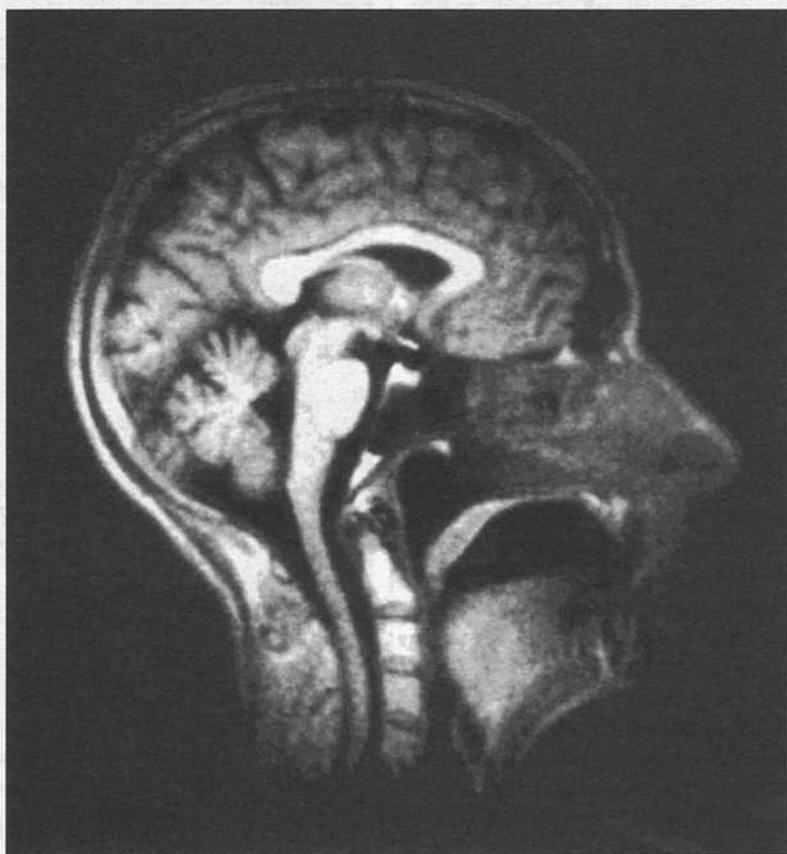


Le cerveau, cible du cannabis

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

**KAREN STEINHERZ
THOMAS VISSING**



La 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 Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ -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.¹ 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 Δ -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 Δ -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.² (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

Étant donné que le Δ -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.³ 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 Δ -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.⁴ 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.⁵

Le Δ -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.⁶

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^e 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. »⁷
[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

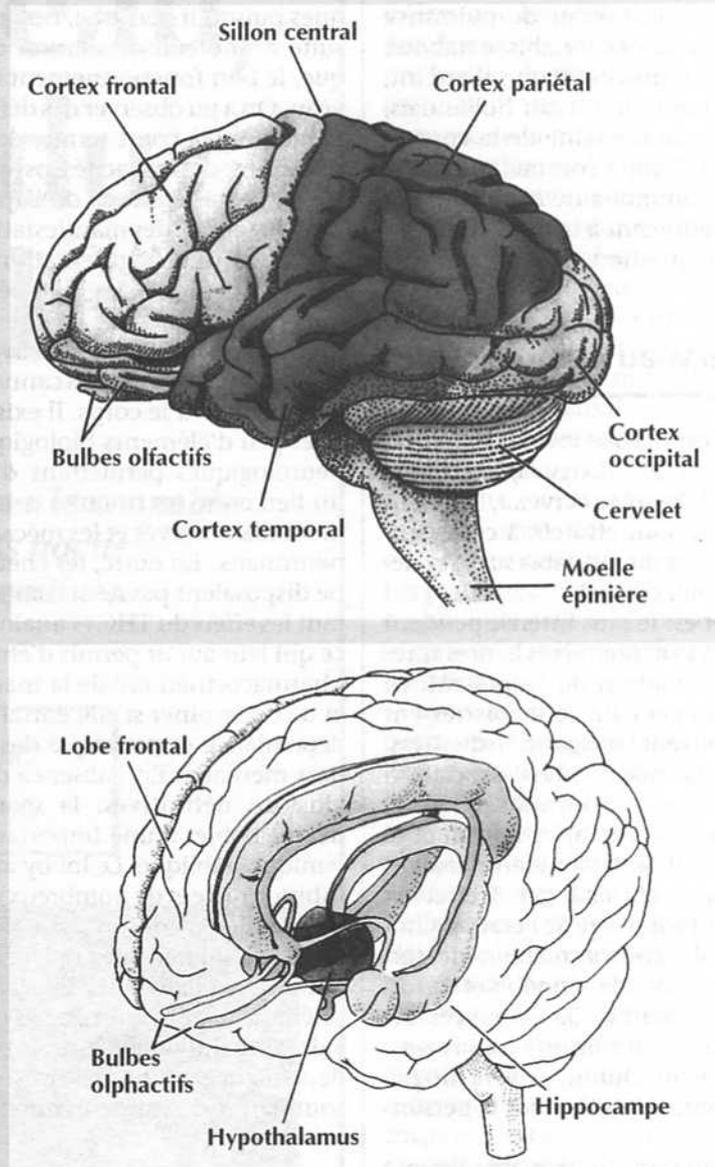
trouvant entre le cerveau moyen et le cortex, comme l'amygdale et l'hippocampe.

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.⁸ Par la suite, on a pu constater sa présence dans le cerveau humain⁹ 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.¹⁰ 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.¹¹

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 Δ -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

substances introduites de manière exogène, il doit forcément exister des substances chimiques se trouvant naturellement dans le corps et qui leur sont très similaires.¹² L'anandamide se trouve surtout dans l'hippocampe, le thalamus et les structures du cortex.

Bien que ces deux découvertes nous aident à mieux comprendre l'action du cannabis sur le corps, elles posent également de nouvelles questions

troublantes. On a, par exemple, constaté que l'effet de l'anandamide sur la mémoire de l'espace des rats est *moins* important que celui du Δ -9-THC. Peut-on en déduire que l'anandamide agit différemment sur le corps que le cannabis fumé ? Et si oui, pourquoi ? Quelle est la fonction de l'anandamide ? Dans quelles conditions est-elle libérée ? Les chercheurs s'efforcent actuellement de découvrir la fonction précise de ce système.¹³ De

toute manière, il n'existe certainement pas pour « faire planer » les fumeurs de marijuana.

