

Le cannabis thérapeutique, un leurre au service de la dépénalisation



Professeur Jean Costentin

Paris, le samedi 7 juin 2014 – Il y a un an, quasiment jour pour jour, paraissait au Journal officiel un décret abrogeant l'impossibilité en France d'avoir recours au cannabis, en vue d'un usage thérapeutique. Sous l'égide de cette nouvelle réglementation « les médicaments contenant des dérivés du cannabis vont pouvoir demander des autorisations de mise sur le marché » expliquait à l'époque le ministère de la Santé. Six mois plus tard, on apprenait qu'après l'avis favorable de l'Europe à l'homologation en France du Sativex (composé de delta-9-tétrahydrocannabinol et de cannabidiol), l'autorisation de mise sur le marché français lui avait été accordée. Si des discussions sont encore en cours concernant la version définitive de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), il est désormais quasi certain que ce médicament déjà disponible dans 23 pays dont dix sept états Européens sera bientôt accessible en France. Son utilisation devrait cependant être accompagnée d'importantes précautions (la réglementation

appliquée devrait être là même que celle des traitements à base d'opiacés) et d'une surveillance très stricte.

Cependant, ces mesures ne sont pas suffisantes pour rassurer ceux qui s'opposent à une telle évolution et d'une manière globale à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, sous n'importe quelle forme. Le professeur de pharmacologie Jean Costentin, spécialiste des addictions et membre des Académies de médecine et de pharmacie y voit en effet une dérive dangereuse. Dans un exposé très complet, s'intéressant une nouvelle fois au mécanisme d'action du tétrahydrocannabinol, il souligne non seulement que le rapport bénéfice/risque du cannabis thérapeutique est très défavorable, mais aussi que l'autorisation du cannabis thérapeutique est une étape vers la dépénalisation, perspective dont il a déjà signalé, y compris dans nos colonnes, combien elle serait dangereuse à ses yeux.

Par le professeur Jean Costentin*

Sous des pressions idéologiques, dans une démarche concertée avec d'autres visant à la dépénalisation du cannabis (préalable à sa légalisation), par une évidente démagogie, le ministère de la Santé vient, après le désastreux signal de l'autorisation des « salles de shoots » pour les toxicomanes, de prendre un décret visant à autoriser le cannabis à des fins thérapeutiques. Cet exposé, conçu à l'intention des patients atteints de sclérose en plaques et des personnes qui leur sont proches, prendra particulièrement en considération ce contexte pathologique, mis en exergue, pour tenter de justifier un usage thérapeutique de ce cannabis.

Il est vrai que son principe actif majeur, le tétrahydrocannabinol (THC) agit, modestement mais sûrement, sur trois composantes pathologiques de la S.E.P. :

- son effet immunodépresseur, qui pourrait diminuer l'agressivité du processus auto-immun, par lequel l'organisme fabrique des anticorps dirigés contre la gaine de myéline des nerfs ; ce qui détermine la démyélinisation, qui trouble leur conduction ;
- son effet myorelaxant, pour réduire les spasmes et autres contractures que l'affection peut susciter ;
- son effet analgésique, pour réduire l'intensité des douleurs suscitées par les précédentes contractures.

Présenté ainsi on serait tenté de conclure à une heureuse conjonction d'effets, justifiant le recours au THC dans la S.E.P., d'autant que certains patients qui en ont « bénéficié » ne tarissent pas d'éloges à cet égard.

Un effet antalgique équivalent à celui du paracétamol

Notons tout d'abord qu'il s'agit d'une drogue, d'un agent toxicomanogène et qu'ainsi celui/celle qui s'en approche pendant un certain temps en devient dépendant ; il ne supporte plus d'en être privé, ce qui peut expliquer l'apologie démesurée qu'il fait du produit de son addiction.

Soulignons ensuite que si les trois effets revendiqués sont, à un certain degré, vérifiables, ils sont quantitativement modestes. Chacun d'eux est d'une intensité très inférieure à celle des médicaments de référence utilisés en cette matière.

L'effet immunodépresseur ou immunomodulateur des sérums anti lymphocytaires d'antan, des imurel, méthotrexate, mitoxantrone, chlorambucil, des doses élevées de glucocorticoïdes, ou des interférons, l'emporte de très loin sur ceux du THC.

De même l'effet myorelaxant, l'effet antispastique, du THC est bien faible comparé à celui du tétrazépam (Myolastan®), qui vient pourtant d'être retiré du marché en raison de très rares mais parfois graves accidents cutanés), du baclofène (Liorésal®) ou du dantrolène (Dantrium®).

Quant à l'effet antalgique du THC il se situe entre celui du paracétamol et celui de l'aspirine, bien en deçà de ceux de la codéine ou du tramadol.

