

Cannabis : données neurobiologiques

Alain DERVAUX, MD, PhD

a.dervaux@ch-sainte-anne.fr

- Service d'Addictologie du Dr Laqueille. CH Sainte-Anne Paris
- INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, U894, Paris 5 (Pr. MO Krebs)

Cannabis : données neurobiologiques

- 1) Cannabis : pharmacologie**
- 2) Cannabis : dépendance**
- 3) Cannabis et adolescence**
- 4) Aspects thérapeutiques**

Cannabis : pharmacologie

Cannabis

- Le cannabis contient + de 60 substances cannabinoïdes
- Dont 2 substances psychoactives:
- Delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC): principe actif du cannabis, molécule liposoluble
- Cannabidiol, qui atténue les effets du Δ -9-THC [*Crippa et al. 2010*]

Cannabis : usage

Taux de Δ -9-THC *[Reitox OEDT 2007]*

| | |
|---|--|
| Feuilles séchées « Herbe » | <ul style="list-style-type: none">• 6–14 %• > 20% dans 5% des échantillons (« Skunk ») |
|---|--|

Taux de Δ -9-THC

| | |
|---|---|
| Résine de cannabis, Haschich, « shit » | <ul style="list-style-type: none">• 7-12%• > 20% dans 3,4% des échantillons |
|---|---|

+ Cannabidiol

Systeme endocannabinoïde

- Effets cérébraux du cannabis : interaction du Δ -9-THC sur les récepteurs cannabinoïdes cérébraux CB1
- Δ -9-THC : agoniste partiel

- Hippocampe
- Cervelet
- Cortex frontal
- Striatum
- Ganglions de la base
- Amygdale (*Haring 2012*)

Systeme endocannabinoïde

- **Activés par des endocannabinoïdes synthétisés par le neurone postsynaptique**
 - **N-arachidonylethanolamine = anandamide : agoniste partiel CB1**
 - **2-arachidonoyl glycerol (2AG) : agoniste CB1**
- **Neurotransmission endocannabinoïde module la libération de plusieurs neurotransmetteurs**
 - **GABA**
 - **Dopamine**
 - **Glutamate**
 - **Monoamines...**

Systeme endocannabinoïde

- Mécanisme général d'ajustement de l'activité neuronale (*Haring 2012*)
- Les systèmes endocannabinoïdes pourraient jouer un rôle important dans l'ajustement comportemental et émotionnel
- Notamment dans des situations de stress par ses interactions avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe « HPA »)

Cannabis : dépendance

Effets addictogènes du cannabis

- **Prévalence sur 12 mois. 30 pays (27 pays CEE + Islande, Norvège, Suisse)**
- **Diagnostics CIM-10/DSM-III-R/DSM-IV/ DIS, CIDI, SCAN, SCID-II**
- *Wittchen HU, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21:655-79.*
- **NESARC Study (USA), prévalence de la dépendance au cannabis en population générale (DSM-IV, n=43 093): 12 mois: 0,3%; vie entière: 1,3%**
[Stintson 2006]

Troubles liés à l'usage de cannabis DSM-5

- 2 manifestations lors d'une période continue de 12 mois :
 1. Cannabis pris en quantité + importante ou + longtemps que prévu
 2. Efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation
 3. Beaucoup de temps passé
 4. **Craving**
 5. Difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales
 6. La poursuite de la consommation malgré des problèmes relationnels ou sociaux persistants
 7. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées
 8. Consommation répétée dans des situations potentiellement dangereuses.
 9. Utilisation malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants
 10. Tolérance
 11. Manifestations de sevrage

Critères DSM-5 de sevrage au cannabis

Au moins 3 des manifestations suivantes:

- 1. Irritabilité, colère ou agressivité**
- 2. Nervosité ou anxiété**
- 3. Troubles du sommeil (insomnie, rêves déplaisants)**
- 4. Appétit diminué ou perte de poids**
- 5. Agitation**
- 6. Humeur dysphorique ou dépressive**
- 7. Symptômes somatiques: au moins 1 symptôme: douleurs abdominales, tremblements, sueurs, fièvre, frissons, céphalées**

Dépendance cannabis: downregulation des récepteurs CB1

- **Statistical parametric mapping (SPM) analysis shows lower VT in chronic daily cannabis smokers ($n = 30$) than in control subjects ($n = 28$) at baseline as a large single cluster that includes only cortical regions. This cluster comprised 67 513 voxels, had a maximum t -value of 2.8 at $[-34, -78, 16]$ and had a cluster-level corrected P -value of 0.043. Color bar represents t -value in each voxel within the significant cluster.**
- *Hirvonen J et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. Mol Psychiatry. 2012;17:642-9.*

Cannabis : effets nocifs

Impact sur le système nerveux central

- *Rocchetti et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2013;67:483-92.*
- **14 études: en cas de consommation importante et prolongée**
- **Altérations dans les régions riches en récepteurs CB1**
- **Réduction substance grise hippocampique**

MRI brain scans showing a 12% reduction of the hippocampus in a long-term cannabis user.

Yucel et al. Archives of General Psychiatry 2008; 65: 694-701.