Différentes parties du cerveau : l'hippocampe

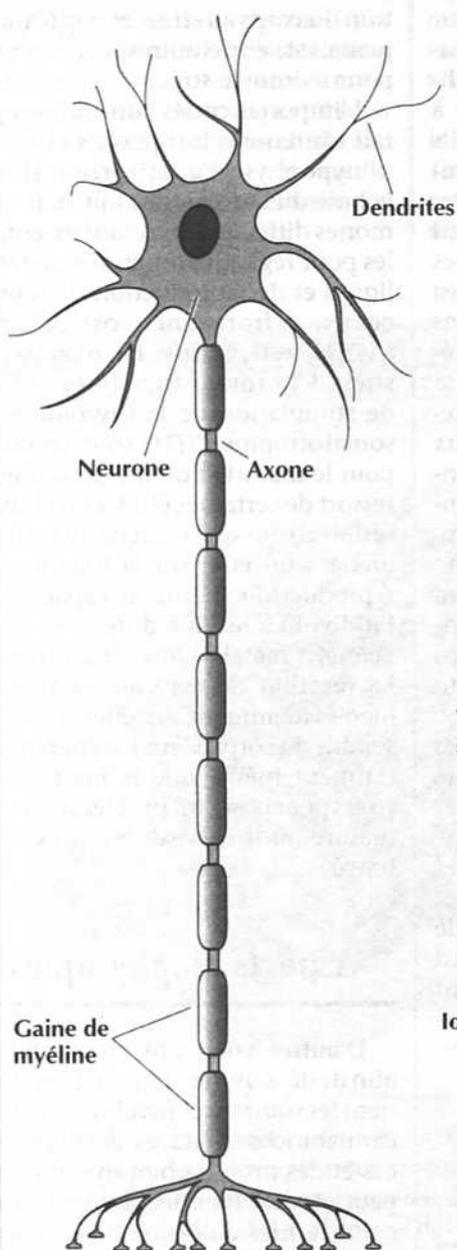
Dans un article de 1983 résumant les recherches sur le cannabis, Miller et Branconnier notent que les déficits cognitifs les plus fréquemment constatés chez les fumeurs chroniques de marijuana sont les altérations de la mémoire à court terme.¹⁴ On pense que c'est dans l'hippocampe que se déroule le processus complexe de transformation des informations en mémoire à court terme et probablement aussi à long terme. C'est également là que s'opère la « consolidation » de la mémoire ainsi que le codage des rapports spatiaux et temporels entre stimuli. Les scientifiques savent néanmoins qu'ils sont loin d'avoir entièrement compris le fonctionnement de l'hippocampe. Depuis la découverte des récepteurs « cannabinoïdes », nous savons au moins que cette partie du cerveau en contient un grand nombre, ainsi que de l'anandamide.

Le professeur Samuel Deadwyler de la faculté de médecine Bowman Gray (Caroline du Nord) a montré comment, suite aux effets à moyen et à long termes de la marijuana sur l'hippocampe, la mémoire humaine part littéralement en fumée. Dans un discours prononcé en 1995 lors de la Conférence nationale sur l'utilisation de la marijuana, il explique :

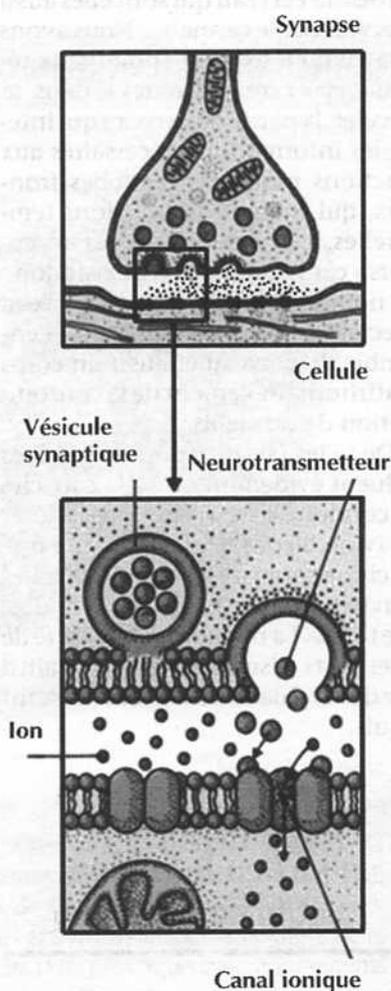
« C'est cette zone [du cerveau], lorsqu'elle est endommagée, qui rend les patients littéralement incapables de se souvenir de nouvelles informations pendant plus de quelques minutes et il ne fait aucun doute qu'elle est de manière décisive atteinte dans les déficits de mémoire bien connus de la maladie Alzheimer. Lorsque les récepteurs de marijuana dans l'hippocampe sont activés, cela a pour effet de rendre inactif l'hippocampe.

« L'exposition à la marijuana à long terme a deux conséquences sur la mémoire. D'abord, l'exposition répétée chez les animaux les rend de plus en plus tolérants à la perturbation de la mémoire. Cependant, cela signifie aussi qu'avec l'utilisation continue de cette drogue, des doses de plus en plus fortes sont

Figure 3 - Le neurone et son système de communication



Ci-contre, schéma d'un neurone. Ci-dessous, représentation de la transmission synaptique.



nécessaires pour « planer » ou atteindre l'état euphorique. Donc même si, avec une dose identique, la mémoire est moins troublée qu'auparavant, les dégâts seront tout aussi considérables du fait que l'individu consommera plus de drogue pour atteindre l'état euphorique original. Cela veut dire que l'utilisation chronique produira en fin de compte un effet permanent sur la mémoire, puisque l'hippocampe ajustera ses mécanismes de stockage de mémoire en fonction de la réduction, provoquée par la drogue, des capacités ou des volumes d'informations. Par conséquent, même quand la drogue n'est pas présente, l'hippocampe reste altéré et perd sa capacité de fonctionner au niveau optimal. Ceci explique peut-être les déficits de mémoire caractéristiques aux consommateurs chroniques de marijuana. »¹⁵ [Souligné par nous]

Deadwyler et ses collègues s'efforcent depuis au moins dix ans d'obtenir des informations plus précises sur le fonctionnement de cette structure. Ils ont trouvé que, chez les rats, le Δ -9-THC supprime sélectivement l'activité électrique des cellules de l'hippocampe. Ils ont également établi que les cellules granulaires constituent un lien essentiel entre le cortex endorhinal et l'hippocampe. En 1986, K.A. Campbell constata que les capacités de décodage du corps godronné, zone de l'hippocampe, sont perturbées par le THC.¹⁶

On peut en quelque sorte considérer les voies neuronales comme autant de circuits électriques, en séries ou parallèles. Si l'on arrive à comprendre comment les circuits des cannabinoïdes sont organisés ainsi que leurs liens avec les autres circuits du cerveau, cela devrait contribuer à élucider non seulement la fonction du système des cannabinoïdes mais nous fournir aussi des données plus précises sur le fonctionnement de l'hippocampe et de la mémoire elle-même.

