

toxi[revue documentaire]base

collaborateurs nationaux
et internationaux
pour les toxicomanes
S.A. 94, Boulevard de la Chapelle
103 78 22 22 22 22 22 22
09 49 27 42 42

1

1er trimestre 1995

Le cannabis

- dossier : Le cannabis P. 1
- sélection thématique : P. 26
 - traitement
 - pathologie et psychopathologie
 - les produits et leurs effets
 - législation
 - marché de la drogue
 - sciences humaines et sociales
 - épidémiologie
 - toxicomanie et sida
 - santé publique
- thèses en recherche... P. 53
- études épidémiologiques P. 61
- prévention, information,
réduction des risques P. 66
- législation P. 74
- actualités congrès P. 79
- index thématique P. 81

Le cannabis

revue bibliographique générale

par Denis Richard^(*) et Jean-Louis Senon^(**)

LE CANNABIS DANS L'HISTOIRE

Le cannabis ou chanvre, est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales et psychoactives de certaines de sa variété dite "indienne". Ce cannabis n'est autre que le "quanneb" des hébreux; c'est aussi le "quannab" des celtes (Godot 1992). Son utilité l'a fait conserver par tous les peuples au travers des migrations à partir des régions centrales d'Asie, d'où son joli surnom évocateur de "suiveur d'hommes". On le trouve aujourd'hui répandu dans presque toutes les régions du globe, sauf dans les régions constamment froides ou dans les forêts primaires humides.

Dans l'Antiquité

Il est fort probable que dès 4000 av. .J.C., les habitants de Thèbes connaissaient une potion sédative et antalgique à base de cannabis et il est établi que les chinois le connaissent depuis environ 6000 ans, mais ce n'est que vers l'an 1500 avant notre ère que l'on trouve pour la première fois mention dans les Védas (livres sacrés de l'hindouisme) des propriétés psychotropes du chanvre indien. Le Rig-Veda vante les mérites du Soma, à la fois objet de culte et instrument de culte, qui, pour certains auteurs, demeure préparé à partir de cannabis (opinion souvent contestée) alors que le Rhyya évoque le Vjahia ou "guide céleste" qui pourrait être le cannabis (Godot 1992). Les contacts de l'occident et des régions circum-méditerranéennes avec l'Asie devaient rapidement faire connaître le cannabis par l'intermédiaire des Scythes notamment qui le récoltaient dans la vallée de la Volga et sur les rivages de la Caspienne.

L'usage du cannabis était ainsi parfaitement connu d'Hérodote. Le célèbre Népentès consommé par les compagnons d'Ulysse contenait probablement des extraits de cette plante.

Les romains quant à eux en faisaient des galettes sédatives et l'utilisaient classiquement dans leur pharmacopée.

Du Moyen-Age au Siècle des Lumières

Au Moyen Age, l'histoire du cannabis est dominée par l'histoire du Vieux de la Montagne, Hasan Ibn al Sabbah Homairi, qui fonde dans l'actuel Iran la secte des Haschichins - dont l'histoire fut relatée notamment par Marco Polo -, que l'on a longtemps voulu assimiler au vocable français d'"assassin" qui en serait dérivé. Il faut savoir que cette étymologie, pour ce qu'elle peut avoir de pittoresque et d'exotique, relèverait en fait de l'imagination de l'orientaliste Silvestre de Sacy (1758-1838). Diverses propositions plus plausibles ont été avancées: une étymologie dérivant du latin "assanitae", Sarrazins, est probable pour "assassin"; quant au terme de "haschich", il dérive d'un terme arabe signifiant simplement... le foin (Lewis 1984).

L'usage du cannabis s'étendit tout naturellement de l'orient vers les pays du Maghreb puis, via l'Espagne, en Europe à partir probablement du XVIème siècle. Son existence est notamment soulignée par Rabelais: il s'agit du "Pantagruélion" de son Tiers Livre. En 1563, le portugais Da Orta le décrit avec une rigueur toute scientifique. A la même époque, Jean Wier laisse à supposer que le "heiranluc" turc donnant aux sorcières leur pouvoirs n'est autre que le cannabis (Godot 1992).

C'est au XVIIème siècle probablement que le cannabis fut introduit par les européens en Amérique latine (chili, Brésil, etc.), puis, naturellement, en Amérique du nord.

En 1712, un médecin de la Compagnie des Indes orientales, Kramper, observe une sorte de folie saisissant de jeunes prêtresses ayant consommé une mystérieuse potion que Moreau de Tours pense raisonnablement être composée à base de cannabis. La préparation indienne traditionnelle, la ganjah, fut rapportée alors en Angleterre par les fonctionnaires britanniques, mais ne rencontra pas le succès

(*) Pharmacologue, Praticien Hospitalier, Chef de Service au C.H.S.V. de Poitiers

(**) Psychiatre, Praticien Hospitalier, Unité de Consultation Médico-psychologique, C.H.U. de Poitiers

de... l'opium ! En fait, jusqu'à cette période, le chanvre n'est guère utilisé que dans une perspective essentiellement thérapeutique en Europe.

Le cannabis au XIXème siècle

Lors de la campagne d'Egypte, les recrues de l'armée napoléonienne apprécient à ce point le cannabis qu'interdiction formelle leur est imposée d'en consommer. Qu'importe : ils ramèneront à Paris des échantillons de la drogue, permettant ainsi aux parisiens de goûter à un charme nouveau. Cette découverte explique l'engouement que connaîtra le XIXème siècle pour les préparations de cannabis à la mode orientale. Nous sommes alors en pleine période de fascination pour l'Orient et l'exotisme. Louis-Nicolas Ménard fait découvrir à Baudelaire le haschich; Théophile Gautier (dont Moreau de Tours fut précisément l'initiateur) décrit ses expériences sur le cannabis et fonde le "club des Haschichins", qui regroupera un petit cénacle d'artistes et esthètes (Dumas, Daumier, Flaubert, Balzac, Delacroix, etc.) et Gérard de Nerval avant qu'il ne parte pour l'Orient. La préparation alors essentiellement utilisée est le "dawamesk" (en arabe, "médicament musqué"), une manière de confiture de cannabis finalement assez proche de ce qu'est l'actuel "charas" (équivalent asiatique du haschich). Cette période est cependant dominée par le travail considérable de Joseph Moreau de Tours (1804-1884), qui publiera en 1845 son célèbre traité "Du hachisch et de l'aliénation mentale" (reproduit en fac-simile par les éditions Slatkine, 1980); un an plus tard, Baillarger, élève d'Esquirol, publiera également un ouvrage sur cette question.

Outre-atlantique également, le chanvre jouit d'une franche considération (Herer 1993): c'est d'ailleurs la plante la plus couramment cultivée après le coton dans les grandes plantations du sud... Des imitations du Club des Haschichins prolifèrent alors aux Etats-Unis, au point que la consommation de cannabis surpasse alors presque celle de l'alcool.

Le cannabis au XXème siècle

L'histoire récente du cannabis est dominée par celle de sa prohibition. Le chanvre indien est classé "stupéfiant" par la Convention de Genève en 1925, mais la France, dans sa loi de 1916, en avait déjà fait une drogue, alors même qu'il resta légalisé dans nos colonies jusque dans les années 50... sous le contrôle de régies locales en ayant le monopole.

Les Etats-Unis prohiberont le chanvre dès les années 20, "the weed of madness", l'herbe de la folie, semblant aux yeux de la population puritaine blanche représenter un danger social, car conduisant les noirs et immigrants à des actes de violence et de rébellion contre l'establishment moral (Godot 1992).

Ce fut néanmoins surtout le Marijuana Tax Act américain de 1937 qui marqua véritablement le début d'une traque parfois hystérique du consommateur de cannabis. Pour le directeur du Bureau Fédéral des Narcotiques de l'époque, Harry Anslinger, le cannabis entraînait une "dégénérescence mentale", des "crimes révoltants" et, surtout, une "conduite anti-sociale". Curieusement, il réfutera toujours la théorie faisant du cannabis la première étape avant l'usage de drogues dites "dures" (Caballero 1989). Dès les années 50, et, surtout, 60, les libéraux américains vont ardemment militer pour une libéralisation de l'utilisation de la plante. Les hésitations sont grandes, ce qui traduit la difficulté de trancher une question qui soulève, nous allons le voir, de nombreuses interrogations pharmacologiques non résolues de façon indiscutable à ce jour.

Mais les diverses mesures et les campagnes de prévention n'ont eu en fait que des résultats relatifs: le cannabis est aujourd'hui la substance psycho-active illicite la plus universellement consommée.

La question de l'usage du cannabis ne s'est guère posée en France avec l'acuité que nous lui connaissons aujourd'hui qu'à partir des années 50.

On estime aujourd'hui que près de 40% des lycéens ont fait l'expérience d'un stupéfiant (contre 25% en 1983), très généralement du cannabis, souvent associé à de l'alcool.

LA PLANTE ET SA CULTURE

Le cannabis est une plante herbacée, dioïque (les pieds mâles et femelles sont distincts; cependant, il est possible en jouant sur la photopériode de féminiser les pieds mâles), de la famille des cannabinaées (comprenant également le houblon), de l'ordre des urticales. Il a été décrit en 1758 par le naturaliste suédois Karl von Linné sous la désignation binominale de "Cannabis sativa" (signifiant "chanvre cultivé"). Le chanvre textile est cultivé pour ses fibres (tissus, cordages) et ses graines oléagineuses ou chènevis.

Il existe diverses espèces de cannabis: ruderalis, sinensis et, surtout, indica. On a reconnu ultérieurement que l'espèce indica n'était en fait qu'une variété de l'espèce sativa, individualisée dans des régions chaudes et sèches et sélectionnée ensuite par l'homme. La plante est plus petite, trapue, et ne produit quasiment plus de fibres d'intérêt textile. En revanche, elle se protège de la dessiccation par la production d'une résine, abondante au niveau des grappes de fleurs femelles.

Son aspect est tout à fait caractéristique, la plante pouvant atteindre couramment deux à trois mètres, voire cinq à six lorsque les conditions de culture sont idéales. Son aspect général (port, couleur des feuilles, etc.) est lié à la nature des engrais éventuellement fournis, à la luminosité, à l'altitude. Le traitement des graines par la colchicine donne un chanvre mutant, polyploïde, très prolifère.

Les terminologies du chanvre sont aussi variées que le sont ses préparations (Tableau I):

	anglais/américain	français
chanvre en feuille	grass hay keef tea marijuana ("tabac de mauvaise qualité", "mauvaise herbe" en mexicain, terme repris aux E.U.) sinsemilla (préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines)	herbe, "beu", chiendent foin kif (repris du marocain) thé marie-jeanne (France, Québec) libanais (rouge du fait du coupage fréquent par du henné) cainmaro (marocain en verlan) zamal (créole)
résine ou haschich	H hash, heesh shit (peut désigner aussi de l'herbe ou même de l'héroïne)	H hasch "merde" (traduit de "shit") "teuch" ("shit" en verlan) miel (rare)

Tableau I

Désignations courantes du cannabis et de ses principales préparations en français et en américain (d'après Godot 1992)

Peut-être n'est-il pas inutile de souligner que l'O.M.S., depuis 1953, considère que le terme de "cannabis" est féminin (Godot 1992); nous conserverons cependant ici le masculin, à l'instar de la plupart des auteurs. Le terme français de "chanvre" dérive du bas latin "canapus", qui a donné "canebe", "canebière" et "chênevière" (plantation de chanvre).

DE L'HERBE A L'HUILE

L'herbe, mélange des sommités fructifères desséchées et des graines, est la préparation de base, la moins riche en THC. La sinsemilla en est une variété, produite avec les seules inflorescences femelles privées de graines: elle est donc plus concentrée en principe psychoactif. Le bhang indien ou antillais est une boisson préparée en faisant un décocté de cannabis dans de l'eau ou de l'alcool (il s'agit, traditionnellement, d'un médicament)

Le haschich et ses équivalents (dont notamment le chira d'Afrique du nord et le charas d'Asie ainsi que la ganja(h) indienne et jamaïquaine) est constitué de résine séchée et compressée, commercialisés au détail sous forme de "barettes" de la taille d'une petite plaque de chewing-gum le plus souvent, protégées de la dessiccation par un papier d'aluminium. Le produit est souvent coupé de henné (lorsqu'il y en a beaucoup, comme dans le haschich provenant du Liban, la drogue devient rougeâtre et cassante) ou de diverses gommés végétales.