*GILMAN, et al. Cannabis Use is Quantitatively Associated with Nucleus Accumbens and Amygdala Abnormalities in Young Adult Recreational Users
The Journal of Neuroscience 2014;34(16):5529-5538*

Impact sur le système nerveux central

- *Filbey et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. PNAS; 2014;111:16913-8.*
- ↘ substance grise cortex orbitofrontal (OFC)
- Modifications substance blanche: ↗ connectivité

Cannabis : et adolescence

Précocité de la consommation

- + la consommation est précoce, + le risque de dépendance ultérieure est ↗
 - *National Household Survey on Drug Abuse* [Chen et al. 2005]
 - *University of California San Francisco Family Study of Alcoholism* [Ehlers et al. 2010]
 - Etude australienne de jumeaux discordants pour l'âge de début de la consommation de cannabis (avant ou après 17 ans) [Lynskey et al. 2003]
 - *Christchurch Health and Development Study* [Fergusson et al. 1997, Fergusson et al. 2003]
- Risque de dépendance ultérieure aux autres substances ↗ [Agrawal et al. 2006; Brook et al. 2002; Grant et al. 2009]

Précocité de la consommation

- **Troubles cognitifs liés à précocité de la 1^{ère} consommation: avant l'âge de 15 ans (*Fontes 2011*)**
- **Animal (rat), l'administration d'agonistes des récepteurs CB1 (Δ -9-THC) à l'adolescence**
- **Induit des altérations de la mémoire de travail et de la mémoire à court terme persistants au-delà de la période d'exposition (*Renard 2013*)**
- **Localisation : régions riches en récepteurs cannabinoïdes, en particulier dans l'hippocampe (*Solowij 2012*)**

Maturation cérébrale à l'adolescence

- L'initiation à la consommation de substances se fait principalement à l'adolescence, période de maturation cérébrale
- La maturation cérébrale se poursuit bien au-delà, pendant l'adolescence et jusqu'à 25-30 ans (*Trezza 2008; Malone 2010*)
- Sur l'ensemble du cerveau : ↗ de la substance blanche en rapport avec une myélinisation accrue des connexions
 - Inter-hémisphériques
 - Cortico-sous-corticales
- Rôle important du système endocannabinoïde lors de la phase de développement cérébral à l'adolescence

Maturation cérébrale à l'adolescence

- **Rôle important lors de la phase de développement cérébral à l'adolescence** [*Berghuis 2007; Di Marzo 2009; D'Souza 2009; Harkany 2008; Mulder 2008*]
- **Influence du système endocannabonoïde sur le développement des neurones**
 - **Prolifération**
 - **Migration**
 - **Différentiation**
 - **Morphogenèse et synaptogenèse des neurones**
 - **Arborisation dendritique**
 - **Elongation et migration axonale**

Maturation cérébrale à l'adolescence

- **↘ de la substance grise en rapport avec le phénomène d'élagage synaptique: 30 000 synapses disparaissent par seconde durant la période de l'adolescence (*Holzer 2011*)**
- **Cortex préfrontal dorsolatéral particulièrement concerné par cette maturation à l'adolescence**

Cortex préfrontal dorsolatéral à l'adolescence

- **Contrôle plusieurs fonctions qui évoluent beaucoup au cours de l'adolescence** (*Crone 2006; Scherf 2006; Satterthwaite 2013*)
 - **Mémoire à court terme**
 - **Contrôle cognitif**
 - **Raisonnement**
- **Maturation des circuits limbiques et des connexions avec le cortex préfrontal au cours de l'adolescence** (*Fehr 2007; Bava 2011*)
 - **Prise de décision**
 - **Résolution de problèmes difficiles**
 - **Adaptation du comportement à la situation**
 - **Moindre prise de risque**

Aspects thérapeutiques

**Marshall et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence.
Cochrane Database Syst Rev. 2014**

- **Sans effets supérieurs au placebo:**
- **SSRI fluoxétine** (*Cornelius 2010*), **escitalopram** (*Weinstein 2014*)
- **Antidépresseurs noradrénergiques + sérotoninergiques, nefazodone** (*Carpenter 2009*), **mirtazapine** (*Frewen 2007*), **venlafaxine** (*Levin 2013*)
- **Bupropion** (*Carpenter 2009; Penetar 2012*)
- **Anticonvulsivants et thymorégulateurs: divalproex sodium** (*Levin 2004*), **lithium** (*Johnston 2012*)
- **Buspirone** (*McRae-Clark 2009*)
- **Atomoxetine** (*McRae-Clark 2010*)
- **Substitution ?**
- **Dronabinol (Δ -9-THC synthétique, Levin 2011)**

**Marshall et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence.
Cochrane Database Syst Rev. 2014**

- **Il n'y a pas actuellement de traitement pharmacologique spécifique qui ait fait la preuve de son efficacité sur de grands nombres de patients**
- **Pour diminuer l'appétence au cannabis**
- **Comme traitement de substitution**
- **Etudes préliminaires en double aveugle contre placebo ont suggéré l'intérêt de la N-acétylcystéine (Gray 2012) et de la gabapentine (Mason 2012) pour réduire la consommation**

Conclusions

- ▶ **Cannabinoïdes de synthèse**
- ▶ **Herbal incense, Spice ou K2**
- ▶ **Affinité 5 à 50 fois supérieure pour les récepteurs cannabinoïdes CB1**
- ▶ **Ne sont pas détectables par les tests de routine de dépistage**

Conduites addictives chez les adolescents

Usages, prévention et accompagnement

Principaux constats et recommandations

<http://www.inserm.fr/>