

I. Evolution des idées

1. Les premières utilisations de la plante

Le cannabis est une plante qui tire son nom du vieil assyrien quonnabou, que les gréco-Romains transformèrent en cannabis, devenu cannabus en latin populaire et enfin chanvre en français. (34)

En France, son usage psychotrope se développa après que Bonaparte l'eut rapporté d'Égypte en 1798. Vers 1840, Théophile Gautier créa le club des haschischins dont firent partie Delacroix, de Nerval, Daumier, Baudelaire, Flaubert, etc. (56) Gautier donnait dans un registre littéraire une description clinique où la composante hallucinatoire était très présente, mais cette description a longtemps été minimisée et mise sur le compte de l'esprit romantique qui était le courant littéraire prédominant à l'époque. Le produit utilisé était du dawamesc, une confiture de haschisch très fortement concentrée. Ce n'est qu'à la fin du vingtième siècle que des produits contiendront un taux de principe actif comparable : le niderwiet ou le skunk par exemple.

Le cannabis a été rapidement utilisé sur le plan médical chez les pestiférés et dans le traitement de certaines affections mentales. Le psychiatre Jacque-Joseph Moreau de Tour a publié une thèse en 1845 intitulée " Du haschich et de l'aliénation mentale" où il décrivait les effets de la substance psycho active. Le cannabis rentrait dans la composition de nombreux médicaments jusque dans les années 1930, puis il fut progressivement retiré du marché en raison de ses effets psychotropes négatifs. La dérive toxicomaniaque du cannabis apparaît tardivement en Europe occidentale, vers 1950 seulement, et la France le prohibe dès 1953. C'est en effet dans cette époque, après la seconde guerre mondiale que les chercheurs discutent l'existence de psychoses cannabiques.

2. Les psychoses cannabiques

Ce sont des psychoses qui regroupent les syndromes psychotiques aigus survenant de manière concomitante à la consommation de cannabis. Elles se caractérisent par des idées délirantes et/ou des hallucinations dans un contexte de grande labilité émotionnelle. (35)

Ces psychoses sont légères et passagères, surviennent immédiatement après la consommation ou dans les 48h suivantes, et ne peuvent être rapportées à une autre substance.

Selon certains auteurs, il existerait deux types de psychoses cannabiques : la psychose fonctionnelle et la psychose toxique. (51)

a. Psychose fonctionnelle

Elle se caractérise par :

- une durée maximale de deux semaines
- cliniquement, des délires francs (paranoïa, mégalomanie...), de la dépersonnalisation, des éléments d'hypomanie, une légère désorganisation de la pensée, un léger émoussement de l'affect et parfois des hallucinations tout autant visuelles qu'auditives.
- sa manifestation chez des consommateurs présentant préalablement des traits schizotypiques.

b. Psychose toxique

- Elle dure en général quelques jours
- Elle se présente avec des éléments d'organicité (confusion et désorientation)
- Elle semble se manifester à de très fortes doses chez des consommateurs inexpérimentés, sans vulnérabilité psychotique.

3. L'usage du cannabis : entre la banalisation et l'interdiction

a. L'usage du cannabis en tant que drogue

Dans les années 60, l'usage du cannabis est largement diffusé avec l'appui de la génération hippie, qui lance alors un appel mondial pour la légalisation du cannabis et de ses dérivés. Sa consommation s'est notamment propagée par les groupes de musique rock. Dans les années 70, les rastas ont un engouement pour la consommation de l'herbe appelée alors ganga, « nourriture de l'esprit ».

La consommation du cannabis a été longtemps banalisée. Actuellement, l'usage du cannabis est devenu un fléau social et les données épidémiologiques sont alarmantes.

b. Le cannabis : « une plante à vertus thérapeutiques » :

Le cannabis a plusieurs propriétés thérapeutiques connus depuis l'antiquité et qui font l'objet de plusieurs études actuellement. L'objectif de ces études est d'éliminer les effets psychotropes du cannabis pour profiter uniquement de ses qualités pharmacologiques, mais le but est encore loin d'être atteint.

