



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 lui léguerons--

Lettre N° 32 octobre 2014
Président Pr. J. Costentin
Editeur en chef Pr. J.-P. Tillement

Un rayon de soleil dans « le ciel bas et lourd » de l'addiction au cannabis

Lorsqu'un individu est devenu dépendent / « accro » au cannabis on est totalement démuni pour l'en détacher. Ce constat justifie tous les efforts qui doivent être déployés afin d'empêcher nos jeunes de sombrer dans cette addiction. Une publication récente, de la prestigieuse revue « Science », donne à espérer qu'un traitement pharmacologique pourrait voir le jour.

« Pregnenolone can protect from cannabis intoxication » - Science 2014, 346, 94-98.

Cette publication associe plus de 20 chercheurs (de Bordeaux, de Barcelone, d'Aberdeen en Ecosse, de Greensboro aux USA).

Ces auteurs ont constaté que l'administration au Rat du tétrahydrocannabinol (THC, le principe actif majeur du cannabis) accroît la synthèse cérébrale de la prégnénolone (PREG), un dérivé du cholestérol, précurseur de la synthèse d'autres stéroïdes actifs au niveau cérébral, des « neurostéroïdes » et, surtout, que cette PREG se comporte comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs sur lequel agit le THC (les récepteurs CB₁). Ainsi, cette PREG réduit notablement divers effets du THC. Parmi ceux-ci, la tétrade : hypothermie, catalepsie, akinésie, analgésie.

Le THC accroît de façon intense (150%) et durable (2 heures), la production de PREG. Si l'on s'oppose à cette production, par un inhibiteur de la synthèse de PREG (aminogluthétimide), la tétrade des effets précités se trouve intensifiée. D'autres effets du THC (via la stimulation des récepteurs CB₁), tel l'accroissement de la prise alimentaire et la perturbation de la mémoire, sont prévenus par l'administration de PREG. Au plan neurobiologique, la PREG s'oppose à l'inhibition des libérations de deux neuromédiateurs : le GABA et le glutamate. La PREG s'oppose aussi à la libération de dopamine suscitée, dans le noyau accumbens, par le THC ; cet effet de libération étant une caractéristique commune à toutes les

drogues. La PREG, enfin, a réduit l'auto-administration intra-veineuse d'un agent du type THC (stimulant des récepteurs CB₁, le WIN 55-212-2).

La PREG, qui ne trouble pas la liaison du THC à ses récepteurs CB₁, agit néanmoins au niveau de ces récepteurs pour s'opposer à la transmission du signal qu'aurait dû évoquer le THC par l'occupation de ces récepteurs. La PREG est donc un « modulateur allostérique » de ces récepteurs. On se prend déjà à imaginer que des molécules, s'inspirant de la structure chimique de la PREG, pourraient être développées, qui reproduiraient, à partir d'une administration par voie orale, sur un mode plus intense et plus durable que la PREG, les effets de cette dernière, annihilant les effets du THC et faisant rompre dès lors avec sa consommation.

Et l'on redécouvre que « pétard du matin fait « poil dans la main » et que pétard du soir fait « trou de mémoire »

Deux études récentes (2014) totalement indépendantes ; l'une dans « The Lancet-Psychiatry » (E. Silins, R. Mattick) effectuée en Australie, l'autre, dans « Drug Alcohol Depend. » (A.K Danielsson, P. Allebeck), effectuée en Suède, quantifient ce que l'on savait tous (ou presque), à savoir que l'usage du cannabis chez les adolescents peut littéralement plomber la suite de leur existence. La première montre son énorme impact sur l'échec dans l'enseignement secondaire ; la seconde montre les conséquences sur la marginalisation sociale, lue au travers de l'attribution de l'aide sociale à l'âge adulte.

In memoriam



Le professeur Pierre Delaveau, qui fut un des piliers de notre CNPERT vient de nous quitter, laissant ses très nombreux amis dans la peine.

Nous voudrions résumer les grands traits de sa très riche carrière. Il naquit en 1921 à Charenton-le-Pont, où ses parents étaient instituteurs. Il effectua simultanément, durant la période de la guerre, ses études de pharmacie et des études à la faculté des sciences, ces dernières étant déjà axées sur la botanique. Après la guerre il fit ses études de médecine. Il prépara une thèse dans chacune de ces trois disciplines et fut lauréat, tant de la faculté de Pharmacie que de la faculté de Médecine.

