



Congrès national Tabacologie, Paris, 5 novembre 2010

Prise en charge conjointe de la consommation tabac/cannabis

Dr Philippe Nuss

Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, ECIMUD, CHU Saint-Antoine, Paris

UMR 7203 CNRS – ENS Laboratoire des Bio molécules, UPMC- Université Pierre et Marie Curie





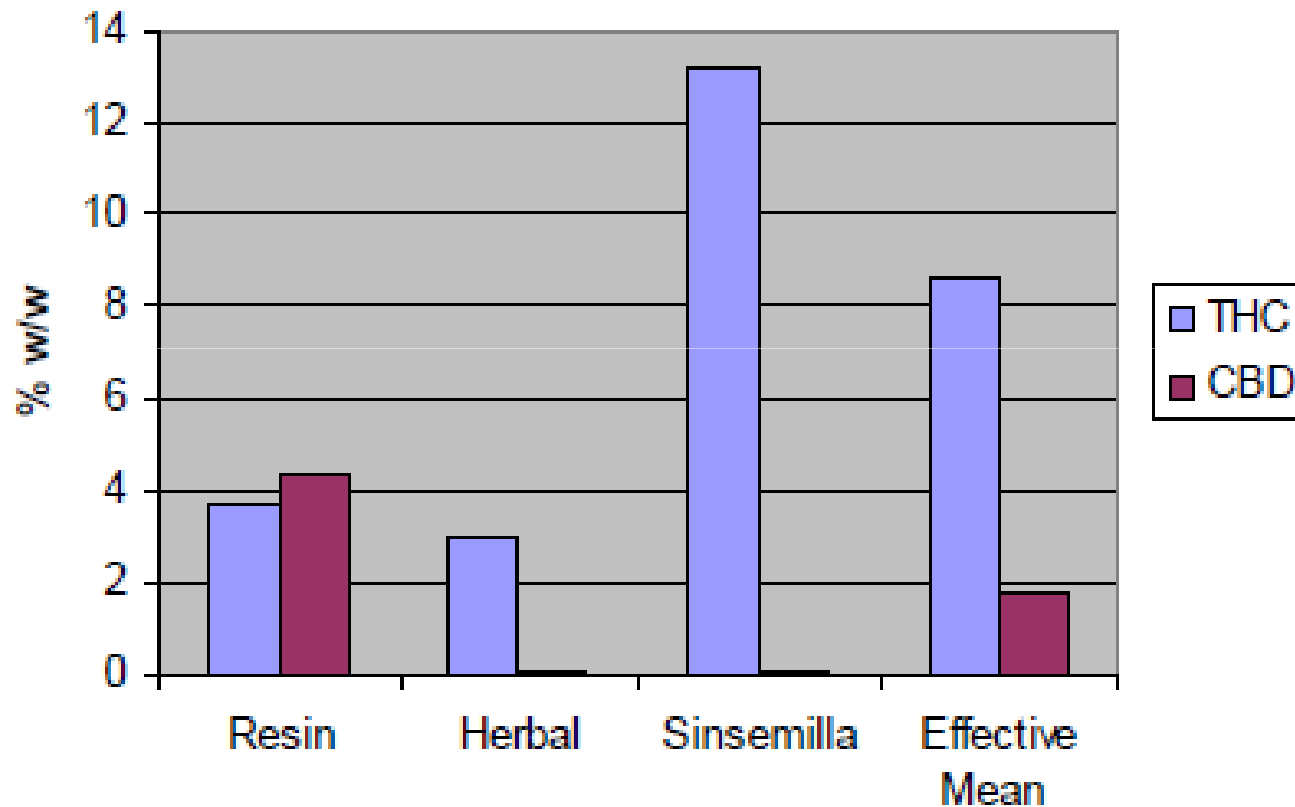
Cannabis : une pharmacologie singulière

Propriétés du cannabis

DEUX PRINCIPAUX AGENTS PSYCHO-ACTIFS	delta-9-tétra Hydrocannabinol (THC)	cannabidiol (CBD)
Caractéristiques	-Hydrophobe +++ -Stockage dans les PL des mb cellulaires -Relargage 8 semaines après -récepteurs de réserve	-moins présent dans les plantes génétiquement modifiées
Mécanismes d'action	<i>Anandamide-like</i> + CB1-R pré-synaptique → ↓Glu, Gaba, Ach (pré-S) → ↑Dopa (si post-S)	+5HT1A-R ↑11-hydroxy-THC Faible affinité pour les CB1-R
Régions cérébrales cibles	Cx PF, hippocampe, lobe médiotemporal, striatum	Limbiques et paralimbiques
Effets psychoactifs	Anxiogène à haute dose Psychomimétique Désorganisation, tr. cogn.	Anxiolytique Antipsychotique ↓Anhédonie, =mémoire