Parmi les qualités thérapeutiques de cette plante, et plus précisément de son principe actif, le THC (tétrahydrocannabinol), nous citons : (38)

- des propriétés antiémétiques et analgésiques. Ainsi, le THC synthétique (Dronabinol®) a été utilisé de 1987 à 2003 aux Etats Unis dans l'indication : « Nausées et vomissements réfractaires aux autres antiémétiques, en particulier chez les patients traités par chimiothérapie anticancéreuse et par traitements antirétroviraux ». (34)

-des effets analgésiques supérieurs au placebo

-une action anti glaucomateuse

-une action anticonvulsivante

-une action myorelaxante

-une action antihypertensive

-un soulagement de l'asthme

-un rôle dans le traitement de la sclérose en plaque

II. Quelques définitions

1. Le cannabis

Le cannabis est une plante appartenant à l'ordre des urticaires de la famille des cannabinaées. Les deux principales variétés sont le cannabis sativa sativa ou chanvre textile, et cannabis sativa indica ou chanvre indien.

Le cannabis sativa sativa est le chanvre textile. Ces plantes peuvent atteindre deux ou trois mètres voire six mètres de haut, dans des conditions de culture idéale. Dans les pays chauds, le cannabis indica se présente plus trapu, plus petit, groupés en cymes compactes, et ne produit que peu de fibres. Pour se protéger de la chaleur, il produit une résine présente en abondance dans les feuilles et les sommités fleuries. Il s'agit alors du cannabis indica ou chanvre indien. Cette plante est riche en principes psychoactifs, la plupart de la famille des terpenophenols ; parmi ceux-ci le tétrahydrocannabinol (THC) est le plus actif. (44)

La concentration de THC est moins importante dans les feuilles (concentration de 0,2 à 1,4 %) que dans la résine (de 20 à 40 %).

Les concentrations des principes psychoactifs et notamment du THC peuvent varier considérablement en fonction des conditions de culture. En France, en accord avec la loi, le chanvre textile ne doit pas contenir plus de 0,3 % de matières sèches. Le chanvre indien, lui, peut voir sa concentration s'élever à 8 % Mais les cultures venant des Etats Unis ou des Pays Bas peuvent donner de la résine à 30 %. Le cannabis en tant que drogue peut être attribué à l'une des catégories suivantes :

- L'herbe : c'est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. C'est le Kif du Maroc, la marijuana du Québec, le dagga de l'Afrique du sud, le griffa du Mexique, ou le takrouri de Tunisie.
La sinsemilla, qu'un groupe de musique français a choisi comme nom est une préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines. Le ganja de l'Inde, est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente sous forme aplatie par foulage aux pieds. Toutes ces préparations sont destinées à être mélangées au tabac (pétard, joint) ou pur : Kif, ou encore utilisées avec un narguilé ou pipe à eau (40)
- La marijuana : (19) fleur de cannabis intérieurement produite et importée. Elle peut contenir jusqu'à 25% de substance psycho active. Les feuilles ou plus souvent les boutons floraux sont séchés et fumés sous forme de joint de marijuana le plus souvent en association avec le tabac, mais peuvent aussi être ingérés dans des aliments par exemple sous forme de gâteaux «le maajoun » : dans ce dernier cas, l'effet peut se prolonger jusqu'à 12h.
- Le haschisch : il s'agit de la résine cannabique comprimée et peut contenir jusqu'à 10% de substance psychoactive.

Le délai de survenue des effets sera rapide en cas de cannabis fumé (le plus souvent par inhalation), alors qu'il est retardé et variable selon les individus en cas d'ingestion.

Il est important de noter que les effets du cannabis varient d'un individu à l'autre, et aussi chez le même individu.