Par l'étendue exceptionnelle de ses connaissances, de sa compétence scientifique et de son dynamisme, sa vie professionnelle et son rôle au sein de l'Académie furent particulièrement riches.

Les grands pôles de sa carrière scientifique se conjuguèrent : Il fut enseignant-chercheur, professeur de pharmacognosie (la science qui porte sur les substances biologiquement active du monde végétal, et qui était autrefois la principale source des principes actifs utilisés en thérapeutique) à la Faculté de Pharmacie de Paris de 1958 à 1987. Il participa, au plus haut niveau, à de nombreuses instances scientifiques, professionnelles et administratives, nationales et européenne : Commission nationale de la pharmacopée ; groupe de travail « Plantes médicinales » du ministère de la Santé ; groupe de travail « Médicaments d'origine végétale » de la commission des communautés européennes ; expert-analyste agréé par le ministère de la Santé pour le contrôle des spécialités pharmaceutiques en vue de l'autorisation de leur mise sur le marché ; président de l'association française des enseignants de matière médicale ; membre titulaire du conseil supérieur d'hygiène publique de France, dans la section « Nutrition et hygiène de vie ». Jusqu'aux derniers instants de sa vie, il voua une véritable passion pour le monde végétal ; en juillet, chez sa fille, il s'adonnait au jardinage

A la confluence de sa double formation médicale et pharmaceutique, il fut, d'autre part, un éminent biologiste hospitalier :

Ancien interne des Hôpitaux de Paris (1943-1948, Hôtel Dieu de Paris), il s'est vu confier, en 1952, la direction du laboratoire de biologie du Centre Médico-chirurgical Foch (Suresnes), où il développa, dans le laboratoire central, qu'il dirigea durant 25 ans, des sections spécialisées en hématologie, microbiologie, hormonologie, immunologie, biochimie .

Il fut Vice-Président de la Section G de l'Ordre National des Pharmaciens.

Riche de ces multiples compétences et expériences scientifiques et professionnelles, il développa une intense activité académique : A l'Académie nationale de Pharmacie, dès son élection en 1970, au sein des Commissions du Langage et des Lectures ; comme Secrétaire annuel en 1984 ; Président de la 2ème section en 1997 et 1998 ; membre du Conseil, il fut Vice-président puis Président de cette académie en 1999. Dans le cadre de la Commission du Langage, dont il assura une longue présidence, il initia et conduisit la rédaction des deux premières éditions du Dictionnaire des Sciences Pharmacologiques et Biologiques, de 1997 à 2001. A l'Académie nationale de médecine, où il fut élu en 1991, membre de la 3ème Division de la Section des Sciences Pharmaceutiques qu'il dirigea, il anima le Groupe du « Dictionnaire » qui conduisit à la publication du Dictionnaire de l'Académie nationale de médecine sous sa forme électronique en 2010.

Il fut également membre de l'Académie de Chirurgie Dentaire.

Membre de nombreuses sociétés savantes et de nombreux Comités de rédaction de revues scientifiques, auteur de plus de 200 publications scientifiques et de plusieurs ouvrages, se mettant à la portée du plus large public, notamment : « Plantes agressives et poisons végétaux (Ed. Horizons de France), 1974 ; « La Mémoire des Mots » (Ed. Pariente), 1992 ; « Expliquez-moi les plantes » (Ed. Pharmathèmes), 2004 ; « Expliquez-moi l'obésité » (Ed. Pharmathèmes), 2005 ; « Café, thé, chocolat-leurs bienfaits pour le cerveau et pour le corps », en association avec Jean Costentin (Editions Odile Jacob), 2012.

Il avait rédigé plusieurs billets dans notre Lettre du CNPERT et s'était engagé à en écrire, à court terme, plusieurs autres. Il était un de nos conseillers très écouté. Parmi les mots qui sont revenus le plus souvent dans les messages de condoléances qui nous ont été adressés, par ceux qui savaient la proximité amicale qu'il avait avec chacun de nous trois, ainsi qu'avec le général Claude Giudicelli (nous quatre nous intitulant parfois « ses trois mousquetaires ») : nous relèverons ceux de : « Délicatesse, empathie, exceptionnel, intelligence vive, savant, subtil, élégant, compétence, amabilité, enthousiasme, altruisme, convictions fortes, courage, éloquence très distinguée, humaniste, culture encyclopédique, rigueur...