L'huile de cannabis (ainsi fort improprement qualifiée, puisqu'il s'agit d'une essence végétale) est un liquide visqueux, noirâtre à brun-vert, d'odeur vireuse caractéristique, résultant de l'extraction par un solvant organique de la résine. Il s'agit de la préparation la plus riche, titrant entre 25 et 60% en THC suivant la provenance et le soin apporté à la préparation.

Les diverses techniques pratiques d'obtention ne peuvent être détaillées ici; nous renvoyons le lecteur intéressé à des études sur le cannabis comme celle de Thierry Godot (Godot 1992) ou d'Hassane Makhoulouf (Makhoulouf 1994)

L'appréciation de la teneur en principe actif dans les diverses préparations est difficile, car les plantes sont elles mêmes irrégulièrement productrices en cannabinoïdes. Il semble cependant que 1g de

haschich oriental soit l'équivalent d'une dizaine de joints (Godot 1992). Une étude canadienne de 1972 (Godot 1992) évalue la teneur moyenne d'une cigarette à 10mg de THC (avec des extrêmes de 2,5 à 22,5mg).

MODES D'UTILISATION

Un certain nombre de modalités d'usage du cannabis se sont aujourd'hui perdues: telles celles des Scythes, qui jetaient sur des braises ou des pierres chauffées feuilles et graines pour inhaler les vapeurs alors exhalées (Godot 1992).

La préparation la plus couramment réalisée dans les pays occidentaux est une sorte de cigarette artisanale, associant du tabac à du cannabis, roulée dans trois feuilles de papier à cigarette ("faire une mèche") et munie d'un filtre souvent réalisé avec un petit carton souple (ticket de bus ou de métro) (herbe, haschich préalablement chauffé à la flamme d'un briquet, huile): c'est le "joint" ou "pétard" ("tarpé" en verlan). Cette cigarette est fumée par petites bouffées dites "taf" ou "puff": c'est la "fumette". On peut aussi utiliser une pipe spéciale ("shilom", "shotgun", "hash cannon"). Une technique classique consiste à faire inhaler à un autre participant les fumées de l'extrémité de la cigarette en combustion, ou du fourneau de la pipe, car elles sont plus riches en principes actifs.

L'ingestion de préparations à base de cannabis est beaucoup plus rare en occident, mais fréquente dans les pays du Maghreb et au Moyen-Orient (gâteaux, confitures, confiseries).

Citons pour mémoire l'injection d'extrait de cannabis, anecdotique, mais se soldant par des réactions physiques et psychiques majeures.

COMPOSITION CHIMIQUE DU CANNABIS

La résine du chanvre indien a livré en un siècle de recherches près de 80 composés phénoliques dérivés du benzopyrane, non azotés (il ne s'agit pas d'alcaloïdes), formant la famille singulière des cannabinoïdes.

Leur histoire commence lorsque la résine est purifiée par les frères Smith d'Edimbourg: cet extrait est alors baptisé "cannabine". Les chimistes anglais Spivey-Wood et Eastenfield en isoleront le cannabinoïde en 1896, la formule chimique brute étant élucidée en 1903 par Frankel (Godot 1992). Mais les diverses études alors entreprises ne permettent guère d'élucider le mystère de l'action psychotrope du cannabis. En 1930, Cahn prouve que le cannabinoïde n'est pas impliqué dans cette action. Le cannabidiol est isolé en 1940 (Paris & Moyse 1981), et l'acide cannabidiolique en 1958. Mais ces composés ne déterminent toujours pas d'activité sur le cerveau. Il faut attendre 1964 et les travaux de Y. Gaoni et R. Mechoulam, professeurs à l'Université hébraïque de Jérusalem, pour que le tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, noté dans la suite "THC") soit isolé et que, successivement, Isbell (1968) et Hollister (1970) puissent prouver formellement qu'il est l'agent expliquant les effets psychiques de la plante. Korte isole en 1965 l'acide tétrahydrocannabinolique, inactif, mais transformé lors de la combustion en THC actif. Le physiologiste Gabriel Nahas s'attellera dès lors avec obstination à l'étude des propriétés pharmacologiques de cette substance.

La sélection opérée depuis le XIX^{ème} siècle sur le chanvre indien, tout particulièrement en Inde (pour revue, cf. Mikuriya & Aldrich 1988), a permis de développer la production de cultivars toujours plus riches en résine. Cette sélection a été relayée depuis les années 60 par les producteurs clandestins eux-mêmes. Cependant, le titre moyen en THC du cannabis produit aux Etats-Unis ne s'est pas considérablement élevé en quelques années, bien que certains auteurs aient pu abusivement évoquer une véritable "nouvelle" marijuana (Cohen 1986, cité par Mikuriya & Aldrich 1988). L'imprécision est entretenue par la variété d'analyses, portant sur quelques pieds parfois, ou sur l'ensemble des saisies pour d'autres. Les chiffres sont donc variables.

Les sommités femelles renferment 5 à 10% d'eau, 12 à 14% de matières minérales (notamment de l'oxalate de calcium), des huiles essentielles (0,05 à 0,1% de la plante fraîche) riche en terpènes type limonène et en sesquiterpènes. Sans entrer dans des détails complexes, soulignons qu'il n'y a que des traces d'alcaloïdes dont la cannabistatine, produit spécifique au chanvre.

La fumée de cannabis contient bien évidemment de très nombreuses substances: monoxyde de carbone, acétaldéhyde, acroléine, toluène, chlorure de vinyl, phénols, crésols, cyanures, acétone, ammoniac. Le NIDA a conduit des recherches spécifiques sur sa composition chimique (Sparacino et al. 1990).

CINETIQUE DES CANNABINOIDES

Les cannabinoïdes sont des substances xénobiotiques, c'est-à-dire physiologiquement étrangères à notre organisme. Comme la plupart des produits chimiques, ils vont subir *in vivo* une transformation, dite métabolisme, permettant de les éliminer.

La plupart des cannabinoïdes sont caractérisés par une très forte lipophilie, expliquant leur tropisme pour les tissus riches en lipides (tissus gras, système nerveux) et leur important volume de distribution dans l'organisme (400 à 1000 litres chez un adulte pour le THC).

Un usage chronique améliore l'expérience du consommateur et son efficacité dans l'inhalation: les pics sériques sont alors plus élevés que chez le sujet débutant. La cinétique du THC par inhalation est finalement assez proche de celle obtenue par intra-veineuse, compte tenu de la grande lipophilie de la substance et de son passage très rapide dans le sang au niveau des alvéoles pulmonaires. Il est possible d'améliorer sensiblement la cinétique du produit par voie orale en l'associant à une nourriture très grasse.

La demi-vie de distribution du produit dans le plasma est extrêmement brève, compte tenu de sa lipophilie.

La rétention du THC dans ces tissus explique que certains effets de l'intoxication puissent parfois persister un jour ou deux, le produit étant progressivement relargué dans le sang. Le cycle entérohépatique et la réabsorption tubulaire peuvent aussi expliquer cette action rémanente.

Les principaux catabolites du THC sont les dérivés 11-hydroxy et 9-carboxy, le premier étant en lui-même actif.

La demi-vie (temps nécessaire pour éliminer la moitié de la dose consommée) est d'environ 8 jours chez un adulte ne souffrant pas de pathologie hépatique (Tableau II). Cela signifie qu'une semaine après avoir fumé une cigarette de cannabis, il persiste encore dans le corps la moitié de la quantité de THC inhalée; qu'il en reste un quart au bout de deux semaines, un huitième au bout de trois, etc. On comprend dès lors qu'un usage un tant soit peu systématisé (ne serait-ce qu'une fois par semaine, finisse par faire s'accumuler le THC dans le cerveau entre autres). Cependant, les usagers répétitifs finissent par éliminer le produit plus rapidement que les usagers occasionnels (cela n'entraîne pas une diminution du taux actif de produit, puisque le sujet continue à en user), ce qui correspond à une tolérance cinétique (induction enzymatique) (Selden et al. 1990). Cette élimination est en partie compensée par l'augmentation simultanée de la production du catabolite du THC actif, le 11-hydroxy THC.

L'élimination est essentiellement biliaire (dans les fèces donc), plus accessoirement urinaire. Mais il demeure cependant très facile de retrouver des cannabinoïdes dans l'urine fort longtemps après un usage, même isolé et, a fortiori, chronique.

	inhalation	ingestion
résorption (%)	10 à 50	1 à 10
pic plasmatique (minutes)	7 à 8	45
pic plasmatique moyen (ng/ml)	usage isolé : 8 à 10 usage chronique : 50 à 200	2 à 4
effet maximum (minutes)	20 à 30	2 à 3
volume de distribution (l/kg)	5 à 15	
liaison protéique (%)	99	
métabolisme	presque total (99% de la dose de THC) hépatique par systèmes microsomaux, avec hydroxylation en alcools variés (dont certains psychoactifs) réduits par des deshydrogénases	
élimination (%)	fécale : 30 à 50 en trois jours, avec cycle entéro-hépatique urinaire : 10 à 15 en trois jours, avec filtration rénale et réabsorption (les 20% demeurant dans l'organisme sont éliminés en deux à trois mois chez un usager chronique)	
demi-vie terminale (h)	usage isolé : 25 à 60 usage chronique : 20 à 30	

Tableau II

Paramètres cinétiques du THC (Selden et al. 1990; Godot 1992)

PHARMACOLOGIE CELLULAIRE

Il fallut attendre longtemps pour préciser quelque peu le mode d'action des cannabinoïdes, mode d'action qui demeure encore obscur.

L'existence de récepteurs spécifiques, fortement suspectée dès 1987 par l'équipe américaine de Howlett (les cannabinoïdes agissent de façon stéréospécifique), ne fut prouvée qu'en 1991 (Volkow, cité par Godot 1992), et vint alors modifier la conception membranaire de l'activité avancée par Bloom et Hilliard en 1985 (Herkenham 1991). Ces travaux (Devane et al. 1988; Matsuda et al. 1990; Herkenham et al. 1990, cf. Yamamoto et al. 1992) confirmèrent à la fois l'existence de récepteurs aux cannabinoïdes (Pertwee 1993) et les nombreuses interactions entre cannabinoïdes et divers systèmes de neurotransmission.

Les récepteurs sont couplés à une protéine G ayant pour effecteurs l'adénylate-cyclase ou/et un canal calcique de type N (Devane & Axelrod 1994). Ils sont localisés notamment dans la région limbique, l'hippocampe (qui joue un rôle fondamental dans la mémorisation), le lobe frontal (siège de l'intégration de l'activité volontaire) et le cervelet (siège notamment de l'intégration des stimuli somato-sensoriels essentiels à l'équilibre affectif et physique). Ils sont très épars ou absents des zones profondes du cerveau, contrôlant les fonctions cardiovasculaires et respiratoires, ce qui explique probablement la très faible toxicité somatique de ces produits (Herkenham 1991). Ce modèle de distribution semble singulier aux récepteurs aux cannabinoïdes et est relativement constant pour tous les mammifères étudiés, ce qui suggère une grande stabilité phylogénique (Herkenham 1991). Ces données furent vérifiées ultérieurement par des techniques affinées d'imagerie (PET-scan), qui montrèrent que l'imprégnation par le THC de certaines zones du cerveau perturbait localement le métabolisme du glucose (Volkow et al. 1990). Le cannabis, tout particulièrement, semble perturber le fonctionnement de l'hippocampe, altérant notamment la transmission cholinergique, réduisant probablement le nombre des synapses (Defer & Defer 1993).

Les cannabinoïdes interagissent notamment avec les récepteurs GABAergiques, comme le font les tranquillisants ou l'alcool. On sait qu'une imprégnation par les cannabinoïdes accroît de façon significative la liaison des benzodiazépines (couramment prescrites comme tranquillisants ou hypnotiques) sur leurs sites récepteurs, peut être en modifiant la conformation du récepteur. Les métabolites produits in vivo sont également actifs à ce niveau (Yamamoto et al. 1992).

Ils agissent également sur les récepteurs β -adrénergiques centraux, la transmission noradrénergique, la transmission cholinergique et divers types de transmission médiée par des neuropeptides (Selden et al. 1990).