Une première prise de cannabis sera plus pourvoyeuse d'effets agréables obtenus après 15 à 20 min (voire plus chez les consommateurs réguliers) ou d'effets indésirables plus importants que lors des usages suivants.

2. Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont des alcaloïdes actifs du cannabis sativa. Ils ont été isolés et caractérisés depuis 1964 par Gaoni et Meschoulam. (23) Il s'agit d'une famille d'environ soixante substances lipophiles, et donc très affines pour le système nerveux.

Le delta 9 tétrahydrocannabinol (THC) est le principe actif du cannabis. Il en est aussi le composé le plus abondant et possède l'intégralité des propriétés pharmacologiques du cannabis. C'est une molécule tricyclique composée d'un

cycle aromatique avec un substituant OH en 1, d'un deuxième cycle non aromatique et d'un noyau pyranne.

Il existe aussi d'autres alcaloïdes dont le cannabinoïle (CBN) et le cannabidiol (CBD) qui à eux seuls, n'ont pas d'effets aussi importants sur le comportement.

3. Les troubles psychotiques : (39)

Les psychoses regroupent un ensemble de psychopathologies caractérisées par l'existence d'épisodes psychotiques.

L'épisode psychotique se traduit par une altération du lien à la réalité extérieure, de l'unité ainsi que de la continuité du moi : idées délirantes et hallucinations. L'anosognosie, c'est-à-dire l'absence de conscience du malade de la nature de ses troubles est la règle. Le début de ce trouble apparaît en général pendant l'adolescence ou en début de l'âge adulte. Dans cette phase, il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une schizophrénie. On parle alors de psychose débutante car on ne peut pas prévoir son évolution, et donc on ne peut pas ni poser un diagnostic lourd, ni banaliser cet épisode.

Les troubles psychotiques comprennent :

- La schizophrénie : Elle dure au moins 6 mois et inclut au moins 1 mois de symptômes de la phase active, c'est-à-dire deux ou plus des manifestations suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisés, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs (émoussement affectif, appauvrissement du discours, perte de volonté).

- Les troubles schizophréniformes : d'une durée de plus d'un mois et de moins de 6 mois.

- Le trouble schizo-affectif : un épisode de trouble de l'humeur (dépressif ou maniaque) et les symptômes de la phase active de la schizophrénie surviennent simultanément et sont précédés ou suivis pendant au moins 2 semaines par des idées délirantes ou des hallucinations sans symptômes thymiques prononcés.

- Le trouble délirant : caractérisé par la présence pendant au moins un mois d'idées délirantes non bizarres (plus cohérentes et plausibles que dans la schizophrénie) sans autres symptômes de la phase active de la schizophrénie.

- Le trouble psychotique dû à une affection médicale générale (lésion cérébrale, épilepsie, hyper et hypothyroïdie, insuffisance surrénale...etc.).

- Le trouble psychotique induit par une substance : des hallucinations ou des idées délirantes sont considérées comme dues aux effets physiologiques directs

d'une substance donnant lieu à un abus, d'un médicament, ou de l'exposition à un toxique.

III. La géographie :

L'Afrique est le premier producteur mondial de cannabis. On estime que 10500 tonnes de cannabis, soit 25 % de la production mondiale de feuilles de cannabis, auraient été produites en Afrique en 2005. Les saisies de feuilles de cannabis effectuées par les autorités africaines arrivent juste derrière celles effectuées par les autorités d'Amérique du nord. Les services de répression sud-africains ont réalisé, à eux seuls, 42 % de toutes les saisies effectuées en Afrique. Après le Mexique et les Etats-Unis, cela représente la troisième saisie la plus importante de feuilles de cannabis dans le monde. L'essentiel du cannabis produit en Afrique est consommé dans le continent. On estime que 38200000 adultes africains (soit 7,7 % de la population adulte) consomment du cannabis chaque année, un taux bien supérieur aux 3,8 % de consommateurs mondiaux de cannabis âgés de 15 à 64 ans. La résine de cannabis est également produite en quantités importantes sur le continent africain. Sa production se concentre essentiellement au Maroc. L'ONUDC estime que la production mondiale de feuilles de cannabis a atteint 42000 tonnes en 2005. L'Afrique représentait à elle seule 10500 tonnes, soit 25 % de la production mondiale.