Nos déjeuners à cinq, les mardis, près de l'académie de Médecine, étaient de grands moments de réflexion, d'humour, de littérature, de philosophie, beaucoup plus que de gastronomie.

Pierre Delaveau et son Epouse, à laquelle il vouait une grande admiration qu'il exprimait souvent, avaient quatre enfants. Nous les avons rencontrés lors de la messe de son inhumation à Tours, en Août, puis lors de la cérémonie commémorative en l'église de sa paroisse parisienne (St Etienne du Mont, qui jouxte le Panthéon) le 17 septembre.

Pierre Delaveau était Chevalier de la Légion d'Honneur, Officier de l'Ordre national du Mérite, Officier de l'Ordre des palmes académiques.

Nous présentons à madame Delaveau et à ses enfants nos très sincères condoléances

J. Costentin, J.-P. Goullé, J.-P. Tillement

Les cigarettes électroniques / e-cigarettes/ vapoteurs espoirs et craintes

**Professeur Jean Costentin
Président du CNPERT**

Il n'est pas de bonnes idées qui ne puissent être détournées au point de virer à l'aigre ; cette préoccupation déjà se fait jour avec la cigarette électronique.

Il s'agit, à l'origine, d'une très bonne idée. Rappelons que ces « vapoteurs », conçus à partir de l'idée princeps d'un pharmacien chinois, Hon Lik, dont le père serait mort victime du tabac, sont conçus pour vaporiser de la nicotine lors de chaque aspiration qui chauffe, électriquement, une résistance. Ce faisant, l'utilisateur inhale essentiellement de la nicotine, objet de son addiction, mais aussi une faible quantité de substances autres (acétaldéhyde, acroléine), peut-être toxiques ?, issues de la décomposition thermique du polyéthylène glycol (qui constitue le solvant de cette nicotine), mais qui sont en bien plus faible quantité que dans la fumée d'une cigarette (« le poison est dans la dose »).

Les recharges de nicotine sont de différents dosages ; elles peuvent ainsi être mises à profit dans une démarche de réduction des doses, pour aller très progressivement vers l'abstinence. Certes, l'usage du vapoteur entretient la gestuelle du fumeur, tout comme l'arrivée de vapeurs chaudes dans la bouche contribue, sur un mode Pavlovien, à entretenir la dépendance à cette nicotine, qui constitue l'élément majeur de la tabaco dépendance.

La toxicité de la cigarette s'exprime par 73 000 morts chaque année en France - 20 fois plus mortelle que les accidents de la route. Chaque jour 200 morts du tabac sont à déplorer. Comme si un Airbus, occupé par 200 fumeurs, se crashait quotidiennement. Ce faisant, le tabac est la première cause de mort évitable. Ainsi, un fumeur sur deux mourra d'une cause en relation avec sa consommation tabagique. De plus, ceux qui y survivent présentent fréquemment des troubles qui peuvent altérer gravement la qualité de leur survie (amputation pour artérite, insuffisance cardiaque post-infarctus, aphonie, dysphonie d'un cancer du larynx, séquelle neurologique d'un accident vasculaire cérébral, dyspnée en relation avec une bronchopneumopathie chronique obstructive,...). Je sens les fumeurs au bord de la suffocation, aussi j'arrête là l'évocation de l'étendue du désastre. Elle illustre pourtant parfaitement les méfaits d'une drogue licite consommée, de ce fait, par quatorze millions de nos concitoyens, qui ne parviennent pas à s'en détacher.

La toxicité de la cigarette est aussi liée aux goudrons cancérigènes, issus de la combustion du végétal (cancers de la sphère O.R.L. et de l'appareil broncho-pulmonaire. Notons que l'ajout de la résine du cannabis (« Shit » = « haschich ») pratiqué par plus d'un million et demi de fumeurs, en élevant de 200°C la température de combustion, produit 7 fois plus de goudrons cancérigènes que le seul tabac et davantage également d'oxyde de carbone. Néanmoins ils s'en trouvent, à l'heure où l'on réalise enfin l'étendue du drame tabagique, pour prôner la dépénalisation et

bientôt la légalisation du cannabis (cf. le projet de loi présenté au Sénat par Europe Ecologie - les Verts), comme s'ils rêvaient d'ajouter à la toxicité du tabac, dont on est incapable d'enrayer la consommation, celle encore plus grande du cannabis (fin de cette apostille).

