objet d'une prescription mieux encadrée....).

Pour qu'une substance pharmacologiquement active (i.e. agissant sur une cible biologique pour produire une réponse cellulaire / tissulaire / d'organe, accède à la dignité de médicament, elle doit satisfaire à de nombreux critères, que des études de plus en plus nombreuses, longues, exigeantes et coûteuses vérifieront.

Ces études concernent (au plan pharmacologique), entre autres : la biodisponibilité de ces médicaments (quantité dont bénéficie effectivement l'organisme), en fonction de leur dose, de leur métabolisme hépatique et extra hépatique ; leur liaison aux protéines plasmatiques, aux protéines tissulaires, leur fraction libre, leur diffusion tissulaire, leurs concentrations dans différents tissus ; leurs métabolites (produits de biotransformation), en portant une attention particulière à leurs concentrations, leurs durées de séjour dans l'organisme, leurs effets propres...). L'élimination urinaire, de la forme native de la molécule ainsi que celle de ses métabolites ; l'existence d'un cycle entéro-hépatique (sorte de noria entre la lumière intestinale et le foie) ; le temps au bout duquel, après l'administration orale, la concentration sanguine culmine (temps de pic =  $t_{max}$ ) ; le temps nécessaire pour faire chuter de moitié la concentration sanguine du médicament et de ses métabolites actifs (demi-vie plasmatique =  $t_{1/2}$ ) ; la détermination des différentes cibles biologiques (récepteurs, enzymes, canaux ioniques, transporteurs...) qui seront concernées aux concentrations atteintes par le médicament dans la biophase, aux posologies usuelles ; L'étude des enzymes hépatiques impliquées dans leur catabolisme, et en particulier les fameux cytochromes P450, qui peuvent être induits, inhibés, réprimés et qui sont source de multiples interactions médicamenteuses...

Des études de toxicologie, non moins lourdes que les précédentes, détermineront les toxicités aiguë, semi-chronique, chronique, sur plusieurs espèces animales, (par exemple : Rat-Lapin-Chien). Elles comportent en particulier la mesure de très nombreux paramètres biologiques (par la pratique de très gros bilans de biologie clinique), suivis du sacrifice des animaux et de l'examen anatomo-pathologique des différents organes.

A cela s'ajoutent des études sur la fécondité, sur l'embryotoxicité, la foetotoxicité (tératogénèse), sur le développement post natal...Des études de mutagénèse, de carcinogénèse, viendront compléter les précédentes. Quand il s'agit de candidats médicaments psychotropes, on s'enquiert toujours de savoir s'ils ne sont susceptibles d'induire une pharmacodépendance? i.e. d'exercer des effets « appétitifs » / « de récompense ») qui correspondraient à des propriétés toxicomanogènes, donnant lieu, de ce fait, à abus, à pharmacodépendance.

Toutes ces études précliniques étant effectuées ; ce qui conduit à réfuter, pour la suite de la croisière, de très nombreux candidats passagers, on passe alors à la pharmacologie clinique, et à l'administration à l'Homme, pour des études qui se déclinent en plusieurs phases :

La phase I s'effectue chez des sujets sains. Elle apprécie la biodisponibilité et le métabolisme

Puis on passe à l'Homme malade, afin d'établir l'efficacité, sur tel ou tel symptôme, en fonction de la dose, de la voie d'administration. C'est la comparaison, « en double aveugle », de l'action de la molécule étudiée, à celle d'un placebo, ainsi qu'à celle d'un médicament de référence (connu comme actif à la dose utilisée) « en double aveugle », car ni le clinicien, ni le patient, ne savent laquelle de ces trois molécules est administrée).

C'est à partir de l'énorme dossier ainsi constitué, que des autorités publiques (Food & Drug Administration = FDA aux USA ; Agence Européenne du Médicament =EMA ; Agence nationale (française) de sécurité des médicaments = ANSM (appelée il y a encore peu AFSSAPS) jugent de la légitimité ou non d'Autoriser la Mise sur le Marché de ce médicament (« AMM »).