L'ensemble du continent américain représentait 46 % de la production mondiale de cannabis – dont 23 % pour l'Amérique du Nord et 23 % pour l'Amérique du Sud. Bien que le niveau de production de cannabis en Afrique pour 2005 ait accusé une légère baisse par rapport à 2004, la tendance à long terme montre une forte expansion de la production en Afrique.

Au plan géographique, la production de résine de cannabis est beaucoup plus concentrée que la production de feuilles de cannabis. Le Maroc est toujours le plus gros producteur de résine de cannabis au monde et approvisionne les marchés d'Afrique du Nord et d'Europe occidentale.

L'Europe occidentale est le plus gros marché de résine de cannabis, comptant pour plus de 70 % des saisies totales de résine en 2005 ; l'Afrique du Nord n'en représente que 8 %.

En 2005, les saisies de feuilles de cannabis dans le monde ont atteint 4 600 tonnes. Les feuilles de cannabis demeurent la drogue pour laquelle le trafic est le plus intense à l'échelon mondial, tant en termes de volume que de diffusion géographique. En 2005, près des deux tiers des saisies totales de feuilles de cannabis ont été effectuées en Amérique du Nord en 2005, notamment au

Mexique (1 781 tonnes) et aux Etats-Unis (1 112 tonnes). Les deuxièmes saisies les plus importantes de feuilles de cannabis ont été réalisées en Afrique (18% des saisies totales) où les saisies les plus importantes ont eu lieu en Afrique du Sud (292 tonnes), en Tanzanie (150 tonnes) et au Nigéria (126 tonnes).

Les saisies mondiales de résine de cannabis ont chuté de 11 % en 2005. Le total des saisies de résine de cannabis en Afrique représente 10 % du total mondial.

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde. Près de 160 millions de personnes en ont consommé en 2005, soit 3,8 % de la population mondiale.

L'ONUDC estime que l'Afrique comptait quelque 38,2 millions de consommateurs de cannabis en 2005, soit 7,7 % de la population africaine âgée de 15 à 64 ans. En Afrique, la consommation est surtout prévalente en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, (13%) et en Afrique australe (8,5). Bien qu'au niveau mondial, le nombre de consommateurs de cannabis soit demeuré stable entre 2004 et 2005, 17 pays africains ont signalé une hausse de la consommation de cannabis en 2005 contre quatre seulement ayant signalé une baisse. (15)

IV. Les effets neurobiologiques du cannabis

1. Le système cannabinoïde endogène

Le corps humain comprend un système cannabinoïde endogène par le biais duquel le THC va exprimer ses effets. Ce système est composé de récepteurs cannabinoïdes et de leurs ligands.

Le THC agit au niveau des récepteurs spécifiques pour les cannabinoïdes par l'intermédiaire d'une protéine G, la stimulation du récepteur inhibe l'adénylcyclase dans le cytoplasme du neurone (Howlett, Evans et Houston, 1992). Ainsi le THC, en levant l'inhibition des neurones à GABA sur les voies dopaminergiques, induit la libération de dopamine dans le striatum, le noyau accumbens et le cortex préfrontal. (34)

a. Les récepteurs des cannabinoïdes

On a découvert 2 types de récepteurs au THC. Leur distribution dans l'organisme au niveau central et au niveau périphérique explique leur fonction.