La toxicité du tabac est aussi celle de l'oxyde de carbone / monoxyde de carbone / CO qui, dans le gaz des cokeries d'autrefois, était à l'origine des graves (et souvent mortelles) intoxications collectives. Il frappe encore aujourd'hui autour des poêles au tirage défectueux. Cet oxyde de carbone est un poison pour l'hémoglobine, le pigment de nos globules rouges, préposé au transfert de l'oxygène depuis les poumons qui le captent, aux tissus qui le consomment. L'oxyde de carbone, en se liant à l'hémoglobine d'une façon irréversible, empêche l'oxygène d'être transporté.

La toxicité du tabac est enfin celle de la nicotine, qui reproduit au niveau de certains récepteurs (les récepteurs nicotiques) les effets d'un neuromédiateur - l'acétylcholine. Au niveau du corps la nicotine affecte spécialement le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire, déterminant une vasoconstriction (artérites, angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, baisse de la perfusion du placenta chez la femme enceinte...). Au niveau cérébral, la nicotine stimule le « système de récompense », le « circuit du plaisir », ce qui aboutit à une libération accrue de dopamine, dans une toute petite, mais très importante (fonctionnellement) structure du cerveau, le noyau accumbens (ou striatum ventral). A cette libération de dopamine est associée une sensation de plaisir. Quand cette libération cesse, survient alors le déplaisir, la frustration, l'irritation, l'incomplétude et même des troubles qui, s'apparentent au syndrome dépressif, à une dépression de l'humeur, à « la déprime ». Pour pallier ces troubles le fumeur a sous la main, dans sa poche ou son sac, le paquet de cigarette d'où, à intervalles réguliers, il extrait sa petite dose de mort, et produit ces voluptueuses volutes tueuses.

Pour accroître la libération de dopamine, à partir de laquelle s'édifie l'addiction, les fabricants de cigarettes ajoutent au tabac des substances (chromones et autres) dont la combustion donne naissance à des aldéhydes volatiles (formol, acétaldéhyde, propionaldéhyde, acroléine....) qui inhibent l'enzyme de dégradation de la dopamine (Monoamine oxydase = MAO des types A et B). Ces aldéhydes volatiles ferment, en quelque sorte, les portes de l'écluse dopamine ; le niveau de cette dopamine s'élève derrière les portes de l'écluse. Alors apparaît la nicotine, qui ouvre les portes de ces écluses, libérant une quantité plus importante de dopamine, que ne l'aurait fait la seule nicotine. Le plaisir éprouvé est plus grand, mais le déplaisir consécutif l'est aussi, tout comme le besoin d'accéder plus vite à une autre cigarette pour le dissiper.

La composition des recharges de nicotine pourrait permettre de ne pas produire d'aldéhydes volatiles, ces « boosters » d'accrochage à la nicotine. C'est la société Imperial tobacco qui a acquis le brevet de la e-cigarette ; cette société n'a aucune raison objective d'aider le public à diminuer la consommation de ce qui fait sa fortune, quand ils font montre, par ailleurs de tant de subtilité pour l'accroître.

Résumons-nous : la e-cigarette correspond à la toxicité du tabac fumé, amputée de celle des goudrons cancérigènes, de celle de l'oxyde de carbone et, si les

producteurs le veulent bien, de la présence des aldéhydes volatiles qui accroissent les effets recherchés de la nicotine. C'est donc un outil utile à la réduction de la mortalité, mais aussi de la morbidité tabagique. L'espoir réside en outre, dans le recours aux recharges à des taux décroissants de nicotine (de 20 mg à 0 mg) pour aller progressivement vers l'abstinence complète et définitive. Si ce sevrage intervient avant l'âge de 40 ans ; une étude récente a montré que l'individu qui a vaincu son addiction au tabac avant cet âge se retrouve dans le groupe statistique de ceux qui ne devraient ni mourir ni souffrir significativement de leur tabagisme antérieur.