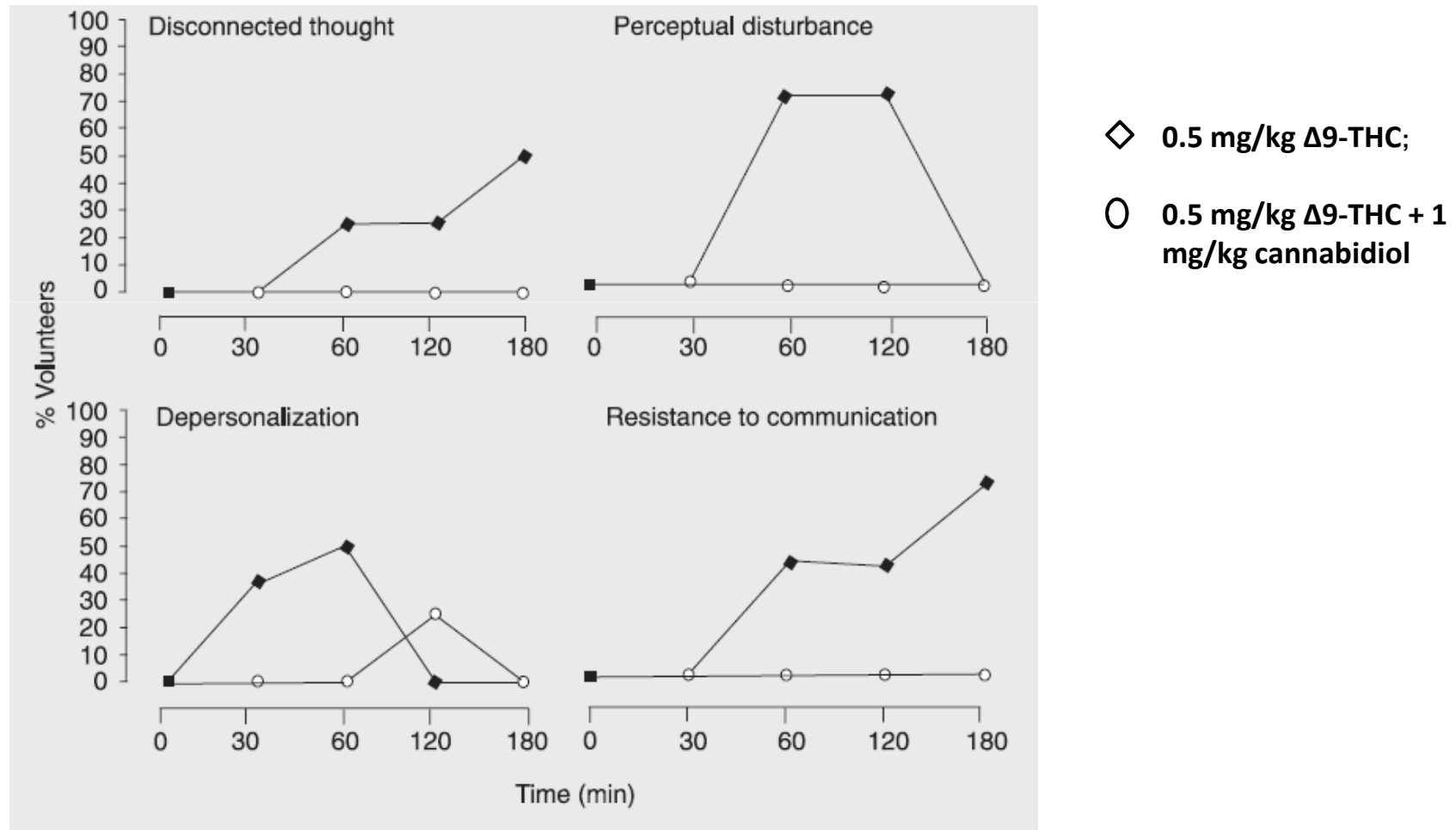
Costentin, 2008; D'Souza et al., 2008

Teneur en THC et en CBD du cannabis (Angleterre et Pays de Galles)



Effets chez le sujet sain de l'administration de $\Delta 9$ -THC et de l'association $\Delta 9$ -THC+CBD