Le Δ^9 THC comme certains de ses métabolites, 11-OH Δ^9 THC et 11-oxo Δ^9 THC sont psychoactifs sur beaucoup d'espèces de mammifères (Yamamoto et al. 1992). Certains de ses effets sont aussi médiés par le système des endomorphines: la plupart des activités pharmacologiques des opiacés endogènes se retrouvent également avec les cannabinoïdes (analgésie relative, dépression respiratoire, inhibition de la motricité intestinale, inhibition locomotrice); quelques effets du THC sont antagonisés par la naloxone (antagoniste de la morphine) et, enfin, un syndrome de sevrage précipité chez un héroïnomanie par administration d'un antagoniste est réduit par administration subséquente de THC. Il semble donc que les cannabinoïdes puissent interagir directement avec certains types d'opiorécepteurs d'une façon non compétitive, notamment les types μ et δ , probablement en se fixant sur une zone distincte de celle des opiacés, ou peut-être en perturbant à proximité immédiate du récepteur l'agencement phospholipidique de la membrane (Vaysse et al. 1987).

Les activités des cannabinoïdes sur les récepteurs centraux expliquent également leur action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec augmentation du taux de prolactine, altérations du cycle ovarien, perturbations de la fonction de reproduction (Nahas et al. 1992).

Il semble également acquis que les cannabinoïdes puissent agir sur la membrane cellulaire de façon non spécifique, en n'y déclenchant pas de réactions catalytique, mais en perturbant localement la structure lipidique et protéique; ces interactions sont cependant régies par la structure stéréoelectronique des produits et, évidemment, par leur extrême lipophilie (pour revue: Makriyannis 1993). Bien sûr, ce type d'action sur la cellule évoque celle des anesthésiques généraux, eux aussi particulièrement lipophiles, ou certaines actions de l'alcool. Pour B. Martin (U.S.A.), le mode d'action du THC serait fonction de la dose: action membranaire à très faible dose, puis action sur les récepteurs (Godot 1992). Ceci pourrait aussi cadrer avec l'existence de récepteurs internes à la membrane cellulaire, et non péri-membranaires.

Le clonage des récepteurs aux cannabinoïdes (Reisine & Browstein 1994) et la découverte récente d'un agoniste endogène des récepteurs aux cannabinoïdes, synthétisé notamment dans le tissu cérébral, l'anandamide (un dérivé ayant une chaîne lipidique, l'arachydonyléthanamide), favorise des

études plus précises sur l'action du cannabis. On a ainsi pu récemment montrer que des récepteurs de ce type étaient exprimés sur les synapses distales des nerfs moteurs (Van der Kloot 1994), et qu'il existait divers types de récepteurs, comme c'est le cas pour les récepteurs aux opiacés endogènes. L'anandamide se révèle déterminer des actions physiologiques analogues à celles décrites pour le THC, aussi bien au niveau central que périphérique (Smith et al. 1994), et détermine une tolérance croisée avec le THC ainsi qu'avec divers de ses dérivés de synthèse (Pertwee et al. 1994).

Il semble acquis pour certains auteurs (cf. par exemple Nahas et al. 1992) que les cannabinoïdes déterminent de nombreuses actions peu spécifiques sur les cellules, inhibant notamment la synthèse des macromolécules (ADN et ARN notamment) indispensables à leur multiplication, ce qui expliquerait en partie leur activité dépressive sur la réponse immunitaire.

EFFETS DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS

Les polémiques font rage depuis vingt cinq ans, entre des défenseurs acharnés de l'utilisation d'une substance psychoactive présentée comme parfaitement anodine et utile au plan médical (par exemple, les ouvrages de Michka ou de Herer), et les tenants d'une politique draconienne de prohibition d'une drogue présentée comme éminemment dangereuse tant au plan individuel que social (par exemple: les publications de Gabriel Nahas). La vérité est sans doute, comme toujours entre les deux. Ajoutons qu'il n'est jamais pertinent d'esquiver une interrogation en en posant une autre, mais, cependant, qu'il faut toujours conserver à l'esprit les problèmes individuels et sociaux (économie de la santé, délinquance routière, violences diverses) posés par l'utilisation de l'alcool et du tabac, parfaitement légalisés.

D'une façon générale, on peut observer que de très faibles quantités de THC vont induire des réactions pharmacologiques spécifiques à ce produit, alors que de fortes quantités induiront les réactions classiques des substances sédatives du système nerveux central (Selden et al. 1990). Gastaut, en 1972, estimait que pour un adulte, la dose limite moyenne susceptible de déterminer un effet était de 3mg de THC (Godot 1992), avec possibles hallucinations dès 20mg. Certains auteurs admettent par contre un seuil beaucoup plus bas.

Bien des polémiques émaillent également l'histoire du chanvre indien à propos de ses propriétés hallucinogènes. Les opinions varient suivant le contexte politique et culturel. Pour Allain, par exemple, il s'agit bel et bien d'un hallucinogène: il en constitue même l'archétype, le "modèle général" (Allain 1973, p.47). Il s'agit là d'une position vivace depuis Moreau de Tours mais qui est aujourd'hui battue en brèche, le cannabis étant plutôt une substance anxiolytique, dépressive, qui, à fortes doses et dans un contexte particulier, chez des individus sensibilisés, pourra donner lieu à manifestations productives.

Manifestations aiguës

Il s'agit d'évoquer ici la symptomatologie psychique et physique observée chez un sujet consommant de façon isolée du cannabis, sans être donc "imprégné" par les cannabinoïdes de manière chronique (Tableau III). L'intoxication survient très rapidement, en quelques minutes, et persiste deux à quatre heures. Les effets sont évidemment plus lents à se manifester après une prise orale, mais, en revanche, durent alors plus longtemps.

I. Manifestations physiques

La dose létale de cannabis ou de THC chez l'homme est inconnue: l'index thérapeutique de ce produit est donc remarquable; l'intoxication sera dominée par des signes nerveux, les signes somatiques demeurant mineurs dans l'immense majorité des cas.

Chez l'enfant, en revanche, des signes aigus sont régulièrement décrits. L'intoxication est accidentelle, l'enfant mangeant des morceaux de résine ou des mégots de joints, plus rarement des... pâtisseries, confiseries et gâteaux divers à base de cannabis préparés par des parents amateurs d'"exotisme" (Weinberg et al. 1983, cité par Selden et al. 1990). On observe en ce cas une ataxie, une labilité émotionnelle, un nystagmus horizontal comme vertical, des tremblements, de la tachycardie, une hyperhémie conjonctivale, une grande pâleur et, rarement, une hypothermie.

La pulvérisation d'herbicides, notamment de paraquat, sur les plantations (Mexique, Etats-Unis, etc.) ne s'est pas soldé par un risque réel pour les usagers de préparations effectuées avec des

pieds contaminés, sauf lorsque la consommation était véritablement très importante (Selden et al. 1990). En pratique, aucune conséquence clinique péjorative n'a été décrite.

Citons enfin à titre anecdotique les effets, pour le moins sévères, décrits chez des sujets ayant préparé un extrait aqueux de cannabis, en faisant bouillir du haschich, en concentrant la mixture et... en se l'injectant: migraines, hallucinations, dyspnée, myalgies, fièvre, diarrhées profuses, avec complications hypotensives, rhabdomyolyse et coagulation intravasculaire disséminée (Brandenbourg & Wernicke 1986, cité par Selden et al. 1990).

Au plan métabolique, Volkow a montré dans une étude préliminaire, par utilisation d'une caméra à émission de positons que la consommation de cannabis modifiait l'utilisation du glucose dans certaines régions du cerveau (Volkow et al. 1991), mais n'a pas pour autant montré que ces modifications portaient à conséquence clinique (Christie & Chesher 1994); les prétendues conséquences néfastes de ces observations relèvent surtout de l'imagination des commentateurs du travail de Volkow (en l'espèce Nahas et Latour, critiqués par Christie & Chesher 1994).

II . Manifestations psychiques

La description de l'"intoxication aiguë au cannabis" livrée par Bromberger en 1934 est restée classique (Archinard 1991). Nahas l'a précisée en 1984 (Archinard 1991), soulignant :

- Des troubles du cours de la pensée, avec désorientation temporelle, troubles mnésiques, perturbations de la libido
- Des troubles sensoriels (vision, ouïe, odorat, goût, schéma corporel), des troubles de l'équilibre et de la coordination motrice
- Des troubles thymiques et dissociatifs, avec euphorie, dysphorie, anxiété, agressivité, dépersonnalisation, hallucinations, délire.

Elle réalise donc la classique "ivresse" cannabique, d'évolution brève et sans séquelles, où les éléments hypomaniaques demeurent isolés. Les remémorations du vécu oniroïde sont fréquentes chez des sujets imaginatifs. Il faut insister sur le caractère extrêmement polymorphe de cette intoxication. Le DSM IV retient précisément que l'utilisation du cannabis se traduit par des comportements inadaptés. L'intoxication est inaugurée par un sentiment de bien-être avec euphorie, rires inadaptés, parfois au contraire sédation, voire léthargie, manque de mémoire, difficultés à effectuer des opérations mentales complexes, modifications sensorielles, diminution des performances motrices et sentiment de ralentissement de l'écoulement du temps. Ces signes demeurent évidemment très liés à la fois à la quantité de drogue consommée, à la personnalité du sujet et à son degré de tolérance envers le produit. Dépersonnalisation et déréalisation peuvent survenir, mais les véritables hallucinations demeurent rares. Il faut pour cela un sujet sensibilisé à l'action de la drogue (ces manifestations surviennent notamment chez des individus rigides, de structure psychotique ou dans des circonstances de stress) ou atteindre des taux en THC conséquents, impliquant une utilisation massive de drogue ou, et c'est aujourd'hui une éventualité plus fréquente, l'utilisation de cultivars sélectionnés pour leur haute teneur en THC. Ceci n'a pas conduit à conserver le cannabis parmi les drogues hallucinogènes, comme le voulaient la plupart des auteurs du XIXème siècle et même quelques auteurs contemporains.

Le véritable trouble délirant lié au cannabis, rare mais bien individualisé pour les auteurs américains (DSM-III-R) est caractérisé par un syndrome délirant organique, sur thème de persécution le plus souvent, survenant rapidement, avec également vive anxiété, labilité émotionnelle, dépersonnalisation, amnésie, et une symptomatologie physique analogue à celle décrite dans l'intoxication au cannabis. Ces signes s'abolissent le plus souvent en une journée, rarement plus.

Les tableaux discordants d'allure dissociative dominant cependant dans notre sphère culturelle. Les fumeurs novices produisent cependant moins de dérivés 11-hydroxy actifs, ce qui explique, selon une hypothèse formulée par Rafaël Mechoulam dès 1970, qu'ils ressentent généralement moins d'effets.

Des signes de dépersonnalisation peuvent également revêtir des aspects tout à fait singuliers. Ainsi quelques cas rarissimes de koro (anxiété aiguë caractérisée par un sentiment de rétraction du pénis à l'intérieur de l'abdomen) ont été décrits avec le cannabis dans l'ouest du Bengale (Chowdhury & Bera 1994). Ces considérations relèvent bien évidemment essentiellement d'une perspective ethnopsychiatrique, le koro s'observant parfois dans cette région sur un mode quasi "épidémique". Des manifestations de dépersonnalisation moins pittoresques sont rapportées par divers auteurs (pour exemple: Keshaven & Lishman 1986).

Critères diagnostiques de l'intoxication au cannabis

(selon le DSM-III-R et le DSM-IV)

A. Prise récente de cannabis

B. Modifications comportementales inadaptées, par exemple: euphorie, anxiété, méfiance ou idéation persécutrice, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social.

C. Au moins deux des symptômes physiques suivants apparus dans les deux heures qui suivent la prise de cannabis:

- (1) conjonctives injectées
- (2) stimulation de l'appétit
- (3) sécheresse buccale
- (4) tachycardie

D. Non dû à un trouble physique ni à un autre trouble mental

III . Ebriété par cannabis et accidents de la circulation

Ils sont signalés comme des conséquences possible de l'usage de la drogue (DSM-III-R, commission Henrion, etc.). De nombreux travaux sont consacrés à ce sujet, souvent très contradictoires (par exemple, Christie & Chesher 1994).

Il semble difficile d'interpréter les résultats de la mesure des taux de THC et de son métabolite psychoactif chez les conducteurs en consommant de façon très ponctuelle, mais les observations sont plus faciles chez les sujets en utilisant régulièrement (Dalrup & Mubhoff 1993).

Dans une étude réalisée en 1986-1987 en France (région de Thionville), portant sur 120 accidentés de la route, on montre que 40% des sujets sont sous l'emprise d'un taux d'alcool supérieur à 0,80g/l, contre 14% pour le cannabis (dont 7%, soit un unique individu, associant alcool et cannabis) et 2,5% pour des opiacés utilisés sur un mode toxicomaniaque (excluant donc environ 5% de sujets, souvent âgés, positifs pour les opiacés car consommant des sirops à base de codéine) (Blanquart et al. 1990).