Une préoccupation majeure domine, tant pour la délivrance de cette AMM par les pouvoirs publics, qu'ultérieurement pour la prescription de ce médicament par le médecin, c'est le sacro-saint **rapport bénéfice / risque**. Quel(s) bénéfice(s) peut on espérer qu'en retirera le patient, et quels risques il encourt à consommer ce médicament. Il faut toujours avoir présent à l'esprit le fait que ce n'est jamais totalement impunément qu'on introduit dans l'organisme une molécule qui lui est étrangère (xénobiotique). Ce concept fondamental, s'inspire largement de l'adage « *primum non nocere* » (d'abord / surtout ne pas nuire). En d'autres termes, il est indispensable que les effets bénéfiques attendus du médicament soient très supérieurs aux effets indésirables. Ce concept a été récemment rappelé autant que popularisé par diverses affaires très médiatisées, déclenchant une vague d'éviction de la pharmacopée de médicaments qui y figuraient pourtant de longue date. Une autre notion se fait de plus en plus insistante, c'est le service médical rendu (S.M.R.) ainsi que l'amélioration du service médical rendu (A.S.M.R.), qui influent sur le prix de vente accordé au médicament ainsi que sur le taux de son remboursement par la sécurité sociale.

Les effets secondaires, latéraux, voire franchement adverses, sont appréciés en fréquence comme précisé ici : très fréquents > 10% ; fréquents > 1% ; rares > 1/1 000 ; très rares 1/10 000).

On demande aussi, sans toutefois l'exiger, qu'un médicament ait une action principale et pas (ou pas trop) d'effets latéraux, afin que l'effet sollicité / obtenu ne se trouve pas noyé dans le tumulte, le tapage, de pleins d'autres effets non utiles, voire même malencontreux ou dangereux.

C'est à l'aune de ces exigences, qui qualifient un médicament, que nous allons évoquer maintenant la situation du cannabis.

Quels bénéfices peut retirer le patient du cannabis qui lui serait prescrit, et quel(s) risque(s) encourrait-il en le prenant? Rappelons que ce n'est en effet jamais totalement impunément qu'on introduit dans l'organisme, une molécule qui lui est étrangère (xénobiotique), qu'elle soit d'origine végétale ou qu'elle soit obtenue par synthèse chimique totale. Il existe, de façon peu justifiée, une indulgence de principe pour le végétal et une suspicion tenace pour les substances synthétiques. « Le poison est dans la dose » et l'on connaît de nombreuses substances d'origine végétale qui manifestent une grande toxicité à de très faibles doses : L'aconitine de l'aconit tue au 1/10<sup>ème</sup> de milligramme ; la ricine du ricin, la strychnine de la noix vomique, ou encore la digitaline qui fit florès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ont été éliminées de la thérapeutique en raison de leur faible index thérapeutique (rapport entre la dose développant l'effet désiré et la dose faisant apparaître des manifestations toxiques).

Le rapport bénéfice-risque fait la balance entre d'un côté le(s) bénéfice(s) que pourrait retirer le patient du médicament, en raison de son effet sur le(s) trouble(s) qu'il éprouve, sur la maladie dont il est victime et de l'autre côté, les dangers qu'il encourrait à le consommer. Qu'en est-il du cannabis considéré à l'aune de ce critère majeur ?

Au début de sa commercialisation, «Tout nouveau, tout beau», le médicament peut susciter un réel engouement. Pourtant, au fil du temps, s'accumulent des informations qui peuvent relativiser cet enthousiasme, voire parfois le faire virer au cauchemar, au point de justifier son retrait du marché. Quand on sollicitait l'avis de mon grand père (Louis Costentin) sur un nouveau médicament, sa réponse était, invariablement, «Prenez-en pendant que ça guérit». Si le cannabis a pu autrefois participer à certaines pharmacopées, des raisons diverses l'en ont fait disparaître, avant même que de multiples données (récentes pour la plupart) aient justifié de ne pas le faire réapparaître, d'autant que, dans l'intervalle, d'authentiques et puissants médicaments ont vu le jour, qui occupent, avec une plus grande efficacité et une plus grande sécurité, les créneaux thérapeutiques que certains avaient entrevu au cannabis ou à tel ou tel de ses composants (et non pas dérivés, ce qui ne veut rien dire s'agissant d'une plante ; n'en déplaise aux rédacteurs pressés du récent décret).

