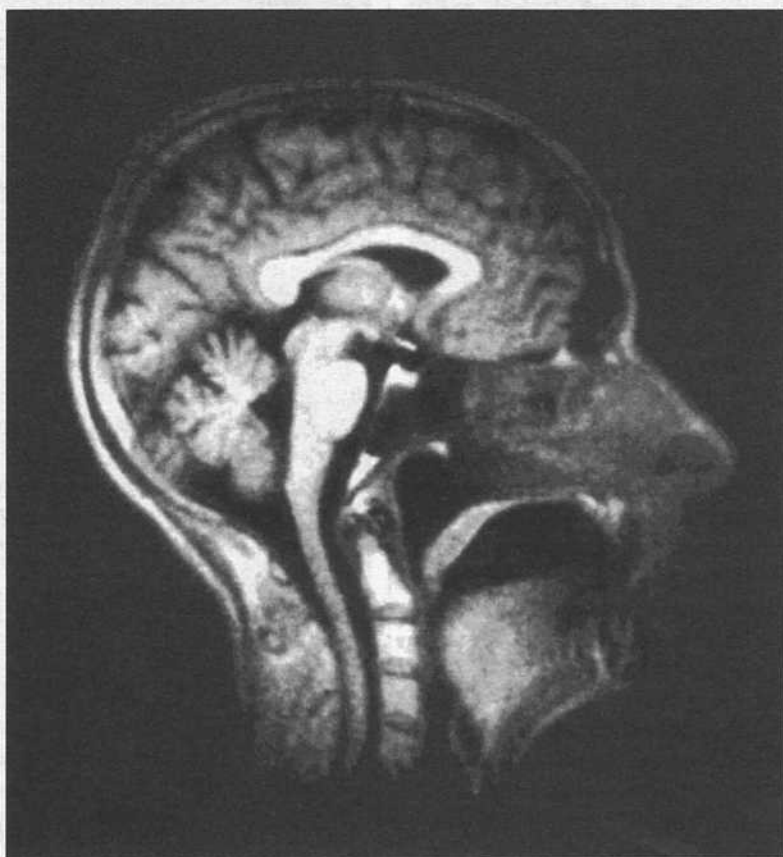


# Le cerveau, cible du cannabis

*De nouvelles recherches sur le cannabis confirment ses effets nocifs sur les fonctions cognitives.*

**KAREN STEINHERZ  
THOMAS VISSING**



**L**a marijuana est la drogue illécite la plus couramment consommée aux Etats-Unis ainsi qu'en Europe, et l'une des premières que les adolescents essayent. Aux Etats-Unis, selon des estimations prudentes, plus de 5,5 millions d'adultes fument au moins une fois par semaine de la marijuana.

La marijuana (*Cannabis sativa*) est connue depuis quatre mille ans mais son principal composé psychoactif — le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) — n'a été identifié qu'en 1964 par deux biochimistes israéliens, Raphael Mechoulam et Y. Gaoni. C'est cette substance qui produit l'effet de « planer », la sensation d'intoxication, que les consommateurs recherchent.<sup>1</sup> La marijuana contient plus de quatre cents composés dont soixante sont des cannabinoïdes, c'est-à-dire des composés psychoactifs pouvant être extraits du cannabis ou produits dans le corps suite à son ingestion et sa biotransformation en métabolites.

Nous allons ici analyser certains des aspects les plus importants des recherches sur la marijuana et de ses effets négatifs sur le cerveau. Toutefois, nous n'aborderons pas ici les nuisances que la marijuana peut également induire pour les poumons et les fonctions de reproduction. Il est clair que le cerveau dépend du bon fonctionnement des autres organes du corps, par exemple en ce qui concerne son approvisionnement en oxygène ou en glucose. De son côté, le cerveau a en charge le contrôle du corps — c'est le siège de l'intelligence, de la mémoire, de la volonté et des émotions.

Le  $\Delta$ -9-THC est présent dans la résine que l'on trouve principalement dans les sommités fleuries de la plante, un peu moins dans les feuilles et encore moins dans les fibres de la tige. En conséquence, la puissance psychoactive varie beaucoup en fonction de la partie de la plante que l'on utilise. La forme la plus puissante est préparée avec de la résine pure provenant des feuilles et des tiges. C'est le hachisch dont la concentration en  $\Delta$ -9-THC se situe entre 8% et 14%. Vient ensuite l'herbe qui est préparée exclusivement à partir des sommités séchées du pied femelle non pollinisé. Cette forme de marijuana contient entre 4% à 8% de THC.<sup>2</sup> (Sauf autres précisions ou quand il s'agit d'expériences animales, nous parle-

rons ici du cannabis fumé.)