Ces données sont cohérentes avec celles des études comparables conduites aux Etats-Unis, en Suède ou en Australie. On peut estimer que le risque d'accident après consommation de cannabis à forte dose est multiplié par 2 à 3,5, sur la foi d'études toujours ponctuelles. En fait, on retrouve une forte prévalence de THC dans les liquides biologiques de conducteurs impliqués dans des accidents de la circulation, mais l'on a jamais montré une augmentation du nombre des accidents du fait d'un accroissement de la consommation de cannabis dans une population donnée. L'usage de cannabis avant de prendre le volant présente donc un risque réel, mais considéré par beaucoup d'auteurs comme moindre que celui présenté par l'alcool. Certains se demandent même si le coût social engendré par la menace de contrôles chez les conducteurs serait réellement compensé par un réel bénéfice (Gieringer 1988).

Les études réalisées sur des pilotes de ligne sont méthodologiquement discutables (Selden et al. 1990), dans la mesure où l'on a pas vérifié l'incidence de l'alcool.

Il n'y a aucune étude prouvant de façon indiscutable que l'on puisse imputer au seul cannabis des accidents à des ouvriers travaillant sur machines. De même, les usagers de cannabis n'augmentent pas l'incidence de l'absentéisme au travail ou ne font pas diminuer le rendement.

Manifestations lors d'un usage chronique

I . Manifestations physiques

I . 1 . Sur la fonction respiratoire

L'utilisation chronique du cannabis, comme celle du tabac, induit des altérations fonctionnelles majeures des voies aériennes, affectant préférentiellement les bronches pour le cannabis. Le THC est bronchodilatateur, lorsqu'il est pur, mais, de toute façon, irrite l'épithélium au sens strict, irritation qui s'ajoute à celle induite par les dizaines de substances contenues dans la fumée. De nombreux autres signes ont été décrits, soulignant pour l'essentiel un certain parallélisme entre la nocivité pulmonaire du tabac et celle du cannabis (Tashkin et al. 1990).

La consommation par inhalation, limite les performances physiques en réduisant la capacité oxyphorique de l'hémoglobine (Renaud & Cormier 1986).

I . 2 . Sur la fonction immunitaire

Il semble que les cannabinoïdes psychoactifs (THC et 11-OH THC) puissent altérer l'activité des cellules NK ("natural killer") en interagissant directement avec ces cellules, mais d'une façon différente pour chacun des composés (Klein et al. 1987). Ce phénomène pourrait expliquer la prévalence accrue de certains types de cancers chez les consommateurs chroniques. Il se pourrait également que le THC, connu pour augmenter les taux plasmatiques de b-endorphines (études sur modèle murin), interagisse indirectement avec les cellules immunitaires, par le biais précisément des endomorphines.

L'anandamide, ligand endogène des récepteurs aux cannabinoïdes, confirme par les premières études portant sur son interaction avec le système immunitaire ces observations, puisqu'il inhibe de façon dose-dépendante la prolifération lymphocytaire et, surtout, induit une mort cellulaire par apoptose (Schwarz et al. 1994).

Hollister propose une revue générale de l'action des cannabinoïdes psychoactifs sur l'immunité (Hollister 1988), montrant alors que:

- les effets sur l'immunité d'origine cellulaire sont contradictoires; aucune étude épidémiologique sérieuse ne prouve un lien entre aggravation cliniquement patente d'un SIDA et les altérations cellulaires décrites in vitro, avec de fortes doses de THC.
- les effets sur l'immunité humorale sont moins flagrants pour le THC; il n'existe de même aucune preuve méthodologiquement irréprochable de lien entre la consommation de cannabis et un accroissement de la prévalence d'infections bactériennes

- les effets sur les populations de lymphocytes et de leucocytes en général, sur les macrophages et sur l'activité des cellules NK sont démontrés à de fortes doses in vitro. Ici toujours, aucune observation clinique n'étaye les publications fondamentales. Cependant, des études récentes (Friedman 1991) montrent que les médiateurs produits par les macrophages et susceptibles d'influencer la réponse immunitaire (interférons et autres cytokines) sont inhibés par les cannabinoïdes. Le THC semble pourtant augmenter la production d'Il-1 (Friedman 1991)

- les réactions allergiques véritables sont sûrement extrêmement rares mais pas impossibles; cependant, la majeure partie des accidents décrits provient des contaminants de la préparation.

Hollister fait remarquer de façon pertinente que ce sujet a mobilisé beaucoup de chercheurs fondamentaux dans les années 70, la question du cannabis étant alors très médiatique. Depuis (i.e. dans les années 80, ndlr), la pandémie de SIDA intéresse plus les immunologistes - c'est en effet une question bien plus préoccupante que celle du cannabis -. On peut néanmoins considérer comme raisonnable de recommander aux sujets séropositifs d'éviter l'utilisation de chanvre indien comme d'alcool, sans pour autant disposer d'une quelconque preuve épidémiologique que cette absence retarde l'évolution de la maladie.

Quelques travaux comme ceux de Friedman (Friedman 1991) prouvent néanmoins qu'un traitement par du cannabis (à doses fortes: 0,1mg/j en injection à la souris) d'animaux de laboratoire les rend plus sensibles à divers agents infectieux opportunistes.

Les recherches ultérieures à la synthèse bibliographique d'Hollister ont montré que les catabolites du THC étaient également très actifs sur l'immunité, et confirmé que les effets des cannabinoïdes sur les diverses composantes de la réponse immunitaire étaient bien distincts dans leur mécanisme (par exemple: Specter et al. 1990).

Il demeure cependant indispensable de mieux cerner la part réciproque des divers produits inhalés lors de la toxicomanie au cannabis, susceptible de moduler dans un sens ou l'autre les effets très théoriques souvent rapportés à propos du THC. Le tabac, déjà, agit également sur l'immunité d'une manière toute différente de celle du cannabis (Wallace et al. 1988).

I . 3 . Infections

Certains types d'infections sont typiquement induits par la consommation chronique de cannabis par inhalation, notamment des envahissements sinusiens par *Aspergillus* sp., avec élévation corrélative des taux d'anticorps anti-*aspergillus* circulants (Schwartz 1987)

I . 4 . Cancérisation

Nous avons vu que la fumée des cigarettes de marijuana contient de nombreuses substances toxiques: naphtylamines, nitrosamines, benzène, benzantracène, benzopyrènes, dans des proportions souvent doubles de celles trouvées dans des cigarettes de seul tabac. Cette fumée s'est révélée carcinogène *in vitro*, sur cultures cellulaires (Selden et al. 1990). Quelques auteurs considèrent comme acquis le fait que la consommation de cannabis expose à un risque très sensiblement accru de cancérisation de la muqueuse bucco-pharyngée ou des tissus bronchiques et pulmonaires (Nahas et al. 1992). Ces résultats donnent lieu à polémique.

Ainsi, une étude rapporte-t-elle que sur 881 sujets atteints d'un carcinome du tractus respiratoire, seuls 10 avaient moins de 40 ans; sur ces 10 patients, 7 étaient des consommateurs de cannabis, usant de façon régulière de la drogue (Taylor 1988, cité par Selden et al. 1990). Mais, seul l'un d'entre eux a déclaré ne consommer que du cannabis (et encore: bien sûr mélangé à du tabac, ndlr), les autres rapportant aussi une forte consommation de tabac pur et d'alcool. Il n'est donc pas possible de produire des conclusions fiables sur de semblables publications (Selden et al. 1990). De même, quelle conclusion statistique tirer du cas de ce jeune jamaïquin de 27 ans, affligé d'un cancer métastaté des poumons, alors qu'il consommait depuis l'âge de 11 ans environ 20 joints chaque jour et du tabac en quantité depuis celui de 17 (Christie & Chesher 1994) ? Il semble donc prudent de considérer que l'usage de cannabis par inhalation expose à un risque de cancérisation analogue à celui du tabac (Selden et al. 1990).

Les cannabinoïdes inhibent également (études *in vitro*) l'incorporation des précurseurs des macromolécules (ADN, ARN, protéines) dans les lymphocytes stimulés par des mitogènes, probablement en modifiant la structure membranaire de la cellule (Desoize et al. 1991). Il demeure cependant impossible de préciser de façon indiscutable l'implication des cannabinoïdes sur des modifications structurales et fonctionnelles du génome.

I . 5 . Spermatogenèse

La consommation de fortes doses de cannabis (4 à 20 "joints" chaque jour) pendant 4 semaines, l'étude portant sur une cohorte de 16 sujets, induit une diminution significative de la concentration du sperme en spermatozoïdes, avec diminution concomittante de la mobilité et augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux. Les auteurs évoquent une action directe des cannabinoïdes sur l'épithélium germinal au cours de la spermatogenèse (Hembree et al. 1991) mais avouent ne pouvoir en extraire de conclusion d'intérêt clinique.

I . 6 . Cannabis et alimentation

Il est reconnu de longue date que le cannabis développe une action orexigène, qu'il soit inhalé ou ingéré (Mohs et al. 1990), cette activité ayant été soulignée lors des études réalisées à la demande de la FDA dès 1975. Le sujet mangera plus mais trop souvent des aliments de faible intérêt nutritif, ou peu variés (DSM-IIIR), ce qui explique les déficits nutritionnels qualitatifs observés chez les adolescents fumant du cannabis ou l'associant à l'alcool, avec notamment régime appauvri en fibres, fruits, légumes, aliments lactés, au profit de nourriture type "fast-food", épicerie, apéritive mais peu nourrissante (Mohs et al. 1990). Certains effets latéraux de la toxicomanie seraient peut être induits par cette malnutrition: faiblesse musculaire, fatigue, dyspnée, maldigestion, déplétion plasmatique en zinc. Reste à prouver que ce type de comportement soit systématiquement plus développé chez les consommateurs de cannabis (ndlr)...

En revanche, des études à but médical ont tout particulièrement été conduites chez le sujet sidéen dénutri. Le dossier produit par les Laboratoires Roxane pour l'obtention de l'A.M.M. dans l'anorexie du sujet sidéen de leur analogue de synthèse du THC montre que près de 40% des sujets prennent du poids sous Marinol^o, avec un régime alimentaire adapté, contre 10% à peine pour le groupe témoin. La posologie est de 2,5mg deux fois par jour. Qui plus est, l'humeur des sujets s'améliore elle aussi...

II . Manifestations psychiques

Les avis divergent, quelques auteurs relatant des perturbations majeures au plan neurologique et psychologique alors que d'autres ne décèlent aucune perturbation neurologique et de minimes perturbations psychologiques (pour revue bibliographique en ce sens: Wert & Raulin 1986). Les études de Carter (1976) ou de Comitas (1976) (citées par Selden et al. 1990) font au contraire état d'amélioration du rendement intellectuel par utilisation de cannabis, notamment dans la population jamaïcaine. D'autres études, portant sur des sectes américaines, montrent également une sensible augmentation des performances intellectuelles. Il est cependant facile ici de souligner le caractère discutable de ces observations. Seul compte l'aspect statistique: on sait bien que les benzodiazépines améliorent dans certains cas spécifiques la mémoire et la capacité intellectuelle, chez des sujets où l'anxiété domine au point d'inhiber précisément ces fonctions. Le cannabis peut agir exactement d'une façon similaire, dans des situations bien spécifiques (ndlr).

II . 1 . Mémoire

Des troubles de la mémoire sont décrits avec une plus grande fréquence aux Etats-Unis parallèlement à l'augmentation de la concentration moyenne en THC de la drogue disponible sur le marché clandestin pour quelques auteurs (par exemple: Schwartz et al. 1989).

En fait, les études se contredisent souvent dans un domaine où l'évaluation objective est difficile, allant de celles qui ne trouvent aucune altération (Bruin & Maage 1975; Carlin & Trupin 1977; Culver & King 1974; Schaeffer et al. 1981, citées par Millsaps et al. 1994) à celles tendant à prouver un déficit intellectuel important (Leon-Carrion 1990, cité par Millsaps et al. 1994). Toutefois, la plupart d'entre elles sont entachées d'erreurs méthodologiques rendant leurs résultats discutables. L'étude récente de Millsaps (Millsaps et al. 1994), quoique portant sur seulement quinze adolescents d'environ 18 ans (consommation moyenne de 8,9 grammes de cannabis par semaine pendant 2 ans), la plupart ayant abandonné leurs études et étant connus pour des actes de petite délinquance, montre que des troubles de la mémoire subsistent 27 jours après l'arrêt de la consommation de cannabis, associés à une diminution de l'attention, alors même que les performances intellectuelles ne sont pas perturbées. Toutefois, les auteurs soulignent que ces altérations mnésiques sont très probablement réversibles, leur persistance étant le simple reflet de la cinétique d'élimination particulièrement prolongée du THC et de ses métabolites.