L'histoire du vapoteur peut-être une belle histoire si elle n'est pas polluée, pervertie, détournée, caricaturée par d'immondes manœuvres mercantiles, que l'on voit déjà pointer, et qu'il faudra déjouer, sans faiblesse ni tergiversations.

- Le vapoteur ne doit pas être un moyen d'accroître la consommation de nicotine chez le fumeur de tabac. Aussi doit-il être interdit en tous lieux où il est interdit de fumer du tabac (bureaux, ateliers, gares, quais du métro, restaurants, cafés, transports en commun, salles de cours, hall de faculté...

- Le vapoteur ne doit pas être utilisé par les jeunes pour devenir dépendants à la nicotine, et partant pour être recrutés pour le tabac. La vente aux mineurs doit continuer d'être interdite. Néanmoins, pour ne pas en priver ceux qui ont déjà été recrutés par le tabac, le dispositif et ses recharges doivent pouvoir être acquis par leurs parents, qui se trouveront opportunément mobilisés pour nouer le dialogue avec leur progéniture à propos des addictions, à commencer par celle du tabac, aidés qu'ils seraient par la remise d'un opuscule qu'eux, les parents, auront le courage de lire afin d'en restituer les éléments essentiels

- Les recharges devraient être exemptes de tous adjuvants, en tant qu'agents influant sur la saveur, l'odeur/ le parfum, aux fins d'accroître l'appétence et de constituer un moyen d'accrochage supplémentaire, chez les jeunes. Une publicité récente en annonçait pour une marque 35 types différents d'additifs !

- La composition des recharges devrait être complètement précisée et soumise au contrôle du laboratoire national de contrôle.

- Il sera très important de traquer le détournement de ces vapoteurs pour la dispensation d'autres drogues, tel de tétrahydrocannabinol du cannabis, à partir de recharges faites d'huile de cannabis, ou de cocaïne base (« crack »), en solution dans un solvant organique.

- Ces vapoteurs ne devraient pas être vendus dans les bureaux de tabac, car l'acheteur serait à

chaque passage tirillé entre l'acquisition d'une recharge ou celle d'un paquet de cigarettes. On ne voit pas pourquoi les buralistes s'inscriraient dans un processus susceptible de conduire à une abstinence qui les priverait de clients ; enfin comme ils s'avèrent incapable pour nombre d'entre eux de respecter l'interdiction de vente de cigarette aux mineurs, on ne doit pas leur faire davantage confiance avec ces vapoteurs et leurs recharges.

- Une incitation forte devrait être faite pour que ces vapoteurs soient mis au service de l'instauration de l'abstinence. Les recharges comportant les plus hauts taux de nicotine ne devraient être dispensées que dans les pharmacies, par des pharmaciens. Le patient, en remplissant le questionnaire du test de Fagerström, indiquerait à son interlocuteur pharmacien le degré de sa dépendance, lui permettant d'apprécier le taux de nicotine des premières recharges à utiliser. Un protocole serait convenu pour la décroissance des doses ; Plusieurs études ont montré l'importance d'un soutien psychologique par un tiers pour la réussite de l'abstinence. Dans ces conditions, le pharmacien percevrait des honoraires et le patient se verrait rembourser les recharges par la sécurité sociale. Au maximum lors de deux tentatives sur une même année. Ne dites pas que, dans le pauvre état de notre sécurité sociale, cela serait impossible. Le tabac coûte si cher à la nation, que pour qu'il cesse de lui coûter son prix devrait être multiplié par trois. Cette augmentation de prix constitue un moyen de dissuasion, et une partie de ce prélèvement pourrait être dédié aux actions de prévention et de sevrage. Dans la lutte contre le tabac il ne serait pas aberrant de verbaliser le mineur qui fume sur la voie publique, l'amende étant acquittée par les parents, afin de les réintroduire dans un aspect important de l'éducation et de les inciter à s'investir dans la préservation de la santé de leurs enfants.

Inscrivez-vous au blog du CNPERT « drogaddiction », Vous serez informé des tous nouveaux messages que nous y introduisons, pour votre information sur les drogues et les toxicomanies. Il est gratuit et sans spam.