-Les récepteurs CB1 : très présents dans le système nerveux central :

- . Au niveau de la substance grise (les noyaux gris centraux, incluant le noyau accumbens) et du cervelet, et donc on en déduit que le cannabis aura un effet sur la motricité.
 - . Au niveau de l'amygdale (rôle dans l'anxiété).
 - . Au niveau de l'hippocampe et ses structures associées, ce qui explique l'action sur la mémoire.
 - . Le système limbique et le cortex cérébral. Les récepteurs CB1 à ce niveau justifient les troubles de comportement induits par le cannabis.
 - . En moindres concentrations au niveau du thalamus, l'hypothalamus et surtout dans les aires de perception de la douleur.
 - . Ces récepteurs sont aussi présents au niveau du tractus génito-urinaire et dans les adipocytes.
- Les récepteurs CB2 : présents en périphérie, au niveau du système immunitaire (gonglions, rate, thymus, lymphocytes, cellules hématopoïétiques), et aussi au niveau des cellules gliales du système nerveux central. Cela explique le rôle de ce système dans les phénomènes de l'immunosuppression et du soulagement des inflammations (Martin et ses coll, 2002).

Tableau 1 : Neuroanatomie fonctionnelle des récepteurs CB1 et CB2 (51)

	Anatomie	Fonctions
CB1	Hémisphère gauche > droit Cortex associatif Thalamus Hypothalamus Hippocampe Amygdale Noyau accumbens Noyaux gris centraux Substance grise périaqueducule Moelle épinière (corne dorsale)	Fonctions cognitives supérieures Fonctions cognitives supérieures Filtre perceptuel Appétit / température corporelle Mémoire à court terme Anxiété Renforcement positif Motricité volontaire Nociception Nociception
CB2	Microglie Système immunitaire	Neuroprotection Immunosuppression

b. Les ligands endogènes :

Il existe au moins trois neuromédiateurs lipidiques.
Le premier ligand endogène des récepteurs CB1, isolé en 1992, est l'anandamide ou arachidonylethanolamide, un dérivé d'acide gras, qui est 4 à 20 fois moins actif que le THC et sa durée d'action plus courte.
D'autres phospholipides analogues capables de se fixer sur ces sites ont été identifiés : le 2-arachidonylglycérole (2-AG) et le palmitylethanolamide. (49)

Par l'intermédiaire des récepteurs, les ligands endogènes ou endocannabinoïdes induisent les mêmes réponses biologiques (analgésie, hypothermie, diminution de l'activité locomotrice) que les cannabinoïdes exogènes.

2. Le système dopaminergique :

a. Le système de récompense

Le système de récompense est la base neurobiologique de la motivation et de l'apprentissage. Il est constitué de plusieurs structures :

- Le cortex préfrontal, dont le rôle dans les processus d'attention et de motivation (fonctions cognitives) est bien établi.
- Le noyau accumbens qui joue un rôle dans l'activité motrice.
- L'aire tegmentaire ventrale du mésencéphale, l'une des régions les plus primitives du cerveau située au sommet du tronc cérébral.
- L'hippocampe impliqué dans les processus de mémoire.
- Ces régions sont reliées par les voies mésocorticolimbiques dopaminergiques.

A l'arrivée d'un signal annonçant une récompense, donc après traitement sensoriel par le cortex, l'activité de l'aire tegmentaire ventrale se trouve augmentée. Celle-ci libère alors de la dopamine dans le noyau accumbens mais aussi dans le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Ces régions sont reliées par ce qu'on appelle le faisceau de la récompense ou du plaisir. Ce faisceau fait partie du « medial forebrain bundle (MFB)» qui est un faisceau d'axones qui part de la formation réticulée, et dont l'activation mène à la répétition de l'action gratifiante pour en consolider les traces nerveuses.

Le MFB est composé de voies ascendantes et descendantes, incluant la majorité des voies utilisant les monoamines comme neurotransmetteurs. Le système dopaminergique mésocorticolimbique est l'une de ses principales composantes.