Il semble donc acquis que la consommation chronique de cannabis altère les facultés de mémorisation à court terme, d'une façon probablement très lentement réversible. Les troubles persistent en tout cas au moins six semaines après un sevrage contrôlé (Schwartz et al. 1989) - l'étude de Schwartz n'est cependant qu'une étude pilote, dont la validité est critiquée par les auteurs eux-mêmes (Christie & Chesher 1994) -.

On peut conclure aujourd'hui qu'un usage régulier de cannabis, même sur une courte période, induit des perturbations de la mémoire immédiate, troubles pouvant persister après quelques semaines d'abstinence (Schwartz 1991), bien que les études publiées soient réalisées sur des cohortes de sujets très réduites (l'étude de Schwartz, par exemple, porte sur 10 sujets consommateurs dépendants, comparés à 8 consommateurs occasionnels de drogues et 9 sujets "naïfs", et élimine curieusement la discussion sur l'usage concomitant d'autres produits). Cette conséquence de la consommation de drogue est sans doute potentialisée par l'association très fréquente à l'alcool (Deahl 1991).

Deahl souligne quant à lui (Deahl 1991) que l'action du cannabis sur la mémoire est sûrement la plus préoccupante. Les études livrant des résultats négatifs sont, selon lui, conduites sur des populations non représentatives. Elle serait donc dose-dépendante et aussi importante que celle décrite avec l'alcool.

Pour certains auteurs (par exemple: Mathew et al. 1986), un usage chronique de cannabis ne perturbe pas le flux sanguin cortical, sans pour autant préjuger d'éventuelles modifications sous-corticales ni d'effets spécifiques lors d'une intoxication aiguë.

II . 2 . Attaques de panique

L'intoxication cannabique semble pouvoir, de façon exceptionnelle, induire des attaques de panique, chez des sujets présentant une anxiété chronique. Les conditions d'environnement sont déterminantes. Le sevrage peut alors améliorer la symptomatologie anxieuse générale, mais n'a pas d'effet sur les crises paroxystiques, qui cèdent comme le trouble panique à un traitement par imipramine (Tofranil®) (Servant et al. 1989).

II . 3 . Syndrome "amotivationnel"

Décrit par William et coll. (Defer 1992) il s'agit d'une manière de désinvestissement existentiel (Defer & Defer 1993), avec constant déficit mnésique, émoussement affectif et intellectuel. Ce syndrome concernera essentiellement l'adolescent, que l'on verra constamment replié sur lui-même et sur son songe intérieur, d'humeur changeante, morose, souvent marginalisé, et en pleine débâcle psychologique. Le syndrome "amotivationnel" se rapproche du "syndrome de déficit énergétique" de Deniker, proche dans son expression de l'athymhormie de certaines psychoses schizophréniques (au sens de Dide et Guiraud) - ce qui a pu permettre d'avancer le terme de psychose schizophréniforme au sens de Henri Ey (Defer & Defer 1993) -. La plupart des auteurs le rapportent à une action sur les zones frontales ou sous-corticales.

L'autonomie de ce syndrome est aujourd'hui discutée par de nombreux auteurs, mais il reste cependant en soi évocateur des manifestations classiquement observées chez l'usager chronique.

II . 4 . Cannabis et manifestations psychotiques

Les liens entre schizophrénie et consommation de cannabis sont évoqués depuis plus d'un siècle (Ibn Beitar rapporte dès 1235 en Egypte divers troubles mentaux évoquant la fameuse "psychose cannabique"). Sans rappeler ici les travaux du XIXème siècle et, notamment, ceux conduits par Joseph Moreau de Tours dans sa remarquable étude clinique (1845), contentons nous de rappeler ceux de Warnock en 1903, d'Ames en 1958, de Talbott & Teague en 1969 (Thornicroft 1990). Les premières descriptions furent faites dans les pays du Maghreb et en Egypte où les consommateurs chroniques sont nombreux. La prévalence des troubles d'allure psychotique est difficile à apprécier. Il semble qu'environ un tiers des consommateurs réguliers connaissent au moins une fois ce type de réaction (Talbott & Teague 1969, cités par Archinard 1990), sans que cette donnée ait une véritable signification probante pour les raisons que nous allons évoquer...

II.4.1 Le syndrome confusionnel aigu

Ce syndrome confusionnel est identique à celui décrit lors d'un usage isolé, avec altérations sensorielles (distorsions visuelles ou cenesthésiques, plus qu'auditives, parfois hallucinations), troubles de la mémoire des faits récents, sensibilité et projectivité pouvant aller jusqu'à des idées délirantes à thème de persécution, incontinence émotionnelle et affective, labilité thymique, irritabilité et agressivité, l'ensemble survenant rapidement et sans prodromes. Ce tableau a été initialement décrit en Inde et dans les hôpitaux militaires américains au Viet-Nam (Negrete 1985). Il ne s'observe que chez des sujets consommant une forte dose de drogue pendant une période prolongée. L'évolution spontanée est très favorable en quelques jours à un mois. Le traitement est purement symptomatique (anxiolytiques, neuroleptiques).

II.4.2. Le syndrome schizophréniforme

Ce syndrome a pour caractéristique un vécu paranoïde, avec idées de persécution et sentiment d'hostilité de l'entourage générant une méfiance et une attitude défensive. Plus rarement, on décrit des illusions, voire des hallucinations, des passages à l'actes agressifs sous-tendus par la sensibilité pathologique et favorisés par la labilité de l'humeur. L'examen ne permet pas de retrouver de troubles de la conscience ni de l'attention et les fonctions cognitives et mnésiques sont intactes. Il n'existe pas, en règle, de troubles du cours de la pensée comme la schizophrénie : il n'y a ni discordance ni dissociation. La récupération est rapide. Ici encore, un usage de doses élevées de cannabis sur une période prolongée s'avère précéder la survenue des troubles. Les descriptions sont nombreuses en Inde et en Afrique, et, d'une façon plus générale, dans les pays où le cannabis est consommé de façon traditionnelle.

Selon divers auteurs, la personnalité antérieure du sujet est déterminante et il peut s'agir d'une réaction rarissime idiosyncrasique susceptible de survenir même avec une faible quantité de drogue (Isbell cité par Ghodse 1986).

Les publications sont discordantes quant à un pré-requis psychopathologique à la survenue de ces troubles. De même, on ne sait s'il s'agit de véritables psychoses cannabiques, bien individualisées, ou de psychoses identiques au modèle commun à toutes les psychoses.

II.4.3. Trouble psychotique chronique

II.4.3.1. Manifestations cliniques

Dans le cas de troubles psychotiques chroniques, la symptomatologie est durable et variée dans son expression clinique : on retrouve parfois des manifestations cliniques bruyantes, paranoïaques ou mégalomaniaques avec idées délirantes de persécution ou de grandeur générant des troubles du comportement, des passages à l'acte violents avec excitation psycho-motrice; le plus souvent la clinique est plus insidieuse et déficitaire : négligence de soi, distractibilité et léthargie, associés à un appauvrissement intellectuel avec troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire. L'ensemble évolue de manière cyclique sur des mois ou des années avec une rythmicité variable. La description historique a été faite au Maroc (Christozov 1965 cité par Negrete 1985). Cependant, l'opportunité d'individualiser ce tableau demeure sujette à discussion : les sujets décrits évoluant dans un milieu socio-culturel très défavorisé et ne bénéficiant d'aucun suivi au plan médical.

II.4.3.2. Données épidémiologiques et discussion clinique

Des observations réalisées sur modèle animal montrent que le THC peut développer des effets psychotomimétiques dose-dépendants (Ghodse 1986). De même, des épisodes de psychose paranoïde ou une véritable psychose chronique ont pu être décrits chez des usagers de quantités importantes de drogue, notamment dans les pays où ce produit donne lieu à une utilisation traditionnelle (observations de Chopra & Smith à Calcutta, cités par Ghodse 1986). Les effets sont liés, chez l'homme également, à la dose, ainsi que le soulignent les observations d'Isbell et al. (Ghodse 1986) : une dose de 50 µg/kg (inhalée) ou de 120 µg/kg (ingérée) de THC induit chez un sujet « naïf » seulement une sensation d'agréable bien-être et d'euphorie, alors que des doses quatre à cinq fois plus élevées pourront induire des troubles des perceptions sensorielles.

En 1972, Tennant et Groesbeck repèrent une augmentation de l'incidence des schizophrénies parmi les militaires américains basés en Europe, affection dont la prévalence passe de 1 à 38/1000 de 1967 à 1971, et la rapportent à une consommation croissante de cannabis (Negrete 1989). Cette interprétation devait toujours demeurer spéculative, car reposant sur des bases épidémiologiques évasives et la particularité de la définition clinique de cette pathologie dans le D.S.M. III qui ne retient pas les états oniroïdes français; elle donne lieu à une polémique encore vivace.

L'approche suédoise de l'équipe d'Andreasson, plus rigoureuse, livre des résultats allant dans le même sens. Ce travail réalise un apport important tendant à établir un lien de causalité entre cannabisme et schizophrénie (Andreasson et al. 1987; Allebeck 1991). Portant sur une cohorte de 45570 militaires suivis pendant 15 ans après leur service, à partir de 1969-1970, dont 9,4% utilisaient rarement du cannabis et dont 1,7% l'utilisaient régulièrement (usage plus de 50 fois), elle a montré que le risque relatif de développer une schizophrénie chez les consommateurs réguliers était six fois supérieur à celui encouru par les non-usagers. Cependant, un diagnostic d'affection psychiatrique avait été porté dès leur conscription chez plus de la moitié de ces sujets; en tenant compte de cette donnée, le risque relatif n'était plus que de 2,9 fois supérieur.

Cette enquête peut être discutée sur de nombreux points :

- Les auteurs ne peuvent établir de lien de causalité indiscutable entre la consommation de cannabis et la prévalence de la pathologie mentale

- Le diagnostic de schizophrénie, établi d'après l'I.C.D. 8, n'a pas fait l'objet d'une confirmation et a pu être confondu avec celui de psychose toxique ou de bouffée délirante polymorphe transitoire

- Cannabisme et schizophrénie peuvent survenir sur une personnalité prédisposée commune

- La réalité et les conséquences d'une polytoxicomanie n'ont pas été envisagées

- Les antécédents de consommation de cannabis sont décrits d'après les réponses du sujet lui-même à un interrogatoire type, sans vérification de la véracité de ses dires.

Le travail d'Andreasson a donc donné lieu à une relecture critique. Par exemple, si l'étude a pris en compte la consommation d'alcool et de solvants organiques dans son étude, elle a bien souligné également la fréquente association de cannabis et d'autres drogues illicites, sans cependant en tenir compte dans son analyse statistique. Or, en particulier, la consommation d'amphétamines, bien connues pour pouvoir induire la survenue de schizophrénies, était à l'époque (1969 et 1970) fréquente en Suède comme dans d'autres pays (Johnson et al. 1988). Par ailleurs, elle ne s'est pas intéressé à la durée de persistance de la symptomatologie : de fortes doses de THC (plus de 200 µg/kg) peuvent provoquer une psychose toxique aiguë dont les effets persisteront plus d'un mois, sans constituer pour autant une schizophrénie véritable (ibid.).

Cependant, Andreasson a repris ultérieurement son travail, avec une méthodologie affinée, et persiste dans l'hypothèse que le cannabis serait un facteur étiologique de schizophrénie au sens strict du terme (Andreasson et al. 1989).

Defer persiste (commentaire de la communication d'Allebeck 1991) : les signes avancés par l'équipe suédoise ne sauraient conforter un diagnostic de schizophrénie véritable, au sens défini par l'Ecole française pour le processus psychotique schizophrénique (« faille radicale et irréductible de la personnalité »), les critères retenus, en l'espèce ceux du DSM III-R, étant moins restrictifs. Qui plus est, la consommation des jeunes suédois est vraisemblablement beaucoup moins importante que celle des jeunes marocains, alors même que rien ne permet de considérer qu'il y ait plus de véritables schizophrénies au Maroc qu'ailleurs (Defer, *ibid*). Il faut donc plutôt considérer que les effets destructurants de fortes doses de cannabis, utilisées sur une longue période, sont susceptibles de favoriser des perturbations psychopathologiques inaugurant une véritable schizophrénie chez des sujets présentant des failles psychotiques préalables ou des psychotiques tentés de compenser leur angoisse par une auto-médication.