Un rapport bénéfices/risques très défavorable

Ce qui qualifie un médicament, relativement à un toxique (poison) c'est son rapport bénéfices/risques ; quels bénéfices peut on espérer que le patient en retirera vis-à-vis de sa pathologie et quels risques il encourra en l'utilisant. Avec le THC, comme on vient de le dire, les bénéfices seront modestes, alors que les risques seront, eux, nombreux et parfois graves. Les méfaits du THC sont multiples, à la mesure du grand nombre et du caractère diffus des deux cibles principales de son action, les récepteurs CB1 (au niveau cérébral) et CB2 (au niveau du corps). Ces récepteurs, auquel le THC se fixe réversiblement pour agir, sont portés par la membrane des cellules. Ils constituent des sortes de guichets, auxquels le THC vient s'adresser pour communiquer des ordres aux cellules qui les portent. Dans le cerveau, de tous les types connus de récepteurs (au nombre de plus de trois cents) à l'écoute de la centaine de types de neuromédiateurs impliqués dans les dialogues entre les cellules, les récepteurs CB1 sont les plus nombreux ; ils sont présents dans presque toutes les structures cérébrales, quoique certaines structures, telles le cervelet, le striatum, l'hippocampe, en comportent beaucoup plus que d'autres. C'est pour cette raison que le THC suscite simultanément un très grand nombre d'effets. Ce seul constat l'invalide déjà comme médicament. C'en est fini, depuis longtemps, des thériacales, panacées et des « sirops Typhon ». A un médicament correspond un effet majeur, à la rigueur on tolère quelques effets latéraux, mais point trop n'en faut. Dans la multiplicité d'effets suscités par le THC, nous mettrons en exergue quelques uns d'entre eux :

- Le THC induit une ivresse, une ébriété, incompatible avec la conduite des engins à moteur ou avec l'exercice d'un certain nombre de professions.
- Il induit des troubles de l'équilibre et de la coordination motrice ; ce qui est particulièrement

malencontreux chez ceux dont la pathologie expose déjà à ces troubles.

- Il affecte la mémoire à court terme / la mémoire de travail / la mémoire opérationnelle / working memory ; ce qui perturbe l'action, sa programmation, sa réalisation ; ce qui empêche également de forger une mémoire à long terme.

- Le THC peut susciter des délires (état de rêve éveillé, pensées coupées du réel) ainsi que des hallucinations (perceptions erronées, fallacieuses).

- Il ouvre l'appétit (orexigène), or un accroissement de la consommation de nutriments, coïncidant avec une diminution de la dépense énergétique (qui résulte des effets sédatifs du THC mais aussi, chez un patient présentant un handicap moteur, d'une limitation de l'exercice), aura pour conséquence une prise de poids, parfois importante. Outre qu'elle pourra altérer l'esthétique du patient, elle rendra sa mobilisation plus difficile, tant pour lui que pour ceux qui l'assistent.

- Le THC induit des troubles de l'équilibre, des troubles de la coordination motrice, une dysmétrie. Ce tableau ressemble au syndrome cérébelleux qui est une expression fréquente de la S.E.P. ; le THC ainsi l'aggravera.

- Dans cette S.E.P., où le patient a spécialement besoin d'un psychisme équilibré pour affronter le handicap qui lui est infligé, l'effet stupéfiant, onirogène, l'effet « planète » du cannabis, l'amènent dans un état d'ivresse, apragmatique, avec des rires bêtes, immotivés, des troubles de l'élocution, avec la recherche du mot, le passage du coq à l'âne, avec une distorsion de la personnalité, une perte de l'estime de soi, un renoncement, une négligence, un retrait social...

- Le THC, en diminuant la sécrétion de l'hormone mâle, la testostérone, diminue la libido, ce qui peut aggraver les troubles de cette nature, fréquents chez les patients atteints de S.E.P.

- Enfin, des données récentes (portant il est vrai sur le cannabis fumé et non pas le seul THC), montrent sa toxicité cardio-vasculaire, avec des artérites, le déclenchement d'infarctus du myocarde, la survenue d'accidents vasculaires cérébraux...

Un bricolage pharmacologique

Mal à l'aise pour commercialiser le THC en tant que médicament, un laboratoire pharmaceutique l'a associé au cannabidiol. Il est prêt à cet autre composant du chanvre indien, au mécanisme d'action mal connu, le pouvoir de potentialiser les effets recherchés du THC, et de relativiser ses effets les plus délétères. En l'état, ce Sativex®, qui s'administre en spray nasal, apparaît au pharmacologue rédacteur de ce texte, comme un « bricolage », loin des démarches rigoureuses qui président désormais au développement de vrais et nouveaux médicaments.

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir de la molécule thérapeutique dans l'organisme. Celui du THC est singulier, du fait de son exceptionnelle solubilité dans les lipides/grasses de l'organisme. De ce fait le THC s'attarde des semaines dans l'organisme. Parmi tous les médicaments connus, seule l'amiodarone (un anti-angoreux, anti-arythmique) connaît un tel stockage et une telle rémanence d'effet ; ce qui n'est pas du tout considéré comme un avantage, et complique les choix posologiques.