➤ Excluons, malgré les termes de ce décret bâclé, la plante elle-même, le cannabis, en raison de sa composition éminemment variable, tant dans son taux de THC (dont l'importance domine), que dans l'importance relative des différents autres composants ou substances associé(e)s : cannabidiol, cannabi-... («cannabitruc», cannabimachin et cannabichose») et redisons bien fort : «Végétal varie, bien fou qui s'y fie» !

➤ Si l'on considère isolément le THC à l'état pur, on s'affranchit de la critique majeure précédente, mais on s'expose à maintes autres objections :

1) Des activités nombreuses, incohérentes et parfois (très) malencontreuses.

- Par exemple, pour bénéficier d'un effet analgésique, il faut accepter «en prime» l'effet orexigène. Si cet accroissement de l'appétit peut être sans conséquence, il sera par contre malencontreux chez un sujet en surpoids et pire chez un sujet obèse (il s'agit là de populations morbides en pleine expansion). Chez le patient victime d'une sclérose en plaque, avec une invalidité physique qui réduit sa dépense énergétique, cette stimulation de l'appétit accroîtra son poids et compliquera les gestes d'assistance que peuvent requérir sa toilette, son habillage, son couchage, ses exonérations....

- Il fut un temps où l'on amenait sur des plateaux de télévision des sidéens afin qu'ils témoignent des bienfaits extraordinaires que leur procurait le cannabis, en particulier sur leur appétit. Le charme est rompu depuis que l'on sait ses effets immunodépresseurs, parfaitement déplorables dans une maladie caractérisée justement par une immunodépression. Souffler sur le feu ou jeter de l'eau dessus pour l'éteindre, il faut choisir !

- Pour bénéficier de ses effets antispastiques, myorelaxants (contre des spasmes musculaires squelettiques), il faudrait s'accommoder d'une sédation, d'une ivresse puis, au long cours, d'une pharmacodépendance / addiction / toxicomanie / assuétude (comme on disait autrefois). Et là le «bricolage» commence. Dans une spécialité, le Sativex®, le fabricant a cru devoir associer au THC du cannabidiol, (un

autre cannabinoïde) dans le dessein de renforcer certains effets du THC et de relativiser certains de ses méfaits....

2) Les bénéfices excipés sont, pour chaque effet revendiqué, d'un niveau modeste, voire très modeste, comparés à ceux des médicaments de référence. Par exemple, les effets anti nauséeux / anti émétiques sont mineurs, comparés à ceux des sétrons (Kytril®, Navoban®, Zophren®....) dont l'action est à la fois très sélective et très puissante. Les effets anti glaucomateux du THC ne l'emportent sur aucun des nombreux agents disponibles à cet effet ; médicaments qui appartiennent à plus d'une demi douzaine de classes pharmacologiques différentes (inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ; prostaglandines ; cholinomimétiques d'action directe, ou d'action indirecte ; inhibiteurs de l'activité cholinestérasique ; agonistes des récepteurs alpha 1 ou des récepteurs alpha 2 adrénergiques ; béta-bloquants cardio sélectifs). Les effets myorelaxants du THC sont très inférieurs à ceux du tétrazépam (une benzodiazépine, le Myolastan® (dont la survie sur le marché est pourtant compromise en raison d'effets immunoallergiques d'expression cutanée). La puissance analgésique du THC se situe entre celle du paracétamol et celle de l'aspirine, c'est dire que si elle n'est pas négligeable, elle n'a néanmoins rien d'exceptionnel ni d'irremplaçable ; quand bien même ses effets ébriants conduisent le patient à la magnifier.