Cependant, des travaux plus récents comme l'étude prospective menée par l'équipe hollandaise de Linszen (Linszen et al. 1994) montrent que les épisodes psychotiques sont plus fréquents dans une cohorte de consommateurs réguliers de cannabis (consommation vérifiée par des informations croisées de plusieurs sources), sans que la consommation d'alcool, d'autres drogues ou tout autre facteur influe sur cette observation. Certains usagers ont décrit une exacerbation immédiate des symptômes psychotiques après utilisation de la drogue (environ 55% des cas).

La corrélation entre consommation régulière de cannabis et schizophrénie reste donc discutée mais il est certain que les décompensations surviennent au décours d'une consommation importante et prolongée de la drogue (Morin & Gailledreau 1986, par exemple).

Le rôle joué par le cannabis dans la genèse d'accidents psychotiques est vraisemblablement tout à fait mineur; en fait, le produit semble surtout capable de révéler des troubles pré-existants, l'accès aigu décrit chez le toxicomane n'étant en fait que le premier signe d'une véritable schizophrénie (Onyango 1986). Quoiqu'il en soit, l'existence des psychoses cannabiques demeure extrêmement controversée, mais suscite un intérêt quasi polémique de la part de certains auteurs. Il n'est donc pas formellement établi que le cannabis soit le principal agent causal inducteur de psychose chronique. Il serait plutôt un simple facteur favorisant, modifiant cependant souvent l'expression d'une schizophrénie, les facteurs psychosociaux restant toujours déterminants. Le lecteur intéressé spécifiquement par cette question lira le remarquable travail de Thierry Godot (Godot 1992).

Il n'y a donc guère de raisons, en pratique, pour créer une « psychose cannabique » autonome. Thornicroft recommande ainsi de recourir plutôt au diagnostic d'état confusionnel aigu et subaigu (ICD-9) (Thornicroft 1990), alors que les réactions idiosyncrasiques relèvent simplement de l'intoxication par drogue, et les réactions subaiguës d'état paranoïde et/ou hallucinatoire généré par une drogue.

II.4.4. Psychose de sevrage

La suspension brutale de la consommation de cannabis chez un individu en consommant à forte dose depuis longtemps induit des signes de sevrage maintenant bien individualisés. Ils surviennent environ 12 heures après la dernière prise de drogue, pour s'intensifier pendant un à deux jours avant de disparaître spontanément en trois à cinq jours. Ces signes se caractérisent par une anxiété vive avec irritabilité, agitation, insomnie, anorexie, et une altération transitoire de l'état général dans un syndrome pouvant rappeler un épisode grippal. Il n'y a pas de signes psychotiques véritables, l'ensemble évoquant les signes de sevrage au décours d'un usage prolongé de benzodiazépines.

Ceci étant, certains auteurs rapportent un tableau d'allure psychotique au sevrage chez quelques sujets, mimant un delirium tremens d'alcoolique ou une psychose maniaco-dépressive. Ces descriptions n'ont pas de fondement scientifique sérieux : par exemple, les sujets présentant un delirium étaient également connus pour... consommer de fortes quantités de bière ou de rhum!

II.4.5. Perturbations de tableaux psychiatriques par une consommation de cannabis

Compte tenu de l'activité psychodysléptique induite par l'usage de fortes doses de cannabis, il semble logique d'imaginer qu'il puisse déterminer une décompensation psychotique temporaire chez certains sujets « limites ». C'est ainsi qu'une interaction entre l'usage de cette drogue et diverses pathologies mentales pré-existantes à été mise en évidence; de fait, la plupart des cas prétendus de « psychose cannabique » sont des sujets présentant des personnalités de type schizoïde. Les patients psychiatriques chroniques recourant au cannabis recherchent son aspect socialisateur, paradoxalement

psychostimulant, anxiolytique. On ne connaît guère dans le détail les conséquences négatives de l'usage de cannabis sur une psychose déjà constituée, mais il semble acquis que la drogue va, lorsqu'elle est employée à haute dose et sur une longue période, aggraver le cours de la maladie, en accroître les symptômes, entraîner des hospitalisations plus fréquentes, et, surtout, modifier l'équilibre thérapeutique (perturbations cinétiques et pharmacologiques de l'action des neuroleptiques mais aussi, et surtout, diminution de l'observance du traitement, diminution de la compliance aux programmes de réhabilitation et de réinsertion). Les effets délétères du cannabis sont immédiatement perceptibles lors du contact avec ces sujets (Archinard 1991). Inversement, le cannabis semble parfois aggraver les signes déficitaires chez des sujets souffrant de dépression endogène.

La pharmacologie peut permettre de mieux comprendre ce facteur (Gardner & Lowinson 1991). Nous avons vu que le THC est, entre autres, un agoniste dopaminergique, et l'on sait, précisément, qu'une hyperactivité dopaminergique est généralement associée aux symptômes de la schizophrénie. Par ailleurs, le cannabis peut également perturber l'activité des médicaments antipsychotiques en tendant à diminuer les taux de leurs métabolites actifs dans le plasma. Il se pourrait par ailleurs que les usagers de quantité importante de cannabis constituent en eux-mêmes une population différente de celle des usagers récréatifs; les sujets très dépendants ont probablement à l'origine moins de possibilité de réponse face aux événements intercurrents de leur existence. Leur vulnérabilité toute particulière au stress les rendrait sujets à de nombreux troubles psychiatriques, qui se péreniseraient même à distance de l'usage de drogue. Le recours à la drogue serait ici une manière d'auto-médication permettant de pallier à la pathologie psychique ou à certains des effets latéraux des traitements antipsychotiques. Le syndrome amotivationnel décrit chez les adolescents ne peut être assimilé à une symptomatologie schizophrénique déficitaire.

Il ne semble pas exister de lien avec l'usage du cannabis chez les sujets présentant des signes négatifs de schizophrénie pour Linszen (Linszen et al. 1994), mais il semble clair pour certains auteurs que l'utilisation du cannabis à forte dose par des patients schizophrènes puisse atténuer les manifestations déficitaires, ce qui conforterait l'hypothèse d'une « auto-médication » par cette drogue (par exemple: Peralta & Cuesta 1992).

Plus sûrement, l'usage de cannabis pourrait modifier la présentation de certains tableaux psychiatriques au point d'entraîner des erreurs de diagnostic. Tout particulièrement, diverses publications soulignent des aggravations d'une schizophrénie corrélées à l'usage de cannabis chez des sujets en consommant épisodiquement.

De même, il semble que certains psychotiques utilisant du cannabis soient plus violents, plus agressifs, voire plus destructeurs, que la population d'usagers de référence.

L'épilepsie enfin, est également influencée par le cannabisme, qui potentialise la fréquence et la durée des épisodes convulsifs. Il s'agit peut-être d'une conséquence de l'activité anticholinergique de la drogue.

III . Risques pour la femme enceinte ou allaitante et son enfant

Il naît chaque année aux Etats-Unis près de 30000 enfants dont la mère a consommé plus ou moins régulièrement du cannabis pendant sa grossesse: l'intérêt de la question est donc majeur (Tuchmann-Duplessis 1992), et ce d'autant que le THC franchit la barrière placentaire et est en partie éliminé dans le lait maternel. Divers auteurs se montrent excessivement alarmistes, se référant à des études méthodologiquement douteuses, ou extrapolant à l'homme des résultats obtenus avec de fortes doses sur modèle animal et ayant un intérêt plus fondamental que pratique (par exemple: Walters & Carr 1988) (pour exemple de critique: Christie & Chesher 1994). Le risque de malformation de l'enfant n'est en rien différent de celui de la population de référence (Parker & Zuckerman 1991) et les études sur animal prouvent que le cannabis n'est absolument pas tératogène (Tuchmann-Duplessis 1992).

Des accouchements prématurés sont régulièrement décrits, sans qu'une corrélation scientifiquement prouvée existe.

En revanche, l'enfant sera souvent hypotrophe à la naissance, sans que l'on sache s'il s'agit de la conséquence de l'intoxication de la mère, avec hypoxie du fœtus, ou, simplement, de conditions de vie défavorables. Les études sont très contradictoires (Selden et al. 1990; Day & Richardson 1991), les résultats parfois obtenus dans des conditions discutables (telle cette étude citée par Day & Richardson - 1990 - tendant à montrer l'existence de séquelles neurologiques chez des enfants issus de mères consommant régulièrement de la ganja à la Jamaïque, mais ne prenant pas en compte les conditions de vie des femmes fumant de la ganja - milieux très défavorisés - pour établir une comparaison avec des enfants issus de mère non consommatrice de cannabis, certes, mais appartenant donc à un milieu plus aisé).

Cependant, il semble parfois que les avantages "culturels" et thérapeutiques (propriétés analgésiques) du cannabis prévalent largement sur les inconvénients. C'est ce que souligne, par exemple, l'étude anthropologique de Mélanie Dreher (Dreher 1989). Il n'existe pas d'étude longitudinale méthodologiquement irréprochable en ce domaine à notre connaissance.

Mais, cependant, il semble évident au vu de diverses études (par exemple: Day & Richardson 1991) que la plupart des futures mères réduisent l'utilisation du cannabis dès le début de leur grossesse.

Une étude multicentrique rapporte que le taux de leucémie non lymphoblastique de l'enfant est supérieur d'un facteur dix lorsque la mère consomme du cannabis pendant sa grossesse (Neglia et al. 1991), et suggère donc que la drogue soit un possible facteur étiologique de ce type de leucémie. Il est de toute façon délicat de conclure sur des séries aussi limitées, pour une pathologie sporadique; ces observations n'auront de valeur réelle qu'une fois solidement documentées (Christie & Chesher 1994).

USAGE DU CANNABIS

I. Epidémiologie

Le cannabis est la substance psychoactive illicite la plus couramment utilisée. On estimait que 20 millions d'américains en utilisaient en 1978, contre 12 seulement en 1988 (Selden et al. 1990). Une étude américaine de 1981 à 1985 montrait que 4% de la population totale des Etats-Unis satisfaisait à un moment donné aux critères d'abus de cannabis selon le DSM-IV. Une autre étude américaine de 1991 montre que plus du tiers de la population des Etats-Unis a consommé au moins une fois du cannabis, dont 10% pendant la dernière année et 5% le dernier mois (DSM IV) Retenons globalement que 60 à 80 millions d'américains ont goûté au cannabis et que 12 à 15 millions en consomment régulièrement.

En France, selon l'enquête de Marie Choquet, épidémiologiste à l'INSERM, réalisée en 1993 auprès de 13000 lycéens, près de 45% d'entre eux ont essayé une fois au moins une drogue, dont 4% pour les 11-12 ans et 30% pour les 18 ans et plus. Un sondage effectué par la SOFRES en mai 1992, sur 1167 sujets âgés de 12 à 44 ans, montre que près de 5 millions des individus interrogés ont fumé au moins une fois dans leur vie du haschich, dont 1 million régulièrement, contre 15 millions qui n'en ont jamais consommé et 2 millions refusant de donner réponse à la question.

Et il ne faut pas perdre de vue les millions d'utilisateurs quotidiens de la drogue dans les pays en voie d'industrialisation ou du Tiers-Monde...

Cependant, une étude attentive de l'histoire de la consommation des drogues montre des variations de grande amplitude dans l'appétence sociale pour le "chimique". Ainsi, des périodes de large consommation de produits illicites suivent immédiatement les périodes de crise: révolution américaine, guerre civile, années soixante, pour reprendre l'exemple américain, le mieux étudié. La drogue symbolise un idéal d'indépendance et d'opposition aux valeurs établies. Ces périodes sont toujours suivies d'une phase de condamnation de l'utilisation de ces produits, l'abstinence étant promûe à son tour comme idéal. La drogue devient alors synonyme d'individualisme et d'irrespect pour la communauté (Buchanan 1992).

II. Cannabis et polytoxicomanie

Le cannabis est très largement associé à la consommation d'autres substances. Le tabac est généralement indispensable à son usage par inhalation dans les cultures occidentales (usage par ingestion est rare en occident).

Il est classique aux Etats-Unis d'associer de la cocaïne ou de la phencyclidine (PCP) au cannabis dans les "joints". La toxicité de la préparation est alors toute autre bien sûr... (Selden et al. 1990). De même, certains usagers traitent le cannabis avec du formol et consomment la drogue ainsi imbibée, désignée comme "AMP" (Selden et al. 1990); la toxicité se traduit alors par des signes cholinergiques majeurs, des myoclonies, des crises psychotiques.