Martin et Lichtman ont récemment présenté des données montrant que, en ce qui concerne la perturbation de la mémoire dans l'hippocampe, les récepteurs cholinergiques et « cannabinoïdes » ne sont pas en séries.¹⁷ L'acétylcholine est un neurotransmetteur émis par le système cholinergique qui semble diriger et maintenir l'attention. Pour les fonctions mentales plus évoluées comme la mémoire et l'apprentissage, une attention contrôlée est nécessaire. Le fait que des récepteurs cholinergi-

ques et « cannabinoïdes » se trouvent tous deux dans l'hippocampe ainsi que dans d'autres parties du cerveau associées à la mémoire, suggère que ces deux systèmes neuraux travaillent ensemble. Toutefois, on ne comprend pas encore de quelle manière.

Les spécialistes du cerveau admettent sans peine qu'il subsiste beaucoup d'incertitudes quant au fonctionnement de l'hippocampe. La conscience, par exemple, est encore possible même si l'hippocampe est enlevé. Un fait essentiel est néanmoins confirmé : les mémoires à court et à long terme peuvent survivre à une telle lésion, mais le « transfert de la deuxième à la première n'est plus possible. »¹⁸ [Souligné par nous] L'hippocampe est donc indispensable pour l'homme, en particulier pour les enfants et les jeunes adultes qui utilisent constamment leur mémoire à court terme dans la mesure où ils apprennent et reçoivent constamment de nouvelles informations.

En outre, l'hippocampe dépend d'informations traitées dans d'autres parties du cerveau qui sont elles aussi affectées par le cannabis. Nous avons déjà vu qu'il existe de nombreux récepteurs « cannabinoïdes » dans le cervelet, la partie du cerveau qui intègre les informations nécessaires aux fonctions motrices. Les lobes frontaux, qui traitent des relations temporelles, ont également des récepteurs « cannabinoïdes ». Il existe donc de nombreuses régions du cerveau affectées, ce qui veut dire que l'ensemble du cerveau et aussi du corps souffriront finalement de la consommation de cannabis.

De telles perturbations cognitives influent évidemment sur la capacité de conduire une voiture, de piloter un avion ou de faire fonctionner une machine sophistiquée. Pour de telles activités complexes, l'attention doit être totale. La mémoire, la rapidité de jugements visuels et spatiaux ainsi que des évaluations à la seconde sont requis.

Le système neuroendocrinien et le cannabis

La consommation chronique du cannabis comporte un autre aspect

important : ses effets à long terme sur l'hippocampe et son système hormonal. Eldridge et Landfield ont recherché les relations entre le système des récepteurs glucocorticoïdes dans l'hippocampe et la consommation chronique du cannabis. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes sécrétés dans des conditions de stress. Ils écrivent :

« L'administration chronique du THC a causé dans le cerveau de rat des changements dégénératifs, similaires au vieillissement, qui ressemblaient [...] aux effets de l'exposition au stress et à une sécrétion élevée de corticostérone. »²⁰

Même s'ils ont été réalisés avant la découverte de l'anandamide, ces travaux restent utiles car les hormones jouent un rôle crucial dans la réaction du corps au stress et que la marijuana est, entre autres, consommée pour réduire le stress.

L'importance des hormones apparaît clairement lorsqu'on s'intéresse à l'hypophyse. Ce petit organe situé à la base du cerveau produit huit hormones différentes qui sont essentielles pour régler les fonctions métaboliques et de reproduction de tout le corps. L'hormone corticotrope (ACTH) est sécrétée en réponse au stress. L'hormone thyroïdienne (TSH) de stimulation de la thyroïde et la somatotropine (STH) sont cruciales pour le maintien du métabolisme. Il ressort de certaines études que l'utilisation chronique et aigüe de la marijuana a un effet sur la fonction de reproduction et sur la capacité de l'individu à réagir à différents changements métaboliques et au stress.²¹ La réaction du cerveau au stress a bien évidemment des effets sur l'ensemble du corps. Certains chercheurs estiment même que le manque de stress peut poser un problème dans la mesure où le cerveau est alors « débrayé ».

Aspects biophysiques

D'autres voies ont été explorées afin de découvrir comment fonctionnent les substances psychoactives des cannabinoïdes. Grâce à des expériences et des mesures biophysiques, on peut étudier les effets à moyen et à court termes du cannabis sur le cerveau et le système nerveux. En outre, on s'intéresse aux interactions microphysiques entre la drogue et la

partie de la cellule vivante qu'elle vise, la molécule ayant une dimension de l'ordre de 10^{-10} m et la cellule de l'ordre de 10^{-6} m. Les disparités des membranes cellulaires sont, par exemple, liées aux fonctions biologiques comme le transport d'ions et de peptides à travers les membranes.

Aujourd'hui, on étudie l'effet des cannabinoïdes sur les cellules en examinant les neurones du cerveau par des méthodes électrochimiques. Celles-ci permettent de déterminer comment les membranes et les protéines interagissent. Les protéines sont une grande famille de molécules biologiques et il en existe de nombreux types. Composées d'acides aminés assemblés en chaînes, les protéines font office de « machine-outil » au sein de la cellule. Les enzymes, par exemple, sont des cellules protéiques, tout comme le sont les canaux ioniques qui assurent le transport d'ions à travers les membranes cellulaires. Celui-ci est le principal moyen de transmission de signaux électriques dans le cerveau.

De nombreuses expériences ont été menées pour comprendre l'électrochimie du Δ -9-THC et la pharmacocinétique des liaisons effectuées par les récepteurs « cannabinoïdes ». On s'est également intéressé aux interactions entre le cannabis et les membranes cellulaires sans récepteur.²² Cependant, depuis leur découverte en 1988, les récepteurs « cannabinoïdes » et les anandamides semblent être la voie de recherche la plus logique et la plus fructueuse.