3) Le devenir dans l'organisme d'un xénobiotique, utilisé à des fins thérapeutiques, correspond à sa « pharmacocinétique ». La pharmacocinétique du THC est singulière à divers égards, du fait en particulier, de son exceptionnelle solubilité dans les graisses / lipides ; ce qui a pour corolaire une très faible solubilité dans l'eau. Cette caractéristique conditionne sa répartition très hétérogène dans l'organisme, au profit des organes les plus riches en substances lipidiques que sont le cerveau, les panicules adipeux, les testicules. Elle conditionne également une très longue rémanence / persistance dans ces tissus (véritable thésaurismose).

Laissant se distribuer librement le THC entre une phase aqueuse (équivalent du plasma sanguin) et une phase huileuse, (équivalent du tissu cérébral), on constate qu'à l'équilibre la concentration dans cette dernière phase est 100.000.000 (soit  $10^8$ ) de fois plus élevée que dans la phase aqueuse. Cela s'exprime par ce que l'on appelle le « coefficient de partage P » ; on dit que le Log P du THC = 8 (celui de l'héroïne est de 100, i.e. Log P = 2 ; celui de la cocaïne est de 1000, i.e. Log P = 3). Avec le THC, insistons sur ce point, il est de 100.000.000 (Log P=8), ce qui a diverses conséquences :

Entre le corps et le cerveau (exprimé trivialement, entre le rez de chaussée et le premier étage), existe une frontière fonctionnelle, la « barrière hémato-encéphalique ». A son niveau s'opère, à partir des substances circulant dans le sang, une sélection entre celles qui pourront accéder au cerveau et celles qui ne le pourront pas. Le THC, du fait de son exceptionnelle lipophilie, franchit avec une très grande facilité cette barrière et diffuse alors librement dans toutes les structures cérébrales.

Les tissus les plus abondamment perfusés, tel le cerveau (qui reçoit, à chaque contraction du ventricule gauche, un quart du débit cardiaque), sont donc les plus abondamment servis en THC. Si le flux sanguin apporte le THC en abondance au cerveau, le reflux, lui, ne le remporte pas. Le THC est littéralement bu par les substances de nature lipidique qui constituent le cerveau. On peut comparer cela à des vagues venant s'épandre sur une plage de sable sec. Tant que le sable peut les

boire, ces vagues ne repartent pas. Chaque administration consécutive vient accroître cette accumulation, ce stockage de THC. Il lui fera suite, au très long cours, un relargage, une libération, dans le sang qui, alors, le transportera dans le foie. Au sein de ce dernier, le THC sera transformé en des dérivés solubles dans l'eau (11-OH – THC, puis dérivé carboxylique -COOH), qui seront éliminés par le rein, dans l'urine.

Le stockage cérébral, et plus largement corporel, du THC n'a d'équivalent pour aucun médicament, à l'unique exception peut-être de l'amiodarone = Cordarone® (un antiangoreux-antiarythmique). Le THC se désorbe lentement des lipides qui l'ont stocké, il repasse alors, mais à de bien plus faibles concentrations «qu'à l'aller», devant ses récepteurs CB<sub>1</sub>, qu'il stimule ainsi au très long cours.

Il a été montré (Smith-Kielland, en Australie) que des sujets qui avaient abusé au long cours du cannabis, et qui du fait de leur incarcération, avaient été contraints soudainement d'arrêter totalement sa consommation, éliminaient encore dans leurs urines, huit semaines plus tard, ces métabolites du THC.

Les effets d'un seul «joint» persistent, au moins à un certain degré, une semaine dans la tête ; tandis que ceux de nombreux joints perdurent, dans le cerveau et dans le corps, pendant près de deux mois. De la même façon, chaque administration de THC accroît le stock cérébral précédemment constitué. Pour aucune drogue connue on ne connaît une aussi longue persistance dans l'organisme. Cette persistance dissimule (mal) la dépendance psychique, même si elle permet au consommateur de prétendre «qu'il maîtrise sa consommation» puisque, se comparant au fumeur du seul tabac, il se vante (au début de sa consommation) de ne fumer qu'un joint, tous les un, voire deux, et même seulement tous les trois jours.