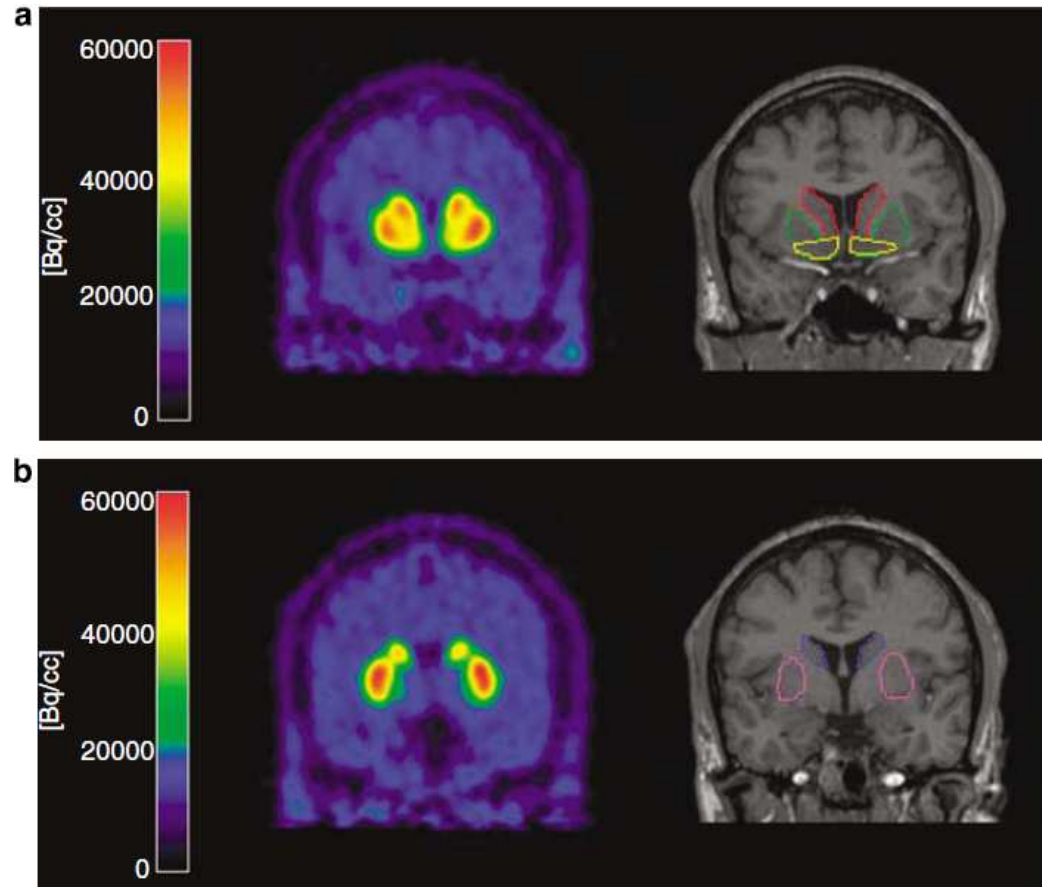
Pourcentage de sujets sains présentant des manifestations de type psychotique



D'Souza DC et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1558-1572.

Le D9-Tetrahydrocannabinol induit une libération de dopamine dans le striatum humain

L'inhalation de THC réduit la fixation du [11C]raclopride dans le striatum ventral et le putamen precommissural dorsal mais pas dans les autres régions striatales



Enregistrement concomitant PET [11C]raclopride et IRM dans le striatum, (a) antérieur and (b) postérieur

Matthijs G Bossong, ... René S Kahn *Neuropsychopharmacology* (2009) 34, 759–766



Cannabis : un vécu, une identité

La consommation de cannabis est un signal fort de jeunesse

■ Un ingrédient indispensable pour se positionner

- Face au monde des adultes où les codes de réussite restent durablement ceux de la jeunesse
- Lorsqu'il est nécessaire de se définir vis-à-vis des autres jeunes
 - Plus l'adolescent doute de lui, plus il va vouloir ressembler à un "jeune"

■ Le fait de consommer est associé à un message implicite

- Fumer du cannabis = avoir une position critique et libertaire sur le monde (sans qu'il soit besoin de la mettre en œuvre)

La consommation de cannabis

Une stratégie d'intégration ou d'aménagement

■ Un signal d'intégration

- Un besoin de se fédérer par identification mutuelle

■ Une fonction d'aménagement psychologique

- Surtout lorsque l'usage est régulier
 - But recherché : sommeil, mise à distance, entrer en relation avec autrui
 - Conséquences négatives : démotivation, obnubilation, anxiété, « parano »

Le vécu subjectif est perçu comme une réalité

■ Le vécu du cannabis est trompeur

- On peut toutefois faire percevoir chez le consommateur
 - L'existence de moments difficiles
Panique, évitement, interprétations inquiétantes du réel, agressivité
 - Les contraintes invisibles de la dépendance
Vacances, types de réunions amicales