Il faut savoir aussi que le cannabis demeure d'un usage quasi routinier chez les sujets bénéficiant d'un traitement de maintenance par méthadone. Pour la plupart des auteurs, il peut être intéressant de les inciter à une abstinence (relative), car le cannabis interfère avec le propos de la prise en charge (tout comme les tranquillisants d'ailleurs) (Du Pont & Sailor 1989; Parrino 1992).

III. Cannabis et déviance

Nombre de travaux soulignent les liens étroits entre usage régulier de cannabis, contexte social défavorisé et comportements déviants ou même délinquants (Vulcano et al. 1990). Cependant, cette corrélation est beaucoup moins forte que s'il s'agit de drogues injectables (nombreuses études en ce sens; pour exemple: Stenbacka et al. 1992). L'utilisation de cannabis chez l'adolescent pose de nombreux problèmes comportementaux, mais qui sont une partie seulement d'un ensemble bien plus large de symptômes comportementaux (Kleinman et al. 1988).

L'usage de cannabis tout comme celui des autres drogues doit donc être compris dans un contexte plus large de déviance. L'utilisateur de drogue est un délinquant (Murray 1986), échappant à la norme que la théorie dite du contrôle social (développée par Hirschi en 1969) fait reposer sur l'interrogation de Hobbes: "Pourquoi les hommes obéissent-ils aux lois sociales ?" et en faisant de la déviance part intégrante de la nature humaine. L'absence de déviance résulte donc dans cette perspective d'une pression (attachement à autrui, conformisme aux institutions, implication dans des activités conventionnelles, adhésion aux normes sociales). Elliot et Ageton ont suggéré en 1976 (Murray 1986) que la drogue était "symptomatique de l'implication et de l'adhésion à une sous-culture déviante". S'agissant du cannabis, diverses études soulignent qu'un contexte social spécifique est requis. L'étude de Murray citée prouve que l'usager de cannabis est, plus que le non-usager, enclin à consommer une autre drogue et qu'il s'implique plus dans des activités délinquantes (Kandel 1984): peut être est-ce là l'aspect le plus pernicieux de la consommation de chanvre indien. La criminalité liée à l'usage de drogues est directement liée à la nature de celles ci et au degré de dépendance (Hammersley & Morrisson 1988). Elle dépend aussi de l'hétérogénéité de la prise en compte de la délinquance suivant les groupes sociaux (par exemple, vis-à-vis des minorités raciales aux Etats-Unis: cf. Mandel 1988). Les différences ethniques semblent pourtant limitées quant aux conséquences de l'utilisation du cannabis, lorsque les sujets évoluent dans le même environnement culturel. (Brook et al. 1989).

L'influence parentale est souvent déterminante - le père pouvant jouer un rôle protecteur, notamment à l'égard de ses filles (Brook et al. 1984) -, de même que celle des pairs. Les sujets jeunes ne consomment pas de drogue isolément d'un contexte les prédisposant à une attitude déviante qu'elles n'inaugurent généralement pas. Le rôle des pairs devient encore plus pregnant lorsque la consommation a été initiée et va faire franchir au sujet des pas dans la toxicomanie en lui facilitant l'accès au produit et en le confortant dans sa pratique (Sheppard et al. 1987). Il semble, au vu d'études parcellaires, que les adolescents usagers de cannabis préfèrent en consommer avant le départ pour le lycée, après le déjeuner ou tôt le soir, à domicile, chez des amis, à l'école ou dans les transports. La marijuana apparaît donc bien comme étant une drogue de médiation sociale; ces données sont importantes à prendre en compte pour la réalisation de programme de prévention plus efficaces (Smith et al. 1985).

D'autres facteurs interviennent également. L'étude de la consommation de drogues en général et de cannabis en particulier chez les G.I.'s engagés au Vietnam montre qu'elle est liée à l'âge des recrues, à la période d'engagement en Asie, à la participation plus ou moins directe aux combats (Ritter et al. 1985).

Lorsque la toxicomanie est constituée, l'impact social de ce style de vie peut en lui-même contribuer à le conforter. Ainsi, l'étude canadienne de Erickson et Murray (Erickson & Muray 1986) suit à sept ans d'intervalle, de 1974 à 1981, une cohorte de consommateurs de cannabis impliquée dans des affaires de trafic. Elle montre que la minimisation des stigmates sociaux faisant de ces individus des "criminels du cannabis" favorise leur réinsertion. C'est en fait un exemple parmi d'autres soulignant qu'il est moins bénéfique au plan social d'entretenir une disqualification des consommateurs de drogues que d'essayer de les intégrer.

L'usager de cannabis privilégie les valeurs personnelles alors que le non usager privilégie plutôt les valeurs sociales (Carlson & Edwards 1990).

Si les études portant sur les jeunes consommateurs sont nombreuses, celles s'intéressant à la frange des adultes consommateurs de cannabis sont rares. Il serait pourtant important de mieux connaître les processus de pérennisation de la toxicomanie et un mode de vie en ce sens constamment opposé à la loi (Erickson 1989).

IV . Prise en charge

Elle est exceptionnelle, dans l'immense majorité des cas le sujet ne sera absolument pas demandeur d'une prise en charge médicale, car les perturbations sociales et physiques induites par l'utilisation de cannabis sont minimales. Son bien-fondé ne sera pas toujours évident: elle dépendra du contexte de la consommation et du niveau socio-économique du consommateur. L'usage de cannabis demeure sûrement, parmi tous les usages possibles de drogues illicites, celui qui fédère la galerie de portraits psychopathologiques la plus variée, n'excluant évidemment surtout en rien les individus

parfaitement "normaux", fort nombreux, pour lesquels il représente un produit d'utilisation conviviale et récréative, avec des conséquences alors tout à fait anodines.

TOXICOLOGIE

La mise en place de tests de dépistage systématique de drogues fut initiée à la demande du gouvernement américain chez les G.I.'s au Viet-Nam, mouvement qui fut ensuite conforté à la suite d'une catastrophe aérienne, un avion du porte-avion Nimitz s'étant écrasé sur le pont et le pilote étant, dit-on, drogué. En 1986, Reagan devait prohiber l'usage de drogue chez les employés fédéraux, et généraliser la pratique des dépistages urinaires. Des tests furent alors mis en place aux Etats-Unis dans un climat de suspicion et de discrimination sociale singulièrement propre aux américains, puisque les tests concernaient: les demandeurs d'emploi, les responsables d'accidents, les sujets insuffisamment productifs (!), les toxicomanes ou les malades mentaux en programme de réhabilitation, ainsi qu'un panel de sujets tout venant.

Les laboratoires de toxicologie sont donc amenés à devoir réaliser des tests de détection des cannabinoïdes. La limite de positivité imposée par le NIDA (U.S.) est de 100ng/ml, ce qui permet de détecter dans l'urine les cannabinoïdes signant un usage quotidien de 1 à 2 cigarettes pendant trois jours, de 2 à 5 pendant une semaine et de plus de 5 cigarettes pendant deux à quatre semaines. Outre le caractère évidemment contestable de toute recherche systématisée de drogue chez un sujet (évidente atteinte aux libertés individuelles les plus fondamentales), ces tests exposeraient à la découverte de faux-positifs par inhalation passive (Cone et al. 1987, documentation des laboratoires Abbott-diagnostic). Tout ceci donne lieu à une vive polémique sur laquelle nous ne souhaitons pas nous étendre dans cette synthèse bibliographique.

Le rôle du laboratoire, au plan strictement médical, est de fort médiocre importance, puisque l'intoxication n'est jamais mortelle ni même réellement péjorative. Tout au plus pourra-t-il confirmer l'imprégnation par la drogue et éliminer une autre étiologie aux signes d'intoxication (toujours envisager une polytoxicomanie).

Les techniques les plus classiques sont basées sur une analyse semi-quantitative d'un échantillon urinaire par immunochimie. la réaction est croisée pour tous les cannabinoïdes. La sensibilité de la technique permet raisonnablement d'apprécier une quantité de l'ordre de 20ng/ml.

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse est beaucoup plus sensible (2ng/ml), et évite les interférences. Elle peut servir de méthode de confirmation.

Il est et sera sans doute toujours mal toléré au plan social de généraliser les contrôles biologiques sur les adolescents usant de cannabis (Silber 1987).

DEPENDANCE ET ACCOUTUMANCE

I. Dépendance

Les sujets dépendants sont parfois dits aux Etats-Unis "mariholics" par analogie avec l'"alcoholic" (Godot 1992). Cette dépendance est caractérisée par un usage quotidien ou presque de la drogue (DSM III-R) et survient au décours d'une utilisation prolongée de produit, jamais lors d'un usage relativement ponctuel ou très épisodique. Elle pourra se traduire par un usage compulsif, l'individu passant de longues heures de la journée à se procurer et à utiliser la drogue, au point que ceci interfère avec ses activités sociales, familiales, scolaires ou professionnelles. Il ne faut donc pas la confondre avec l'abus, au sens du DSM-III-R, où le sujet utilise la drogue de façon souvent épisodique, mais présente cependant des comportements inadaptés.

Il semble pour certains auteurs que le cannabis agisse, comme la cocaïne sur les voies dopaminergiques du circuit de "récompense", ce qui expliquerait la dépendance (revue: Selden et al. 1990). On peut objecter que le comportement des usagers de cannabis et de cocaïne ne saurait être confondu, la compulsion à utiliser du cannabis étant bien moindre.

L'utilisation sur un mode chronique de cannabis se traduit par une anhédonie, une léthargie, des troubles de l'attention et de la mémoire, divers signes physiques mineurs, comme envisagé plus haut (Miller & Gold 1989).

En revanche, les signes de sevrage parfois décrits n'ont jamais pu être rapporté de façon irréfutable à l'arrêt brutal de la consommation de cannabis. Ils se traduisent par une phase d'anxiété, avec alternance

d'épisodes de somnolence et d'agitation, des tremblements, des modifications minimales de l'électroencéphalogramme, des signes cholinergiques frustrés, une anorexie, d'exceptionnelles hallucinations (Tableau III). Ils peuvent persister deux à trois jours. Des actes violents peuvent exceptionnellement se manifester, notamment lorsque les consommateurs ont recours à des produits ayant un titre élevé en THC. Ces manifestations sont, si l'on fait un examen critique de la littérature, connues de longue date (pour exemple: Fraser 1949, cité par Rohr et al. 1989), mais semblent liées au contexte dans lequel s'opère le sevrage (contexte stressant d'une interpellation policière par exemple).

II . Tolérance

Une faible accoutumance aux effets psychiques de la substance est décrite. Un usage chronique et massif fait perdre souvent au sujet la capacité de ressentir les effets agréables du produit, avec même manifestations dysphoriques. La tachycardie n'est guère manifeste chez les sujets tolérants à la drogue.

Cette tolérance de nature pharmacologique (désensibilisation des récepteurs probablement), incline le consommateur à augmenter les doses. Le développement d'une tolérance est également objectivé par les études par tomographie d'émission de positons (PET-scan) (Volkow et al. 1991).

Une tolérance "inverse" de nature cinétique est également rapportée: le cannabis consommé sur un mode chronique tend à accélérer son propre métabolisme hépatique, en agissant sur les systèmes enzymatiques, avec en conséquence production accrue de métabolite 11-hydroxy actif. Le sujet devrait alors en toute rigueur requérir moins de produit pour ressentir des effets. Cet aspect est surtout théorique et, globalement, le consommateur aura tendance à augmenter les quantités consommées. On ne saurait néanmoins parler d'"escalade" dans la consommation de cannabis, comme on le fait à l'égard des opiacés: en pratique, le sujet augmentera plus la fréquence de consommation que les doses.

USAGE THERAPEUTIQUE DU CANNABIS ET DE SES DERIVES

La première mention de l'usage médical du cannabis remonte aux environs de l'an 2700 avant Jésus-Christ, où la plante est citée dans une pharmacopée chinoise. Plus tard, Dioscoride recommandait le cannabis contre les infections et douleurs auriculaires. Culpeder le recommande au XVIIème siècle pour traiter les rhumatismes aussi bien que les ictères.