Il a été décrit des relargages de THC, subits, inopinés, à partir des stocks constitués (peut être en relation avec certains stress). La victime exprime parfois qu'il s'est senti plaqué au sol, comme une grosse pierre (« *stoned* ») ; il peut aussi relater des accès délirants ou hallucinatoires, à distance de la dernière consommation d'un abus chronique ; cela correspond à ce qu'on appelle « *flash back* ».

Le THC interagit avec un système de transport cellulaire des xénobiotiques, la glycoprotéine P (Gp P), qui intervient dans la résorption de nombreux médicaments et qui conditionne leur concentration cellulaire ainsi que leur excrétion. Ce phénomène débouche sur des interactions complexes avec des agents pharmacologiques de multiples familles qui viendraient à lui être associés.

### **A la thèse, que l'on vient de développer, essayons d'opposer l'antithèse.**

Si l'on se situait dans un contexte de soins palliatifs, d'accompagnement du mourant, dans une démarche toute compassionnelle, où la science impuissante doit s'effacer, où la croyance, la conviction, l'idéologie font surface, alors peut être le cannabis pourrait-il trouver une place. Chez ce patient qui va bientôt mourir, on peut lui autoriser beaucoup de choses pour améliorer son confort et apaiser l'angoisse du grand saut hors de l'existence. On n'est plus alors dans la thérapeutique, ni dans le médicament. C'est une fonction souvent confiée aux morphiniques, au-delà de leurs très puissants effets analgésiques. Dans la naïveté de mon enfance, quand j'entendais parler de patients en phase terminale, à qui était prescrit de la morphine, j'écrivais ce terme, avec mon imagination d'écolier, en deux mots : « mort fine ». L'alcool a quelquefois rempli cette fonction.

Excipant de trois propriétés que nous avons évoquées : L'effet immuno-dépresseur, l'effet myorelaxant, l'effet analgésique, certains neurologues ont entrevu l'intérêt de recourir au cannabis / THC dans la sclérose en plaque (S.E.P.). Dans cette affection, un mécanisme de type auto-immun ferait fabriquer des anticorps dirigés contre la gaine de myéline qui entoure les axones, perturbant la conduction de l'influx nerveux, au niveau des plaques de démyélinisation, à l'origine des troubles caractéristiques de la S.E.P. L'effet immunodépresseur pourrait contribuer à réduire la formation de ces anticorps nuisibles. Mais on dispose d'autres moyens beaucoup plus efficaces pour ce faire. Ainsi les corticoïdes à doses très élevées, ou les immunosuppresseurs matraquant certaines populations de lymphocytes (chlorambucil, azathioprine, interférons...). Ces troubles de la conduction nerveuse peuvent se traduire par des spasmes musculaires, faits de flexions douloureuses. D'où l'idée de mettre à profit les effets myorelaxants du THC, mais on dispose de benzodiazépines bien plus puissantes (le tétrazépam = Myolastan® par exemple) et d'analgésiques de même niveau (paracétamol) et d'autres plus puissants comme le tramadol, sans aller jusqu'à la morphine et ses succédanés). Nous avons déjà indiqué que les effets orexigènes chez des personnes à mobilité réduite risquaient d'induire des prises de poids marquées, qui compliquaient les soins à prodiguer. Par ailleurs, l'effet ébriant, l'ataxie, les troubles de l'équilibre produits par le THC s'ajouteraient, d'une façon très malencontreuse, au syndrome cérébelleux associé à cette affection. Si cette extrémité était choisie, car s'en serait une, elle devrait être réservée à des stades très avancés, quasi désespérés, de cette maladie, pour solliciter les effets stupéfiants, l'effet « planète » de ce THC.

### **En résumé et en matière de conclusion**

La revendication du cannabis thérapeutique est soutenue par les mêmes qui militent pour la dépénalisation de l'usage de cette drogue, préalable à sa légalisation, et même étape vers la légalisation de toutes les autres drogues. Quand ils appartiennent au corps médical, cette revendication s'exprime, dans des domaines thérapeutiques le plus souvent très à distance de leur domaine d'expertise. Leur position n'est pas fondée aux plans clinique, pharmacologique, toxicologique, neurobiologique ; de plus, ils méconnaissent manifestement, les données épidémiologiques.