Cependant les expériences biophysiques nous permettent de poser d'autres questions. Quels sont, par exemple, les changements morphologiques déclenchés par l'activité des molécules psychoactives du THC ? Ou encore, existe-t-il des changements non chimiques dans la structure physique d'une membrane qui seraient dus aux molécules du THC ?

Disons d'abord quelques mots sur la membrane cellulaire elle-même. Traditionnellement, on considère la cellule et son organisation comme une sorte de « sac » contenant de

l'« eau », des organites et l'ADN. Cette image permet de se concentrer sur les principales interactions et sur les « décodages » de l'ADN. La membrane en tant que telle sert seulement de « paroi » passive.

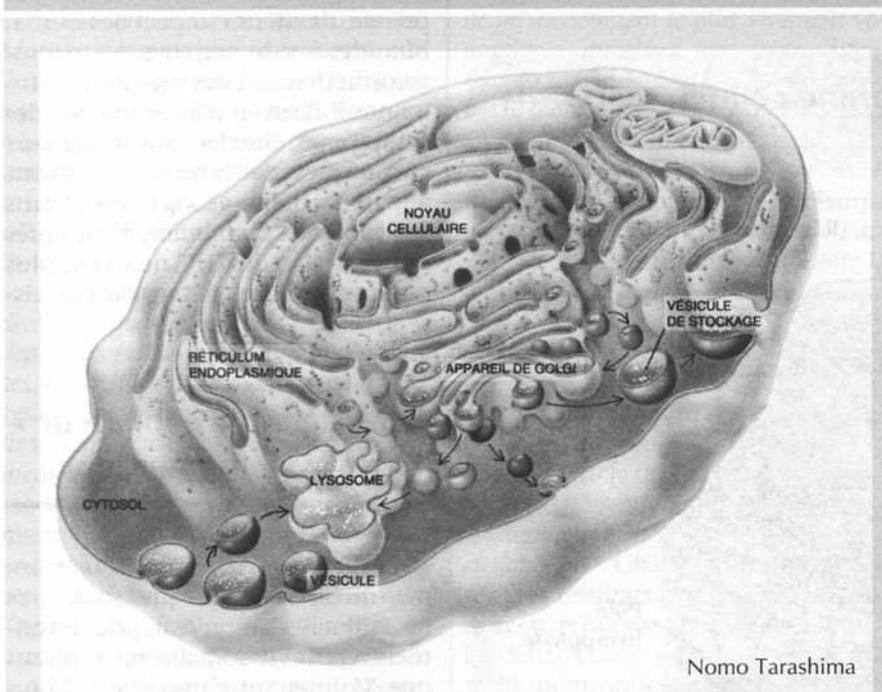
Comme on peut le voir sur la **figure 3**, la cellule a de très nombreuses membranes. L'appareil de Golgi et le noyau sont, par exemple, entourés de membranes. On pourrait dire qu'il existe beaucoup d'« intérieurs » et d'« extérieurs ». De nombreux processus biologiques sont intégrés dans la structure de la membrane. L'épaisseur de celle-ci est en moyenne de cinq nanomètres, et la diagonale de la cellule est de un ou plusieurs micromètres. Si le volume de la cellule était de la grandeur d'un salon, la membrane n'aurait que quelques centimètres de large.

La membrane est composée d'une structure lipidique en deux couches (bicouche lipidique) dans laquelle les protéines, les molécules de récepteurs et les canaux ioniques sont intégrés, tout comme l'est le cholestérol (**Figure 4**).

Dans certains types de cellules, la partie lipidique constitue plus de la moitié du matériel de la membrane. Les molécules lipidiques sont amphipatiques, c'est-à-dire qu'une extrémité est hydrophile et l'autre est hydrophobe. Cette propriété hydrophobe-hydrophile ordonne et oriente les molécules dans l'eau. La phosphatidylcholine est un exemple de composant de la membrane lipidique qui est présent dans les cellules du cerveau. Comme la phosphatidylcholine est dotée d'une double liaison hydrophobe et d'une tête polaire hydrophile, elle forme spontanément des structures fermées dans l'eau. Cette géométrie mène, dans des solutions pures, à la formation de phosphatidylcholines sphériques en double couche. Ce qui est remarquable, c'est que les liaisons chimiques ne jouent aucun rôle dans la formation de ces structures membranaires.

On peut produire des membranes synthétiques simplement en dispersant des molécules lipidiques dans des solutions aqueuses. Il est très utile de travailler avec ces membranes synthétiques car elles permettent de créer des conditions précises pour les recherches et de poser des questions simples à propos des propriétés physiques inhérentes aux vraies membranes cellulaires.

Figure 3 - Les vésicules de transport dans la cellule



Nomo Tarashima

Cette illustration montre les nombreuses vésicules de transport de la cellule. Certaines acheminent des protéines du réticulum endoplasmique, où elles sont fabriquées, vers l'appareil de Golgi, où elles sont modifiées. D'autres transportent des protéines et des enzymes dans ou au dehors de la cellule. Des scientifiques ont établi que le THC provoque des changements sensibles dans le processus cellulaire.

La bicouche lipidique peut connaître différents états physiques dont les conséquences sont importantes pour les processus biologiques cellulaires, surtout pour le transport d'ions et des peptides. Dans des conditions physiologiques, la cellule se trouve proche de l'état liquide mais, en fonction de la température, la bicouche lipidique peut également atteindre un état gélifié — une organisation réticulaire hexagonale. Dans ce dernier état, on a même observé une transition gel-liquide dans laquelle l'organisation hexagonale forme une structure de type réticulaire superposée. L'activité biologique des parties de la bicouche lipidique varie selon son état physique. Son changement, ou même la capacité de changement (par exemple si les lipides forment sélectivement différentes structures), est peut-être un des moyens par lesquels la cellule « contrôle » son activité.

Des recherches ont été menées à ce sujet par l'équipe d'Alexandros Makriyannis à l'université de Connecticut à Storrs (Etats-Unis) et d'autres équipes. A l'aide de différentes techniques spectroscopiques, ils ont mesuré les modifications de membranes synthétiques induites par l'ad-

ministration du THC. Ils ont également utilisé la calorimétrie différentielle pour mesurer à quelles températures interviennent les phases de transition. De tels changements thermotropes sont mesurés en termes de quantité de travail-chaleur nécessaire pour modifier l'état et le champ de température du travail en question.