En Hollande, il est possible d'acheter des variétés de cannabis contenant en moyenne 20% de THC. Quant à savoir si le niveau de puissance d'autres types de cannabis se stabilise à la fin des années 90 ou s'il atteint, voire dépasse, le niveau hollandais, cela reste du domaine de la controverse. En Europe comme aux États-Unis, la communauté médicale et la police s'efforcent à trouver la réponse à cette question.

## Le cerveau comme cible

Etant donné que le  $\Delta$ -9-THC, comme toutes les drogues, s'attaque principalement au cerveau, les scientifiques se sont efforcés à comprendre les effets du cannabis sur le système nerveux central.

L'effet est le plus intense pendant les deux à trois premières heures après la consommation du stupéfiant. Le consommateur de cannabis ressent le plus souvent la disparition du stress, une plus grande liberté d'association et une euphorie.<sup>3</sup> Suivant la quantité absorbée, le cannabis a soit un effet euphorisant soit stimulant, mais il peut également changer. L'effet est fortement tributaire de l'état psychologique du consommateur, de son expérience avec le cannabis et de son environnement social — tous ces facteurs jouent un rôle en rapport avec la complexité chimique de la drogue et ses nombreux effets sur la personnalité.

L'inhalation du cannabis permet au  $\Delta$ -9-THC d'être rapidement absorbé par le flux sanguin. Ensuite, les cannabinoïdes ayant la particularité d'être liposolubles, la drogue et ses métabolites traversent facilement la barrière hémato-encéphalique qui limite l'entrée au cerveau de nombreuses autres substances, dont les antibiotiques et des médicaments de traitement du cancer. Après la biotransformation dans le foie, et dans une moindre mesure les poumons, les métabolites du THC atteignent les tissus adipeux où ils sont stockés et peuvent y rester longtemps avant d'être éliminés.<sup>4</sup> Même si le métabolisme diffère d'un individu à un autre, il a été établi que le consommateur quotidien de cannabis court plus de risques que le consommateur occasionnel en raison de la lente élimina-

tion du THC.<sup>5</sup>

Le  $\Delta$ -9-THC provoque chez les hommes et les animaux de nombreux déficits cognitifs caractéristiques puisqu'il perturbe, notamment suite à une consommation chronique, le bon fonctionnement du cerveau. On a pu observer des déficits de la mémoire à court terme, des détériorations des capacités psychomotrices, des altérations de l'appréciation du temps, des manifestations de paranoïa, une fragmentation de la pensée ainsi que des états léthargiques.<sup>6</sup>

Jusqu'en 1988, on ne savait pas clairement comment les cannabinoïdes affectaient le corps. Il existait en effet peu d'éléments biologiques ou neurologiques permettant d'établir un lien entre les troubles comportementaux observés et les mécanismes neuronaux. En outre, les chercheurs ne disposaient pas de substance imitant les effets du THC (« analogue »), ce qui leur aurait permis d'étudier la pharmacocinétique de la marijuana et de déterminer si elle entraîne une dépendance et provoque des troubles mentaux. En l'absence de conclusions définitives, la marijuana devint l'objet d'une importante polémique publique. Le lobby antiprohibitionniste et de nombreux médias la qualifièrent de « drogue douce ». En la distinguant des opiacés, de la cocaïne, de l'alcool et des méthamphétamines, tous considérés comme « drogues dures » ou entraînant une dépendance, les risques dus à la consommation du cannabis furent minimisés.

## De nouvelles découvertes dans un ancien domaine

Depuis 1988, on a réalisé de nouvelles découvertes essentielles sur le mode d'action de la marijuana aux niveaux biochimique et moléculaire. Grâce à ces données, la recherche sur le cannabis est entrée dans une nouvelle phase où les scientifiques suivent ses effets sur différentes régions du cerveau, parmi lesquelles l'hippocampe, le cortex, l'hypophyse et les noyaux gris centraux (**Figure 1**).