En 1835, Aubert-Roche déclare le cannabis remède souverain contre la peste, publiant un traité alors célèbre: "De la peste ou typhus d'Orient, documents et observations suivis d'un essai sur le haschich et son emploi dans le traitement de la peste", traité qui donnera à Moreau de Tours l'idée de pratiquer des expériences sur le cannabis. Très peu de médecins de l'époque rapportent un éventuel danger du cannabis, exception faite de Brière de Boismont (1797-1881), aliéniste, spécialiste des hallucinations, qui décrira de nombreux échecs à l'usage du cannabis dans le traitement de la mélancolie. En 1867, l'anglais Beddoe préconise de recourir au chanvre pour traiter les accès de delirium tremens. En 1868 Fossagrives propose une association cannabis/quinine comme hypnotique; Berthier le propose quant à lui pour faire dormir les patients atteints de pathologies mentales et insomniaques. La teinture de cannabis est alors inscrite dans la plupart des pharmacopées. En 1880, la Société Médicale de l'Ohio fait du cannabis le "plus digne de confiance, le plus fiable, le plus précieux des remèdes" (Godot 1992). Le premier médecin à s'intéresser scientifiquement au chanvre fut O'Shaughnessey, qui exerçait à Calcutta et se livra à des expériences visant à soigner des animaux par le cannabis. Il en conclut, en 1839, que l'extrait alcoolique de cannabis était souverain contre les douleurs et les convulsions. Revenant en Europe par la suite, il y fit découvrir l'usage thérapeutique du chanvre.

Le Marihuana Tax Act de 1937 devait porter un coup fatal à l'usage médical du cannabis, dès lors lourdement imposé (!): finalement, la plante fut supprimée de la pharmacopée officielle américaine en 1941 et de la pharmacopée française par le décret du 27 mars 1953 - où figuraient encore dans l'édition de 1949 la teinture et l'extrait, à visée sédative et en usage interne dans les douleurs gastriques et certaines pathologies mentales -.

En 1970, le cannabis est exclu par l'administration Nixon de la liste des drogues d'intérêt médical, et devient une drogue au sens le plus restrictif de la législation. La discussion, relancée à la fin des années 80, ne suscite aucun écho de la part du gouvernement Bush. Cependant, en 1975, la Food and Drug Administration a autorisé l'application de protocoles compassionnels par dérivés du cannabis dans certaines indications et demande à divers laboratoires américains d'entreprendre des études systématiques sur les dérivés du cannabis. Le potentiel thérapeutique de la plante semble tel que le

Bureau de Conseil sur les drogues de Californie recommande en 1990 de légaliser la culture de la marijuana. En 1991, 80% de la population de San Francisco se déclare ouvertement favorable à une utilisation médicale de la plante. Ces revendications devaient aboutir, sans entrer ici dans les détails, à des résultats concrets. Il existe d'ailleurs aux Etats-Unis divers mouvements prônant la légalisation de l'usage médical du cannabis ("The American medical marijuana movement" notamment).

En 1985, un dérivé de synthèse du THC, commercialisé sous la dénomination de Marinol[®], obtient une A.M.M. dans la prévention des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses. Ce même dérivé a obtenu en 1993 une indication officielle nouvelle dans l'anorexie du sujet malade du SIDA.

Dans un traité faisant référence sur le sujet, Lester Grinspoon et James Bakalar inventorient et discutent des diverses indications actuelles du chanvre indien: vomissements du cancéreux, glaucomes, épilepsie, sclérose en plaque, paraplégie et tétraplégie, anorexie liée au SIDA, douleurs chroniques, migraine, prurit, inconfort menstruel, dépression et troubles de l'humeur, maladie de Parkinson (les cannabinoïdes exacerbent les signes d'hypokinésie chez le parkinsonien, mais sont bénéfiques sur les dystonies, le tremblement et la spasticité -Herkenham 1990-, soulignant l'excellente tolérance des dérivés de cette plante (Grinspoon & Bakalar 1993). La distribution singulière des récepteurs aux cannabinoïdes suggère d'ailleurs en elle-même divers usages thérapeutiques, sans risque d'effets latéraux majeurs.

ECONOMIE DU CHANVRE INDIEN

Le lecteur intéressé par les détails pourra consulter des ouvrages consacrés aux systèmes économiques des drogues. Soulignons ici que le cannabis est produit essentiellement en Colombie (région du Guajia), au Liban (vallée de la Bekaa) (Makhlouf 1994), au Maroc, en Afghanistan, au Mexique, aux Etats-Unis (Orégon, Hawaï, Californie, Kentucky, Missouri), en Afrique noire et dans la C.E.I. Une part notable de la production américaine est réalisée sous serres, notamment dans le "Triangle d'Emeraude" du nord de la Californie (Godot 1992), avec production d'une herbe à très forte teneur en THC (8 à 15%).

	1992	1993	1994
interpellations pour trafic	2214	2456	2750
interpellations pour usage	32179 (66,4% des usagers de drogues illicites)	28351 (62,7% des usagers de drogues illicites)	32686
saisies d'herbe (kg)	1394	932	2095
saisies de résine (kg)	40 658	44 840	55 889
saisies d'huile (kg)	18	10	28

Tableau IV : Quelques données statistiques françaises sur le cannabis (source: OCRTIS)

En France, les saisies de résine sous toutes ses formes sont très largement majoritaires (plus de 95% du volume saisi). Les interpellations pour trafic concernent dans plus de 75% des cas des trafiquants et revendeurs locaux, mais cette proportion est donc inférieure à celle relevée pour les autres drogues: près du quart des individus interpellés le sont ici pour un trafic international.

L'herbe saisie en France provient essentiellement d'Afrique (Ghana, Zaïre, Congo), d'Amérique du sud et des Caraïbes (Brésil, Saint Vincent, etc.). La résine quant à elle provient du Maroc, du Pakistan, du Liban, donc le plus souvent directement du pays producteur.

LA DEPENALISATION DU CANNABIS

Le tout récent rapport remis au ministre de la santé par le professeur Henrion (3 février 1995) révèle que neuf membres sur les dix-sept de la commission ont voté en faveur de la dépenalisation de l'usage du cannabis. Les arguments avancés ont été: 1) l'absence de dépendance physique 2) la faible dépendance psychique 3) l'absence totale de mortalité due à la drogue. Roger Henrion explique à ce propos ("Valeurs Mutualistes", février 1995) que les incidents et accidents liés à l'utilisation du cannabis ne sont pas plus pregnants au plan social que ne le sont ceux liés à l'utilisation de l'alcool, drogue totalement libéralisée. Le comité natinal d'éthique a d'ailleurs adopté des positions voisines

dans son rapport de décembre 1994. Les facteurs individuels sont dominants. Ainsi les risques d'utilisation ultérieure de drogues donnant lieu à dépendance majeure, sont-ils essentiellement le fait de situations ou de psychologies singulières, sans réelle valeur statistique. La commission préconise donc une période d'essai de dépénalisation "réglementée". La situation en France est donc encore hésitante (voir en plus du rapport Henrion le mémoire d'Anne Fresne, 1994). Elle est même relativement paradoxale puisqu'en 1993, par exemple, 162 personnes ont été incarcérées pour seul usage alors même que toutes les statistiques prouvent que 4 à 5 millions de français en consomment. La loi est donc totalement tombée en désuétude et ne sert plus guère qu'à faire des exemples laissées au libre arbitr(air)e des juges.

Diverses tentatives plus ou moins développées et réussies ont été développées dans des pays limitrophes ou lointains. L'acquisition de petites quantités de cannabis dans les "coffee-shops" hollandais a donné lieu à une littérature abondante (par exemple: Jansen 1994), mais il faudrait également s'intéresser aux exemples allemand, espagnol, californien ou à celui d'autres pays moins souvent évoqués mais qui proposent une réflexion intéressante sur ce sujet. C'est ainsi que le gouvernement australien, a assoupli en 1987 sa politique sur le cannabis, en dépénalisant la possession personnelle d'une petite quantité de chanvre indien (Sarre 1992).

Certains auteurs préconisent un contrôle étatique des drogues par le biais de taxes, alternative à la prohibition (par exemple: Mitchell 1990; pour généralités : Caballero 1989).

Il y a danger à trop déléguer de responsabilités et de pouvoir à la "loi", instrument trop imparfait pour prendre en charge des comportements déviants mais non délinquants. Qui plus est, une prohibition générale représente un coût considérable pour la société, en ce qu'elle criminalise des dizaines de milliers d'adolescents, avec les conséquences que l'on sait pour leurs relations sociales et familiales futures, les rendant aussi plus vulnérables à une criminalité ultérieure (Erickson & Cheung 1992, et pour revue: Beauchesne 1991). Les relations entre la loi et les comportements sociaux sont donc complexes et même paradoxales. Ainsi, la diminution des peines encourues depuis 1976 en Californie pour usage de cannabis (Brownell 1988; Aldrich & Mikuriya 1988) a-t-elle de facto augmenté la tolérance de la police à l'égard de cette drogue et diminué son acceptance par la frange de population la plus sensibilisée à son usage (Sommer 1988; Brownell 1988). La criminalisation de l'usage et l'impact social de la consommation de cannabis nécessiteraient un article complémentaire à celui ci tant le débat est vaste et les positions contradictoires. Cependant l'article de C. Bellot dans le présent numéro (p.) prolonge la réflexion juridique sur la question de la dépénalisation.

Il ne faut pas non plus négliger le fait que le cannabis en tant que "drogue douce" puisse devenir un enjeu électoral, dans la mesure où une génération souvent favorable à son utilisation parvient maintenant à l'âge de voter (exemple en Australie : Makkai & Mac Allister 1993).

signes	intoxication aiguë	intoxication chronique	sevrage
physiques	<p><u>oeil</u> myosis (très inconstant) conjonctivite (fréquente) perturbations de la vision des couleurs (forte dose) sécheresse lacrymale</p> <p><u>poumons</u> bronchodilatation bronchoconstriction (haschich mal desséché et riche en allergènes fongiques ou autres) irritation des muqueuses (disparaît rapidement)</p> <p><u>système cardio-vasculaire (action sympathique et parasymphatique)</u> tachycardie (fréquente, avec augmentation de 30 à 60 battements/minute lors de l'inhalation) vasodilatation périphérique hypotension orthostatique (fortes doses)</p> <p><u>neurologie</u> nystagmus (rare) tremblements (rare) incoordination motrice effet orexigène</p> <p><u>endocrinologie</u> hypothermie (rarissime, avec deux cas décrits chez des enfants ayant mangé du haschich)</p> <p><u>gastro-entérologie</u> sécheresse buccale nausées (rares) activité anti-émétique</p> <p><u>urologie (action sympathomimétique probable)</u> rétention urinaire (forte dose et rarissime: quelques cas décrits)</p> <p><u>immunologie</u></p>	<p>diminution de l'efficacité ventilatoire, diminution de l'échange gazeux, action cancérogène (supérieure à celle du tabac seul, du fait des substances chimiques contenues dans la préparation et du fait du mode d'inhalation)</p> <p>augmentation du volume plasmatique</p> <p>tremblements</p> <p>diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du volume testiculaire diminution des taux de testostérone et de prolactine (discuté), gynécomastie</p> <p>sécheresse buccale</p> <p>diminution de certaines défenses immunitaire</p>	

<p>psychiques</p>	<p>Les signes dépendent: - de la dose - des antécédents du sujet - du contexte environnemental Ils sont exacerbés par l'usage d'autres drogues (alcool) ou de médicaments euphorie, bien-être, parfois sommolence dysphorie (rare, surtout chez des usagers novices) perturbation de l'humeur, augmentation des perceptions sensorielles diminution de la mémoire à court terme ictus amnésique anxiété attaques de panique (rare) psychose toxique (rare) paranoïa (rare) hallucinations (rare) actes agressifs (très rares) "flash-back"</p>	<p>syndrome amotivationnel: - apathie - difficultés de concentration - retrait social (donne lieu à polémique et semble réfuté par une large majorité de spécialistes) diminution du sommeil paradoxal épisodes psychotiques plus ou moins prolongés et récurrents schizophrénie (?)</p>	<p>Les signes sont dépendants - de la durée de l'intoxication - de la personnalité du sujet. Pour beaucoup d'auteurs, le cannabis ne donne pas lieu à dépendance physique: les signes observés parfois au sevrage ont une origine psychosomatique, traduisant alors en revanche une forte dépendance psychique. (usage par des sujets ayant des antécédents psychotiques notamment) excitation anxiété troubles du sommeil (généralement insomnie) actes agressifs (rares)</p>
--------------------------	--	---	---

Tableau III: Usage de cannabis : Signes pouvant caractériser une intoxication aiguë, chronique, et un sevrage. (Richard D., Senon J.L., pour Toxibase)