Les modifications morphologiques de la composition de la membrane suite à l'introduction dans la couche membranaire de substances comme le THC sont analysées par diffraction des rayons X aux bas angles. Les résultats de ces recherches indiquent des changements de volume de la bicouche.

Dans une expérience, des molécules de THC de différentes concentrations ont été ajoutées à une solution de membranes synthétiques (composée de phosphatidylcholine-dipalmitoyl-phosphatidylcholine qui est abondante dans le cerveau) et l'on a pu observer que l'état gélifié disparaissait et que la transition gel-liquide était différente même à des concentrations réduites de THC, ce qui indiquerait une perte de l'ordre structurel.

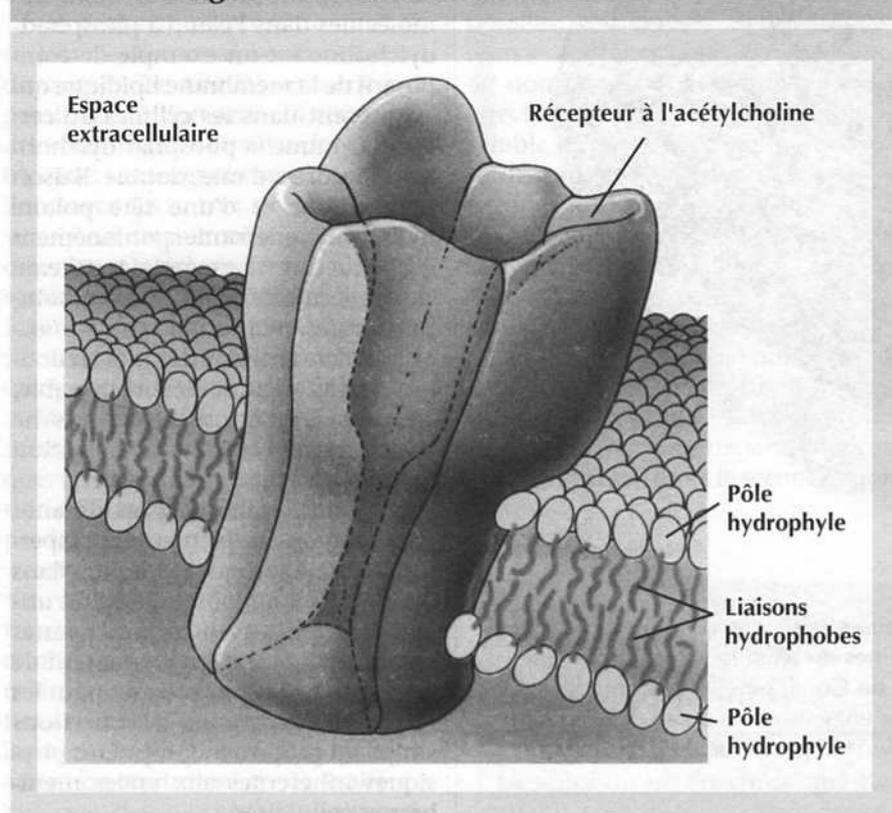
L'analyse aux rayons X a égale-

ment permis d'observer que le THC est assimilé différemment dans les membranes synthétiques selon que les substances administrées soient psychoactives ou non. Avec la forme psychoactive, même de faibles concentrations provoquent de nettes modifications de la morphologie de la membrane.²⁴

Le fait que le THC provoque ces changements apparemment mineurs est important parce que l'activité biologique dépend de la structure physique des membranes cellulaires. On peut donc supposer que le THC est un « perturbateur » potentiel de la membrane, ce qui aurait en fin de compte des implications pour toute la cellule, pour le cerveau ainsi que pour tout le corps.

Même si les récepteurs de cannabinoïdes et le ligand endogène, l'anandamide, ont été identifiés, c'est-à-dire qu'il existe effectivement un système biochimique spécifique par lequel les effets psychoactifs du cannabis sont déclenchés sur le plan pharmacologique, nous pensons qu'il ne faudrait pas abandonner l'approche biophysique. Selon Mavromoustakos et Makriyannis *et al.*, tous les effets du cannabis sur le corps ne viennent pas des récepteurs de cannabinoïdes. Pour preuve, ils citent l'impact des cannabinoïdes sur le système des neurotransmetteurs et des plaquettes sanguines.²⁵ Il est en effet établi que des symptômes, chez les consommateurs chroniques de cannabis, peuvent apparaître même à long terme et dans une phase d'abstinence, bien après que les traces du THC ne soient plus détectables dans le sang ou la graisse.²⁶

Figure 4 - La membrane cellulaire



Un « agent provocateur » du système nerveux

Jusqu'à présent, nous nous sommes intéressés à quelques structures individuelles du cerveau pour ensuite entrer dans le domaine microphysique. Maintenant, considérant l'homme dans son ensemble, nous pouvons nous demander comment fonctionne l'esprit humain d'une personne sous l'influence du cannabis et quels en sont les signes visibles au niveau du comportement.

Jacques-Joseph Moreau a non seulement testé le cannabis sur ses pa-

tients mais également sur lui-même et quelques collègues du cercle littéraire baptisé le Club des hachischins. Comme il n'existait aucune législation restrictive à l'époque, il administrait des doses bien supérieures à celles qui seraient autorisées aujourd'hui — jusqu'à 16 grammes ! Il faut en tenir compte en évaluant ses résultats qui restent néanmoins pertinents.

Comme les chercheurs modernes, il avait constaté que les effets de la marijuana dépendent de la dose. Nombre de ses patients qui consommaient de fortes doses sur une période prolongée devenaient psychotiques. A des doses plus faibles, ils subissaient des modifications de la personnalité plus subtiles et lentes, parmi lesquelles une baisse de la concentration, une plus grande distraction mentale et la perte progressive des capacités mentales. Selon Moreau, la destruction progressive des pouvoirs intellectuels due à l'utilisation chronique de la marijuana ne pouvait pas être comprise comme une simple addition de déficits cognitifs révélés par un test d'intelligence. Il affirmait qu'un individu consommant régulièrement du cannabis était « intellectuellement troublé ». Sur la base de ses observations et de ses connaissances scientifiques, Moreau conclut que la destruction de l'unité intellectuelle chez l'individu signifie qu'il souffre de maladie mentale même s'il ne se comporte pas comme un psychotique. Pour lui, cette dévolution ne serait pas forcément visible dans les phases initiales :