La recherche sur la marijuana remonte au XIX<sup>ème</sup> siècle. Le psychiatre français, Jacques-Joseph Moreau (1804-1884), considéré comme le père

de la psychopharmacologie moderne, fit paraître en 1845 un livre intitulé *Du hachisch et de l'aliénation mentale*. Ses observations restent encore valables aujourd'hui. Il observa que les effets de la marijuana sur le cerveau sont multiples et subtils, et pas toujours perceptibles à l'œil nu. Moreau est le premier chercheur à avoir mené des travaux systématiques sur les stupéfiants et à avoir enregistré et analysé ses observations.

Après avoir observé les effets du hachisch sur certains de ses patients à l'hôpital psychiatrique de Charenton, il écrit :

« Oui, incontestablement, des modifications (nous n'osons nous servir du terme de lésion) existent dans l'organe chargé des fonctions intellectuelles, mais ces modifications ne sont pas ce que l'on veut qu'elles soient généralement ; et, sous la forme qu'on s'imagine et qu'on leur prête, elles s'échapperont toujours aux recherches des investigateurs. Ce n'est pas de telle ou telle disposition particulière, anormale, des diverses parties de l'organe de la pensée, disposition moléculaire, fixe, dont la texture de l'organe se trouverait altérée, qu'il faut chercher, mais dans une altération de la sensibilité, c'est-à-dire l'action irrégulière, exaltée, diminuée, pervertie, de ces propriétés spéciales, d'où dépend l'accomplissement des fonctions intellectuelles. »<sup>7</sup> [Souligné par nous]

L'« action pervertie » décrite par Moreau est le résultat des effets de la marijuana sur le système nerveux central humain. Celui-ci comporte trois composantes structurelles principales :

- le cerveau moyen et le tronc cérébral contrôlent les réactions automatiques et les mouvements élémentaires — locomotion, alimentation et reproduction ;

- le cortex — la « matière grise » en haut du cerveau mammifère — est bien plus développé chez les primates que d'autres mammifères. Chez l'homme, le cortex est une fine couche de matière grise recouvrant les deux hémisphères cérébraux qui traite les informations complexes : langage parlé, mémoire et lecture.

- le système limbique, ou le cerveau antérieur primitif (lié vraisemblablement, chez les mammifères, à la formation des émotions et au développement d'un comportement social et d'apprentissage plus complexes) est composé de structures se



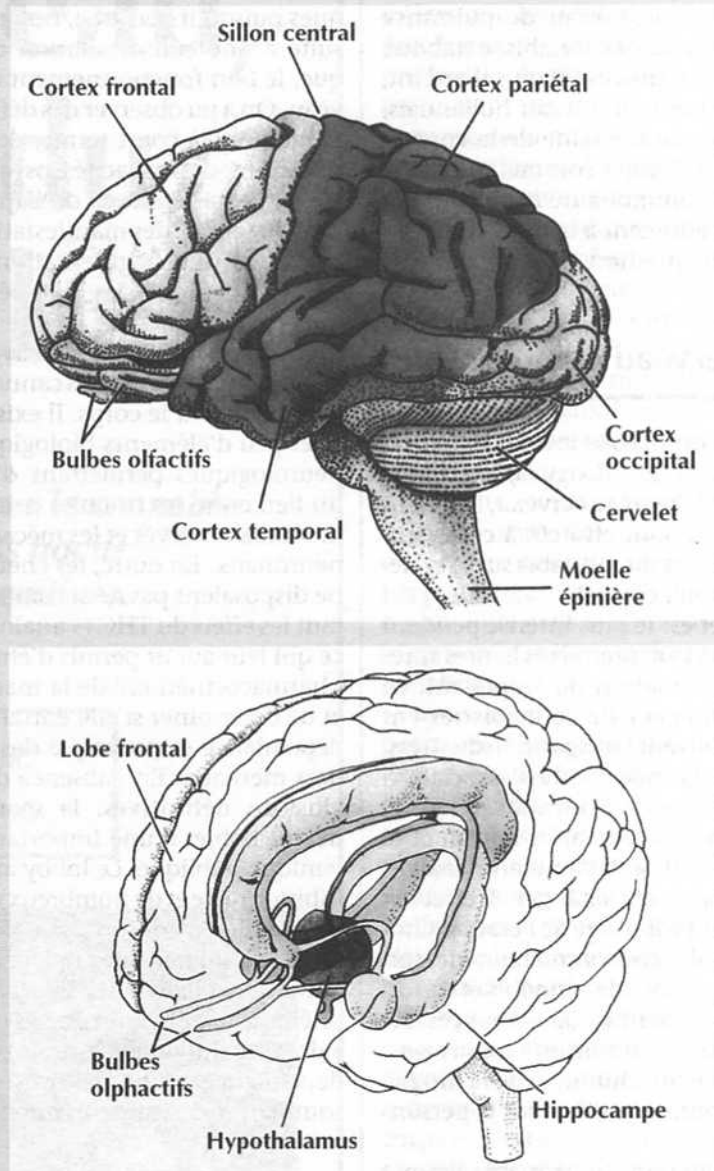
trouvant entre le cerveau moyen et le cortex, comme l'amygdale et l'hippocampe.