Les interactions du THC avec d'autres médicaments sont nombreuses et parfois importantes. Il potentialise les effets des divers agents sédatifs/psycholeptiques (benzodiazépines si largement utilisées, antihistaminiques sédatifs, méprobamate, divers médicaments psychotropes...) sans oublier son association très détériorante avec l'alcool. Il interagit encore avec un système de résorption et d'excrétion cellulaire de différents médicaments (la glycoprotéine P).

Autorisation du cannabis à des fins thérapeutiques, dépénalisation et légalisation : même combat

On aurait pu commencer par là, mais nous avons gardé le pire pour la fin. Le THC est une drogue, un agent toxicomanogène, donc une substance génératrice d'une pharmacodépendance, d'une addiction. Son utilisation répétitive aboutit non seulement à l'adopter mais aussi à ressentir le besoin tyrannique de le consommer pour échapper aux troubles associés à sa privation. Son pouvoir d'accrochage est intense. Il suffit, pour s'en convaincre, de constater qu'en dépit de son caractère illicite le cannabis recrute déjà dans notre pays 1 600 000 usagers réguliers qui, ainsi, en usent régulièrement en raison de leur incapacité à s'en passer.

Après avoir éprouvé dans les premières semaines de son usage des effets anxiolytiques et même de type antidépresseur, qui contribuent au développement de l'appétence qu'il suscite, ces effets s'amenuisent au fil du temps, au point que l'anxiété deviendra plus vive qu'elle n'était primitivement et que l'humeur pourra devenir franchement dépressive, voire suicidaire ; dans le contexte de la S.E.P. ces troubles sont particulièrement malencontreux.

On voit ainsi que dans une des principales pathologies où le cannabis/THC a des prétentions thérapeutiques, les bénéfices escomptés sont d'une grande modestie, alors que les risques encourus, curieusement occultés, peuvent être considérables.

Les lobbies prônant la légalisation du cannabis sont à la manœuvre dans de nombreux pays ; ils ont obtenu gain de cause dans quelques uns d'entre eux ; soit par l'autorisation du recours au cannabis à des fins thérapeutiques, soit en obtenant la dépénalisation de l'usage ludique du cannabis, soit même la légalisation de cette drogue (Uruguay). Ce sont trois stades d'une même démarche. En France, quelques addictologues avancent à visage découvert, en se faisant tonitruants dans chacune de ces strates en vue de sa légalisation (ainsi l'ANPAA, acronyme d'« Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie », cherchez l'erreur !).

Un décret fumeux

Le décret précité du ministère de la Santé s'inscrit au cœur d'une campagne apparemment concertée des tenants de la légalisation de cette drogue (déclaration de la ministre du logement ; déclaration du ministre de l'éducation nationale, dépôts en préfecture des statuts d'association loi 1901 de « cannabis social clubs » ; relais médiatiques ne tendant leurs micros qu'aux prosélytes de cette drogue...). Ce décret a été précipité. Il a même pris de cours une commission d'étude de l'Assemblée Nationale, qui allait se réunir à l'instigation d'un ancien ministre de l'intérieur (pro-légalisateur). Il n'a tenu aucun compte des opinions très négatives exprimées par l'Académie nationale de médecine, ainsi que celle de pharmacie, qui réunissent les meilleurs experts nationaux cliniciens, pharmacologues et toxicologues sur ce sujet. L'urgence semblait telle que ce

décret prenait effet dès le lendemain de sa publication au J.O. Ce décret a été rédigé d'une façon bâclée, puisqu'il fait mention « du cannabis et de ses dérivés », comme si une plante avait des dérivés ; il voulait sans doute parler des composants (on pensait que les textes ministériels étaient plus sérieusement rédigés) ; enfin, tel qu'il est rédigé, ce décret valide la presque centaine de dérivés cannabinoïdes (pour le cas où il n'envisagerait que ceux-ci) que peut recéler cette plante. On est confondu par une telle globalisation, qui devra figurer dans les annales de ce ministère...

Au total, la santé de nos concitoyens vaut beaucoup plus que ces manœuvres, pétries d'une idéologie que leurs défenseurs ne prennent même pas la peine de travestir. Quant à autoriser comme médicament une drogue, dont on connaît, avant sa commercialisation, les multiples et parfois très graves méfaits (par exemple le risque de décompensation ou d'aggravation d'une psychose ; ou l'effet désinhibiteur avec auto ou hétéro agressivité...), a quelque chose de surréaliste. Cette aberration intervient à une période où l'on élimine à tout va de la pharmacopée des médicaments qui y avaient droit de cité depuis des dizaines d'années, estimant, avec le recul du temps, que leurs rapports bénéfiques/risques apparaissent désormais insuffisants...Logique, cohérence, rigueur, science et épidémiologie ont manifestement déserté la santé publique !

* Professeur émérite de pharmacologie

Directeur de l'unité de neuropsychopharmacologie expérimentale associée au CNRS (1984-2008)

; directeur de l'unité de Neurobiologie clinique du CHU de Rouen (1999-2010) ;

Membre titulaire des académies nationales de Médecine et de Pharmacie ;

Président du Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les toxicomanies (C.N.P.E.R.T., depuis 2007).