« Tels sont, ou à peu près, les désordres physiques causés par le hachisch, depuis les faibles jusqu'aux plus intenses. On voit qu'ils se rapportent tous au système nerveux. Nous l'avons déjà dit, ils se développent beaucoup plus tardivement que les troubles intellectuels ; et ces facultés peuvent être profondément modifiées sans que l'éveil ait encore été, pour ainsi dire, donné à la sensibilité organique. On dirait que l'agent modificateur [c'est-à-dire la drogue], à la manière des affections morales, s'adresse directement, et sans l'intermédiaire des organes, aux facultés de l'âme. »²⁷ [Souligné par nous]

Moreau décrit comment les facultés mentales sont affectées par la marijuana :

« Un des premiers effets appréciables de l'action du hachisch, c'est l'affaiblissement gradué, de plus en plus sensible du pouvoir que nous avons de diriger nos pensées à notre guise, là où nous voulons et comme nous voulons. Insensiblement, nous nous sentons débordés par des idées étrangères au sujet sur lequel nous voulons fixer notre attention. Ces idées, que la volonté n'a point évoquées, qui surgissent dans notre esprit, on ne sait ni pourquoi ni comment, qui viennent on ne sait d'où, deviennent de plus en plus nombreuses, plus vives, plus saisissantes. Bientôt on n'y prête plus d'attention ; on les suit dans leurs associations les plus bizarres, dans leurs créations les plus impossibles et les plus fantastiques... Si, par un effort de votre volonté, vous reprenez le fil interrompu de vos idées, celles que vous venez d'écarter retentiront encore dans votre esprit, mais comme dans un passé déjà éloigné, avec la forme fugitive, vaporeuse, des rêves d'une nuit agitée. [...]

« Ces idées, en effet, ou plutôt ces séries d'idées auxquelles vous vous laissez aller par moments, sont bien des rêves, de véritables rêves, si vous en croyez du moins le sens intime, qui ne saurait absolument faire la moindre distinction entre ceux-ci et ceux que procure le sommeil naturel. [...]

« Vous oubliez les choses qui, présentement, excitent le plus votre intérêt, et de même remuent le plus vivement vos passions, absorbent toute votre attention quand vous êtes dans un état ordinaire, pour ne songer qu'à celles pour lesquelles il y a, en quelque sorte, prescription dans votre esprit. »²⁸

Un peu plus loin, Moreau résume ce processus en affirmant que « l'action du hachisch [vient] à affaiblir la volonté, la puissance intellectuelle qui domine les idées, les associe, les relie entre elles ».

Les observations réalisées par Moreau en 1845 ont été amplement corroborées aujourd'hui. Dans un important article publié en 1992 et intitulé *Les effets de la marijuana fumée sur le comportement humain : une revue critique*, L.D. Chait et J. Pierri analysent les résultats de plusieurs années de recherches sur la marijuana. Outre les déficits bien connus de la mémoire, ils mentionnent un autre effet qui revient souvent : les « intrusions dans la mémoire »,²⁹ c'est-à-dire des stimulations que le sujet ressent mais qui ne sont pas vraiment présentes. De même, l'estimation du temps est souvent déformée. Ils citent Nadaia Solovij, une chercheuse australienne, qui a également observé ces intru-

sions dans la mémoire. Elle estime que cet effet pourrait être dû au fait que la consommation chronique du cannabis provoque des modifications à long terme des récepteurs « cannabinoïdes ».

Si Moreau vivait aujourd'hui, il dirait sans doute que les consommateurs de marijuana ont un « agent provocateur » dans la tête, un terme qu'il avait utilisé pour décrire les effets de la marijuana sur le système nerveux. Lentement et sournoisement, la volonté de l'individu est sapée.

Une prédisposition psychologique ?

Le professeur Ann Pollinger Hass de la City University de New York conclut, après avoir suivi trois cents jeunes fumeurs de marijuana pendant six ans, qu'ils en consommaient pour les aider à soulager leurs angoisses :

« L'utilisation chronique permettait à ces jeunes d'éviter des conflits portant sur les objectifs à accomplir et la concurrence. Elle était consommée pour stimuler des perspectives grandioses, des sentiments d'invulnérabilité et le sens qu'une transformation magique de leur vie était possible. »³¹

Un point controversé du débat est de savoir si le cannabis induit la psychose ou si le fumeur avait déjà une prédisposition psychologique à devenir consommateur chronique.³² La marijuana renforce-t-elle un manque de respect de soi préexistant ou l'infantilisme ? C'est possible, mais cela ne change rien au fait que la drogue elle-même, comme Moreau l'a montré, provoque des désordres mentaux. En tout cas, ce débat est utilisé par le lobby antiprohibitionniste pour nier que la marijuana est source de problèmes chez les adolescents.

Dans la société actuelle, la culture populaire présente la marijuana sous un aspect relativement anodin. Avec la pression sociale et la désintégration des structures familiales, les jeunes sont de plus en plus attirés par la drogue comme moyen agréable d'éviter les conflits ou les difficultés. De plus, comme la culture de marijuana est la plus rentable aux Etats-Unis, elle n'est pas difficile à trouver.³³

Qu'en est-il des enfants de fumeurs

de marijuana ? Le professeur Peter Fried est arrivé au résultat préliminaire que de tels enfants, âgés de 9,5 ans à 12 ans, souffrent d'un déficit de la « fonction exécutive », terme par lequel on comprend une forme d'intelligence cognitive permettant de planifier ses activités présentes et futures. Dans une étude très rigoureuse, les enfants de cent vingt mères fumeuses de marijuana furent régulièrement examinés depuis la naissance. Ces enfants avaient des problèmes de concentration et étaient particulièrement distraits. Fried résumait ainsi la situation des mères : « *Beaucoup d'éléments indiquent que la marijuana a un énorme impact sur le lobe préfrontal et les fonctions associées à cette partie du cerveau chez les consommateurs de marijuana. En outre, le lobe préfrontal chez les animaux est l'une des parties du cerveau où l'on trouve une forte concentration de récepteurs "cannabinoïdes".* »³⁴

Les chercheurs se posent actuellement de nombreuses questions. Les cannabinoïdes sont-ils transférés à l'enfant dans le lait maternel ou déjà pendant la grossesse via le placenta ? Quelles sont les conséquences pour le système nerveux d'un enfant en développement si la mère fume ? La diminution de la capacité d'apprentissage constatée plus tard est-elle due à l'exposition au Δ -9-THC prénatale ou postnatale ? Les recherches dans ce domaine sont loin d'être concluantes mais elles représentent un véritable défi à relever.