Il existe une multitude d'interactions physiques complexes dans le cerveau. Le cerveau humain pèse quelque 1 400 grammes et peut avoir environ 100 milliards de neurones. Les neurones sont des cellules polarisées qui reçoivent des signaux au moyen de leurs prolongements ramifiés (les dendrites), et en transmettent au moyen de leurs prolongements non ramifiés (les axones). La zone de contact entre deux neurones (synapse) est le lieu où sont libérés des transmetteurs chimiques (neurotransmetteurs). Ceux-ci sont des messagers chimiques permettant aux neurones de communiquer entre eux, tandis que les récepteurs sont de petites « portes » à la surface des cellules par lesquelles les messagers passent (**Figure 2**).

En 1988, William Devane *et al.* ont découvert dans le cerveau de rat un récepteur spécifique pour les cannabinoïdes.<sup>8</sup> Par la suite, on a pu constater sa présence dans le cerveau humain<sup>9</sup> et il est aujourd'hui généralement admis que le cannabis exerce ses effets sur ce récepteur « cannabinoïde ». Il est intéressant à noter que les opiacés agissent également sur des récepteurs spécifiques. Les récepteurs « cannabinoïdes » se trouvent sur les membranes des cellules nerveuses. Chez l'homme, on en trouve la plus grande densité dans les noyaux gris centraux et sur la couche moléculaire du cervelet, ce qui expliquerait la perturbation des capacités motrices par le cannabis. Il en existe aussi une grande densité dans certaines parties de l'hippocampe, dans le corps godronné et les couches I et VI du cortex. Ceci est cohérent avec les observations des chercheurs sur les effets exercés par la marijuana sur les capacités cognitives.

Un pas important a été franchi en 1990 lorsque Lisa Matsuda, après avoir cloné un gène du récepteur « cannabinoïde » provenant d'un cerveau de rat, constata, en coopération avec Herkenham, que ce récepteur est à 97% identique à celui de l'homme.<sup>10</sup> Il est à noter que ces récepteurs « cannabinoïdes » sont également présents dans le cerveau des vertébrés inférieurs comme les poules, ou même chez des poissons, ce qui indiquerait que ce gène est apparu très tôt dans l'évolution. La conservation de ce

Figure 1 - L'architecture du cerveau



gène pendant si longtemps implique qu'il remplit une importante fonction biologique dans le corps. Plus récemment, un autre récepteur a été découvert dans la rate et un troisième dans l'utérus.<sup>11</sup>

Bien sûr, on ne peut comparer le cerveau d'un rongeur, ou d'autres animaux, à celui d'un être humain. Cependant, de nombreux aspects du comportement, comme par exemple la perturbation des capacités motrices par le cannabis, sont plus faciles à analyser chez les animaux parce que les conditions de laboratoire peuvent être contrôlées avec rigueur. De là, avec d'importantes réserves qualitatives, on peut extrapoler ces résultats

sur l'être humain.

En 1992, une autre découverte fondamentale a été réalisée. A l'Hebrew University en Israël, William Devane et Raphael Mechoulam ont isolé un ligand endogène, c'est-à-dire une molécule chimique du cerveau présente naturellement dans le corps, qui s'attache au récepteur « cannabinoïde » et produit un effet de « planer » similaire à la marijuana. Il s'agit de l'anandamide, un composé dérivé d'acide gras dont les propriétés sont proches de celles du  $\Delta$ -9-THC. Cela indiquerait que la marijuana fumée agit à travers un certain système biochimique déjà présent dans le corps. S'il existe des récepteurs pour des

