

Les dangers du cannabis : accoutumance et syndrome de sevrage

La marijuana est-elle la drogue douce que certains présentent et dont ils demandent la libéralisation de la vente ? Deux articles parus dans *Science* posent la question car ils mettent en évidence une similitude frappante des effets sur le cerveau du tétrahydrocannabinol, le principe actif de la marijuana et du haschisch, drogues dites douces car n'entraînant pas de dépendance, et des drogues dites dures, telles que l'héroïne et la cocaïne, mais aussi l'alcool et la nicotine. Le problème majeur en jeu est celui de l'escalade de l'usage de la marijuana à celui de l'héroïne. Il faut, en outre, mentionner d'emblée l'apparition sur le marché du « cannabis rouge » à teneur très élevée en tétrahydrocannabinol (20 %) qui pourrait induire une dépendance.

Les réponses comportementales à l'abus de drogue sont relayées par la voie dopaminergique mésolimbique. L'activation de ces neurones provoque le déclenchement du système de récompense et une sensibilisation comportementale. L'équipe de Di Chiara (Cagliari, Italie), qui a déjà montré que l'héroïne, la cocaïne, l'alcool et la nicotine déclenchaient la libération de dopamine par la zone superficielle du noyau *accumbens* [1], rapporte les mêmes effets avec le tétrahydrocannabinol. Le tétrahydrocannabinol et l'héroïne injectés par voie intraveineuse finissent par aboutir à l'activation des mêmes neurones dopaminergiques, et l'effet du tétrahydrocannabinol est inhibé par un antagoniste spécifique des récepteurs des opiacés, la naloxone. Ces résultats suggèrent que le cannabis pourrait provoquer la libération de substances opioïdes endogènes agissant, comme le fait directement l'héroïne, sur les récepteurs μ des opiacés [2]. Le prétraitement par l'antagoniste spécifique des récepteurs CB1 du tétrahydrocannabinol, le SR141716A, inhibe toute

stimulation du système dopaminergique après injection de tétrahydrocannabinol, alors qu'il n'inhibe pas les effets de l'héroïne, ce qui confirme que les récepteurs CB1 sont en amont de ceux des opiacés dans la chaîne qui conduit à la stimulation dopaminergique. L'activation du système dopaminergique serait à l'origine des propriétés psychotropes de ces drogues : la sensation de plaisir déclenchée par le système cérébral dit d'« autorécompense » excite le désir de renouveler la prise de drogue d'où découle une certaine dépendance psychique.

La dépendance vis-à-vis des substances illicites se manifeste aussi par un syndrome physique marqué lors du sevrage. On ne peut le mettre en évidence avec le cannabis chez l'homme, ni expérimentalement chez l'animal, du fait de la longue durée de vie des cannabinoïdes. Cependant, cette difficulté peut être contournée expérimentalement par l'utilisation, après un long traitement des animaux par le cannabis, d'un antagoniste compétiteur qui supprime brutalement l'interaction entre le tétrahydrocannabinol et les récepteurs CB1 [4]. C'est la voie qu'ont suivie Rodriguez de Fonseca *et al.* (Madrid, Espagne et Institut de recherche Scripps, La Jolla, CA, USA) qui ont analysé, dans ces conditions, la libération de CRF (*corticotropin releasing factor*); ce neuropeptide a déjà été impliqué dans la réponse physiologique au *stress* (sudation, agitation, dépression, anxiété, anorexie...) et dans le syndrome de sevrage. L'injection aiguë d'un agoniste du tétrahydrocannabinol inhibe la libération de CRF. A l'inverse, après exposition prolongée au cannabis, le sevrage brutal par injection de SR141716A, l'antagoniste du tétrahydrocannabinol, s'accompagne d'une augmentation

importante de la libération de CRF ; le même phénomène est induit par le sevrage de l'alcool, de la cocaïne ou des opiacés [5]. L'élévation de la concentration extracellulaire du CRF est parallèle à la progression des symptômes de manque. L'administration au long cours du cannabis altère la fonction CRF dans le système limbique en déclenchant des processus neurologiques d'adaptation qui contribuent au développement de la dépendance. L'induction de *c-Fos* par les cellules qui libèrent le CRF a permis d'étudier la distribution des neurones stimulés lors du sevrage. Cette large distribution mime celle des neurones activés au cours du syndrome de manque à l'héroïne.

Peut-on, pour autant, franchir le pas de « mettre dans le même sac » haschisch et héroïne et en conclure que l'usage du haschisch sensibilise aux drogues dures ? Les études épidémiologiques récentes n'appuient pas cette hypothèse ; en effet, si presque tous les consommateurs d'héroïne ont consommé du cannabis, seuls 5 % des usagers du cannabis ont pris de l'héroïne [6].

E.B.

1. Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995 ; 38 : 95-137.
2. Kieffer B, Matthes H, Maldonado R. Mécanisme d'action de la morphine. *Med Sci* 1997 ; 13 : 232-5.
3. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common $\mu 1$ opioid receptor mechanism. *Science* 1997 ; 276 : 2048-50.
4. Santucci V, Storme JJ, Soubrie P, Le Fur G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996 ; 58 : 103-10.
5. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997 ; 276 : 2050-3.
6. Académie des Sciences. *Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis*. Paris: Lavoisier Tec Doc, 1997.