Dans notre pays qui connaît des chiffres faramineux de consommateurs de drogues (ainsi que de psychotropes) la mise à disposition, sous une présentation thérapeutique de formes galéniques comportant du THC, constituera une incitation supplémentaire à la consommation de cette drogue. Elle en changera l'image, qui reste répulsive pour une majorité de français. Cette répulsion se trouvera de ce fait atténuée. D'ailleurs le décret précité a déjà été interprété par plusieurs de mes interlocuteurs comme une contradiction forte, puisque officielle, aux messages de prévention que je diffuse depuis de nombreuses années.

- Le THC développe une multitude d'effets, cette absence complète de spécificité l'invalide comme médicament.
- Il s'agit d'un agent toxicomanogène, ayant un très fort pouvoir d'accrochage. Il suffit pour s'en convaincre de constater qu'en dépit de son caractère illicite il recrute déjà 1.700.000 usagers réguliers ; il induit une pharmacodépendance psychique et



physique, qu'on ne tolère encore que pour les morphiniques et les benzodiazépines en raison de leur caractère, actuellement encore, irremplaçable.

- Il induit une ébriété (ivresse cannabique) incompatible avec la conduite des véhicules à deux ou quatre roues et avec l'exercice de beaucoup de professions ; il potentialise les effets de l'alcool (multipliant par 14 le risque d'accidents mortels de la route), ce qui doit être particulièrement considéré dans un pays qui compte plus de 4 millions d'individus alcoolo-dépendants.
- Il perturbe la mémoire de travail et la constitution de la mémoire à long terme. Sa consommation est totalement incompatible avec la poursuite d'une scolarité normale, au collège, au lycée, à l'université.
- Il a une toxicité cardio-vasculaire avec des expressions potentiellement graves.
- Il est immunodépresseur.
- Il est délétère pour les testicules.
- Il est néfaste pour la grossesse et le bébé qui en naîtra.
- Il interagit avec de nombreux autres médicaments.
- Il induit une tolérance à certains de ses propres effets, imposant à son consommateur d'accroître les doses pour maintenir leur intensité.
- Après avoir été anxiolytique, il devient anxiogène.
- Il est désinhibiteur, avec tous les risques qui sont attachés à ces levées d'inhibition.
- Après avoir été perçu comme antidépresseur, il aggrave les troubles dépressifs, avec les risques suicidaires qui leurs sont associés.
- Il induit *de novo* des expressions typiquement psychotiques (délire, hallucinations, correspondant à la « psychose cannabique »).
- Il peut décompenser une vulnérabilité à la schizophrénie, en aggraver le cours, créer une résistance aux traitements anti psychotiques, sous tendre le comportement agressif de certains schizophrènes.
- Il incite à la consommation d'autres drogues licites, alcool, tabac, ou illicites cocaïne, héroïne. Il contribue ce faisant aux polytoxicomanies.
- Il potentialise l'effet des psycholeptiques (sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques), ce qui doit être particulièrement considéré dans notre pays qui compte tant d'utilisateurs de ces médicaments
- On ne dispose (actuellement) d'aucun moyen efficace qui permette de soustraire un sujet devenu dépendant du THC à cette dépendance.
- Sa pharmacocinétique rend totalement imprévisible sa durée d'action, et très aléatoires les ajustements posologiques. Il fait l'objet d'un énorme stockage qui peut être suivi de relargages inopinés (« flash back »).

L'académie nationale de Médecine, par un raccourci saisissant : « Le cannabis, un faux médicament, une vraie drogue » a voulu éclairer l'opinion sur la manipulation qui pare le cannabis et / ou son THC des vertus d'un médicament. Cette académie, interrogée récemment par la direction du médicament, sur l'opportunité de publier le décret que nous déplorons, a exprimé, en l'argumentant, son opposition complète. Simultanément, mais de façon indépendante, l'académie nationale de Pharmacie, a, elle aussi, exprimé son opposition à ce décret. En dépit de ces avis, éclairés par l'analyse des meilleurs experts français de la thérapeutique, de la pharmacologie, de la toxicologie, de la psychiatrie, de la clinique, la ministre est passée outre à leurs sages recommandations. Sa décision, dès lors, ne relève plus de ces sciences ni de ces expertises, mais seulement de la politique et de l'idéologie, très loin des considérations médicales les plus réfléchies. Cette décision paraît très

grave pour la santé publique, pour l'image même du médicament et pour la banalisation de cette drogue qu'elle véhicule dans l'opinion.