Les origines du lobby antiprohibitionniste

Si les observations de Fried et d'autres sont confirmées, la société devra admettre que la consommation de marijuana est source de perturbations mentales pour les générations suivantes également. Une société dans laquelle le hachisch est consommé à grande échelle, même en l'absence d'autres toxicodépendances, est vouée à la stagnation. Si les enfants et les adolescents sont incapables de se concentrer sur des défis intellectuels, ils pourront au mieux manipuler des jeux informatiques ou travailler dans un *fast-food*. Toutefois, leur « volonté », c'est-à-dire l'énergie et la curiosité de s'inté-

resser à autre chose que ses besoins infantiles, sera sapée. Ces jeunes n'auront ni la volonté ni la capacité d'œuvrer au développement du bien-être de la société dans laquelle ils vivent.

Tel est sans doute le véritable mobile du lobby antiprohibitionniste qui s'inspire aujourd'hui du « modèle indien », c'est-à-dire du système fiscal imposé à la population indienne en 1895 par un Empire britannique sur lequel « le soleil ne se couche jamais ». Si, en effet, l'Empire britannique utilisait la drogue pour soumettre les populations locales (et remplir en même temps ses caisses), ceux qui voulaient l'interdire étaient plutôt motivés par le désir de développer leur pays. Les pays favorables à l'interdiction de la drogue reconnaissent que le progrès de la nation était incompatible avec les stupéfiants.

En 1893, le Parlement britannique commanda une étude sur la culture du chanvre en Inde, alors colonie britannique. Après deux années de travaux, ce rapport de neuf tomes devait justifier le système de taxation du chanvre ainsi que la consommation de la ganja parmi la population des coolies pour mieux la soumettre. La légalisation de la ganja s'avéra somme toute un bon moyen de contrôler la population indienne.

En 1981, un porte-parole de la National Organization for the Reform of Marijuana Laws (NORML), organisation américaine pour la légalisation de la marijuana, expliqua que le rapport de la commission britannique sur le chanvre servait aujourd'hui de modèle pour défendre la légalisation de la drogue.

Les témoignages devant le Parlement britannique à l'époque, dont ceux de nombreux propriétaires de plantations et d'officiers des impôts, sont éloquentes :

« • M. Skimmer, manager, Compagnie de thé Gorga, Tezpur, Darrang, Inde, témoin pour le rapport : « Les castes qui l'utilisent le plus sont des Yoosoahe de Gaya [...] les maçons de Calcutta et [des gens] de la caste de la jungle comme les Munhas et les Sonthal. [...] Je ne vois rien de mal dans la consommation de la drogue. Tous ceux qui l'utilisent sont de bons coolies, calmes et consentants [...] sans effets délétères [...] »

« • M. John Philips, planteur de thé, témoin pour le rapport : « Je milite contre l'interdiction de la ganja. [...] Si elle était

interdite, la santé de nos coolies en pâtirait, leur vie serait sacrifiée et le mécontentement, bien sûr, s'en suivrait. »

« • Le commissaire adjoint du port d'Akyar, témoin pour le rapport : « Elle [la ganja] est livrée désormais par la British India Steam Navigation Company ». »³⁵

La première commission officielle du monde à appeler explicitement, en 1968, à la levée de la pénalisation de la possession de marijuana fut une commission du Parlement britannique présidée par la baronne Barbara Frances Wootton d'Abinger. Le rapport de la commission Wootton constitue en quelque sorte le document fondateur du lobby antiprohibitionniste actuel.³⁶

L'adjoint principal de la baronne Wootton, un certain Michael Schofield, sociologue de Cambridge, réclamait la légalisation totale du cannabis. Plus tard, il devint conseiller de la campagne antiprohibitionniste à Londres. Schofield reconnaît dans son livre, *The Strange Case of Pot*, que le choix est entre une société morale défendant le progrès et le « meilleur des mondes » de Huxley :

« Cultiver les sensibilités esthétiques et légèrement hédonistes est de plus en plus promu. Ceci correspond aux tendances économiques actuelles. D'ici peu, les heures de travail seront plus courtes et moins importantes. La vieille éthique puritaine qui glorifiait le travail en soi perdra de sa signification tandis que les loisirs prendront plus d'importance. [...] Dans une telle ambiance, les frontières du plaisir permis sont élargies et l'expérimentation est encouragée. L'utilisation du cannabis pour produire de nouvelles stimulations sensorielles est un développement logique de cette éthique. [...] Bien sûr, il n'existe pas de drogue récréative idéale. Le cannabis, comme toutes les autres drogues licites ou illicites, est loin d'atteindre cet idéal. [...] Soma, la drogue fictive du Meilleur des Mondes de Huxley, procurait un grand plaisir sans danger. [...] Nous n'avons pas accepté l'idée des drogues récréatives et donc nous ne pouvons pas concevoir comment considérer les moyens chimiques d'accéder au plaisir. Tant que nous n'aurons pas développé une philosophie sociale, nous serons incapables de faire des jugements intelligents à propos de leur utilisation et leurs abus. »

C'est dans ce « meilleur des mondes » que les antiprohibitionnistes veulent aujourd'hui nous faire entrer.