Ce système est constitué par :

- La voie mésolimbique qui part des neurones de l'aire tegmentaire ventrale et innervent plusieurs structures du système limbique dont le noyau accumbens. Cette voie est importante pour la mémoire et la motivation de nos comportements. En bloquant ce faisceau, les antipsychotiques réduisent les émotions intenses provoquées par la schizophrénie par exemple.
- La voie mésocorticale part aussi de l'aire tegmentaire ventrale mais innerve le cortex frontal et les structures avoisinantes. Certaines évidences montrent qu'un mauvais fonctionnement de cette voie pourrait être à

l'origine des symptômes de la schizophrénie (hallucinations, désordre de la pensée...).

Ces structures sont vulnérables à l'influence du cannabis.

b. L'influence du cannabis

A court terme, il a un effet aigu de stimulation des voies mésolimbiques dopaminergiques, d'où de l'ivresse cannabique et l'anxiété. A une dose plus élevée apparaissent les symptômes psychotiques. (52)

L'hyperdopaminergie mésolimbique serait donc associée aux symptômes positifs de la schizophrénie.

Tableau 2 : Les effets à court terme du cannabis (40)

Neurobiologie	Symptômes
Augmentation de la dopamine (voies mésolimbiques et mésocorticales)	Euphorie, dysphorie Anxiété, attaques de panique Idées délirantes Troubles de la perception Hallucinations Troubles de l'attention
Inhibition GABA et glutamate	Réduction de la motricité
Blocage de l'acétylcholine (Hippocampe)	Troubles de la mémoire

A long terme, la prise régulière du cannabis n'entraîne plus d'effets stimulants mais une perte de l'activité du système dopaminergique se traduisant par une hypodopaminergie dans le système mésocortical, (17) d'où les troubles hédoniques (37) avec développement d'une tolérance à des doses élevées et risque de symptômes de sevrage. L'hypodopaminergie mésocorticale pourrait rendre compte des symptômes négatifs et déficits cognitifs frontaux de la schizophrénie. (17, 37)

Tableau 3 : Effets à long terme du cannabis (40)

Neurobiologie	Symptômes
Désactivation dopaminergique (voies mésolimbiques et mésocorticales)	Apathie, anhédonie Tolérance Sevrage (agitation, insomnies, anxiété, actes agressifs) Dépendance Troubles de l'attention et de l'élaboration de l'information complexe
Neurotoxicité (Hippocampe)	Troubles de la mémoire

Le cannabis modulerait indirectement le système mésocorticolimbique par la voie de l'acide gamma-amino-butérique : En effet, au niveau moléculaire, le THC commence par se fixer sur les récepteurs CB1 de l'anandamide. Ce récepteur modifie alors l'activité de plusieurs enzymes intracellulaires, dont l'AMPC dont il diminue l'activité. Moins d'AMPC signifie moins de protéine kinase A. La baisse d'activité de cette enzyme affectera les canaux potassiques et calciques de façon telle que la quantité de neurotransmetteurs relâchés sera diminuée. L'excitabilité générale des réseaux de neurones s'en trouvera donc elle aussi amoindrie.

Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe comme pour les autres drogues une augmentation de la libération de la dopamine. Cet accroissement paradoxal s'explique par le fait que les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs CB1 mais sont inhibés par des neurones GABA ergiques qui eux en possèdent. Le cannabis va donc provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine. (30)

V. Quelles sont les données épidémiologiques concernant les troubles psychotiques et le cannabis ?

1. La consommation du cannabis en France :

En France, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée. Il représente 88,3% de l'ensemble des drogues utilisées. (55) Son usage a plus que doublé en 10 ans dans une tranche d'âge entre 18 et 44 ans. (20)

Des statistiques récentes estiment que parmi les 12-75 ans (46 millions d'individus) :

- Près de 11 millions (25%) sont des expérimentateurs (personnes ayant consommé une fois).
- Plus de 4 millions (9%) sont des fumeurs occasionnels dans l'année
- 850000 (<2%) sont des fumeurs réguliers (10 fois par mois)
- 450000 (1%) sont des fumeurs quotidiens. (6 ; 20)

A cela s'ajoute la co-dépendance à d'autres substances telles que l'alcool et le tabac.