A l'heure où l'on suspend régulièrement la commercialisation de médicaments, en raison d'effets indésirables perçus par la pharmacovigilance, comment peut-on introduire une drogue que l'on sait responsable de tant d'effets délétères, pour des bénéfices attendus d'une grande modestie ?

***Post scriptum* : Des perspectives thérapeutiques attrayantes ne peuvent cependant être exclues pour des cannabinoïdes qui auraient une action très sélective.**

Une piste intéressante est représentée par la recherche de molécules qui stimuleraient sélectivement les récepteurs cannabinoïdes du type CB<sub>2</sub>, dans une perspective analgésique, anti-inflammatoire, immunodépressive.... Cette stratégie pourrait permettre de bénéficier de certains des bons effets du THC, sans recruter ses méfaits psychotropes et toxicomanogènes.

Les nombreuses études consacrées au cannabis ont permis de découvrir les endocannabinoïdes, leur métabolisme, leurs récepteurs, leurs fonctions. Ce système apparaît comme très important pour la régulation, l'ajustement, du niveau des transmissions / communications inter-neuronales. Loin d'épauler ce système, s'il vient à être défaillant, le THC le caricature. Il s'impose en effet dans le cerveau, partout à la fois, intensément, durablement, rompant totalement avec la subtilité de son fonctionnement ; il se comporte tel l'éléphant dans un magasin de porcelaine.

Bloquer les récepteurs CB<sub>1</sub> avec un antagoniste, le rimonabant (l'ex Acomplia®) visait à bloquer, entre autres, l'effet orexigène des endocannabinoïdes (il était indiqué dans les obésités hyperphagiques). Il a du être retiré du marché en raison de l'anxiété et des troubles dépressifs qu'il engendrait. Ceci nous rappelle que ce n'est pas impunément que l'on manipule le système des endocannabinoïdes. Des stratégies prenant appui sur les endocannabinoïdes se dessinent telle l'inhibition de leur dégradation (par la Fatty Acid Amide Hydrolase = FAAH) ou encore l'inhibition de leur capture neuronale et gliale opérée par des transporteurs spécifiques. On manque de recul pour en apprécier l'intérêt.

Tableau. II : Comparaison des effets avérés du THC à ceux de médicaments de référence

---

➤ Analgésique	intensité comprise entre celle du paracétamol et celle de l'aspirine, inférieure à celle du tramadol ou de la codéine
➤ Anti-émétique	beaucoup moins efficace que les sétrons (granisétron, tropiséton, ondansétron)
➤ Anti-glaucomeux	au moins 7 classes de médicaments plus actifs : <ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique</li><li>- Prostaglandines</li><li>- Agoniste des récepteurs <math>\alpha_1</math> adrénergiques</li><li>- Agoniste des récepteurs <math>\alpha_2</math> adrénergiques</li><li>- Parasympathomimétiques directs ou indirects</li><li>- Bêta-bloquants</li></ul>
➤ Anxiolytiques	pas plus actif que les <ul style="list-style-type: none"><li>- antihistaminiques H1 (Hydroxyzine) non toxicomanogènes</li><li>- Buspirone non toxicomanogène</li></ul> moins actif que les <ul style="list-style-type: none"><li>- Benzodiazépines</li></ul>
➤ Myorelaxant	moins actif que les <ul style="list-style-type: none"><li>- Baclofène</li><li>- Tétrazépam</li></ul>
➤ Orexigène	à l'égal des antihistaminiques H <sub>1</sub> d'action centrale, de la périactine ou de la mirtazapine

---