Notes et références

1. Gaoni, Y. und Mechoulam, R., « Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of Hashish », in *Journal of the American Chemical Society*, n°86, 1964, pp.1646-1647.
2. Restak, Richard M., *Receptors*, Bantam Books, New York, 1994.
3. Deadwyler, S.A., Hapson, R.E., Bennett, B.A., Wang, S., Heyser, et al., « Effects of Cannabinoids and Nicotine on Central Nervous System Neurons », in Korenman, S.G. et Barchas, J.D., Ed., *Biological Basis of Substance Abuse*, Oxford University Press, Oxford, 1993, pp.201-219. Un excellent livre de référence partiellement écrit par l'un des chercheurs travaillant sur le récepteur « cannabinoïde ».
4. Hollister, L.E., « Health Aspects of Cannabis », *Pharmacological Reviews*, n°38, 1986, pp.1-20.
5. Hall, W., Solowij, N. et Lemon, J., *The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use*, The Australian Task Force on Cannabis, Sydney, Australie, 1994. Ce document de 210 pages fournit le plus récent tour d'horizon des recherches sur le cannabis. Présenté de manière rigoureuse et pondérée, il s'adresse à la communauté scientifique ainsi qu'au public bien informé.
6. Adams, I.B., Martin, B., « Cannabis : pharmacology and toxicology in animals and humans », *Addiction*, n°91 (11), 1996, pp.1585-1614. Cet article est utile pour comprendre comment des progrès dans le domaine de la pharmacologie des cannabinoïdes ont contribué à notre compréhension du fonctionnement des cannabinoïdes dans le corps.
Voir aussi *Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis*, Rapport N°39, Académie des Sciences, Institut de France, Paris, avril 1997. Ce rapport fournit de nouvelles informations sur le médicament SR141716, mis au point par Sanofi Research en France. SR141716 est défini comme un antagoniste parce qu'il se lie au récepteur « cannabinoïde » mais supprime les effets du THC, sans produire lui-même d'importants effets pharmacologiques. Il est donc utile pour les expériences sur des animaux et des êtres humains. La conclusion présente, sur un ton optimiste, quelques propositions pour des recherches futures.
7. Moreau, Jacques-Joseph, *Du Hachisch et de l'aliénation mentale*, Ed. Kesselring, Suisse, 1974, pp. 278-279.
8. Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Holwett, A., « Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain », *Molecular Pharmacology*, 34, 1988, pp.605-613.
9. Herkenham, M., « Cannabinoid Receptor Localization in the Brain : Relationship to Motor and Reward System », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992. Voir aussi Kalivas, P.W. et Samson, H.H., Ed., *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction*, pp.19-32.
10. Matsuda, L.A., Bonner, T.I., Lolait, S.J., « Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned DNA », *Nature*, 346, 1990, pp.561-564. A propos des clones du récepteur humain, voir aussi Gérard, C.M., Mollereau, C., Vassart, G. Parmentier, M., « Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testes », *Biochemistry Journal*, N°279, 1991, pp.129-134. L'histoire de ces découvertes est fournie par Restak, *Receptors*, op. cit., pp. 183-201.
11. Travis, J., « Uterus Makes a Marihuanalike Compound », *Science News*, 151, Avril 1997, pp.236.
12. Schreiber, L.H., « Cannabisforschung. Der aktuelle Stand der Dinge - oder : Anandamid, ein körpereigenes Haschisch », *Kriminalistik*, n°12, 1995, pp.803-806. Cet article présente en détails les implications médicales de la découverte de l'anandamide pour l'activité des cellules et des membranes.
13. Pate, D. « Interview : Prof. Dr. Raphael Mechoulam, the Discoverer of THC », *Journal of the International Hemp Association*, 1. année, Nr. 1, 1994, pp. 21-24. Mechoulam travaille à l'Hebrew University de Jérusalem et est actuellement conseiller de la rédaction de l'International Hemp Association.
14. Miller, L.L., Branconnier, R.J., « Cannabis effects in Memory and the Cholinergic Limbic System », in *Psychological Bulletin*, n°93 (39), 1983, pp.441-456.
15. NIDA, « National Conference on Marihuana Use : Prevention, Treatment, and Research », NIH publication, n°96-4106, 1996, pp.62-63.
16. Campbell, K.A., Foster, T.C., Hampson, R.E., Deadwyler, S.A., « Effects of 9-tetrahydrocannabinol on sensory-evoked discharges of granule cells in the dentate gyrus of behaving rats », *Journal of Pharmacol. Exp. Ther.*, n°239, 1986, pp.941-945.
17. Lichtman, A., Martin, B.R., « 9-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism », in *Psychopharmacology*, n°126, 1996, pp.125-131.
18. Cotterill, « On the unity of conscious experience », *Journal of Consciousness Studies*, 2ème année, n°4, 1995, pp.307-308.
19. Schmidt, P. et al., « Cannabiskonsum und Fahrtüchtigkeit », in *Kriminalistik*, n° 41, 1995, p.246.
20. Eldridge, J.C., Landfield, P.W., « Cannabinoid-Glucocorticoid Interactions in the Hippocampal Region of the Brain », in Murphy, L., Bartke, A., Ed., « Marihuana/Cannabinoids : Neurobiology and Neurophysiology », CRC Press, Boca Raton (Floride), 1992.
21. Murphy, L., Bartke, A., Hg., « Marihuana/Cannabinoids : Neurobiology and Neurophysiology », CRC Press, Boca Raton (Floride), 1992.
22. Hillard, C.J., Bloom, A.S., Houslay, M.D., *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1986, pp.2797-2803. Voir aussi : Gilbert, J.C., Pertwee, R.G., Wyllie, M.G., *British Journal of Pharmacology*, n°59, 1977, pp.599-601.
23. Vissing, Thomas, « Interaction of Cannabis with lipids in cell membranes », document non publié, Copenhague, 1997.
24. Mavromoustakos, T., Theodoropoulos, E., Makriyannis, A., et al., « Studies on the thermotropic effects of cannabinoids on phosphatidylcholine bilayers using differential scanning calorimetry and small angle X-ray diffraction », *Biochimica et Biophysica Acta*, n°1281, 1996, pp.235-244.
25. *Ibid.*, pp.235-244.
26. Hall, W., Solowij, N., Lemon, J., « The health and psychological... », *op. cit.*, pp.36. Voir aussi : NIDA, « National Conference... », *op. cit.*, pp.22-23.
27. Moreau, *op. cit.*, p.56.
28. *Ibid.* pp. 63-64.
29. Chait, L.D., Pierri, J., « Effects of smoked Marihuana on Human Performance : A Critical Review », in Murphy, L., Bartke, A., Ed., « Marihuana/Cannabinoids... » *op. cit.*, pp.387-423.
30. Hall, W., Solowij, N., Lemon, J., « The Health and Psychological ... », *op. cit.*, pp.137.
31. NIDA, « National Conference... », *op. cit.*, pp.39.
32. Mather, D.C., Ghodse, A.H., « Cannabis and Psychotic Illness », *British Journal of Psychiatry*, n°161, 1992, pp.648-653. Une bonne discussion de la controverse à propos du cannabis et des maladies mentales.
33. Rush, V., Fredman, J., « A \$150 billion chunk of Dope, Inc. production », in *Executive Intelligence Review*, n°30, 26 juillet 1996, pp.19-25.
34. NIDA, « National Conference... », *op. cit.*, pp.26-27.
35. Steinherz, K., « Why British Aristocrats invented "decrim" », *War on Drugs*, 2ème année., n°3, 1981, pp.29-49.
36. *Ibid.*