Le cannabis induit des modifications du traitement de l'information cérébrale

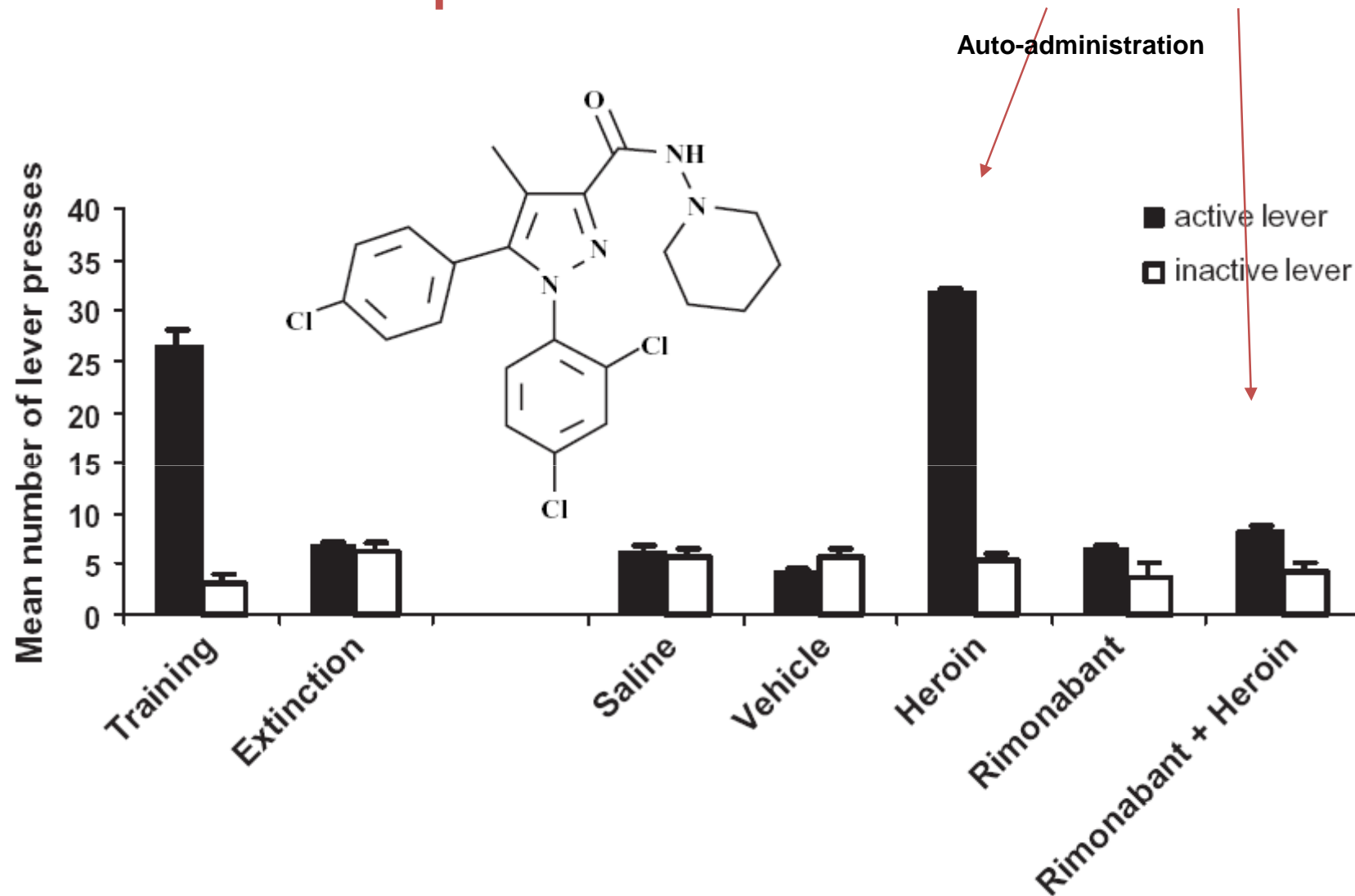
- **Dans les heures qui suivent la consommation : atteinte de la mémoire à court terme**
 - Attention
 - Traitement du contexte (les nuances de la situation vécue)
 - Diminution de la mémoire récente
 - Diminution de la mémoire de travail (immédiate)
 - Davantage d'erreurs et de persévérations

- **Au long cours : effets plus rares**
 - Atteinte des procédures d'intégration d'informations complexes



Cannabis : une interaction avec d'autres toxiques dont le tabac

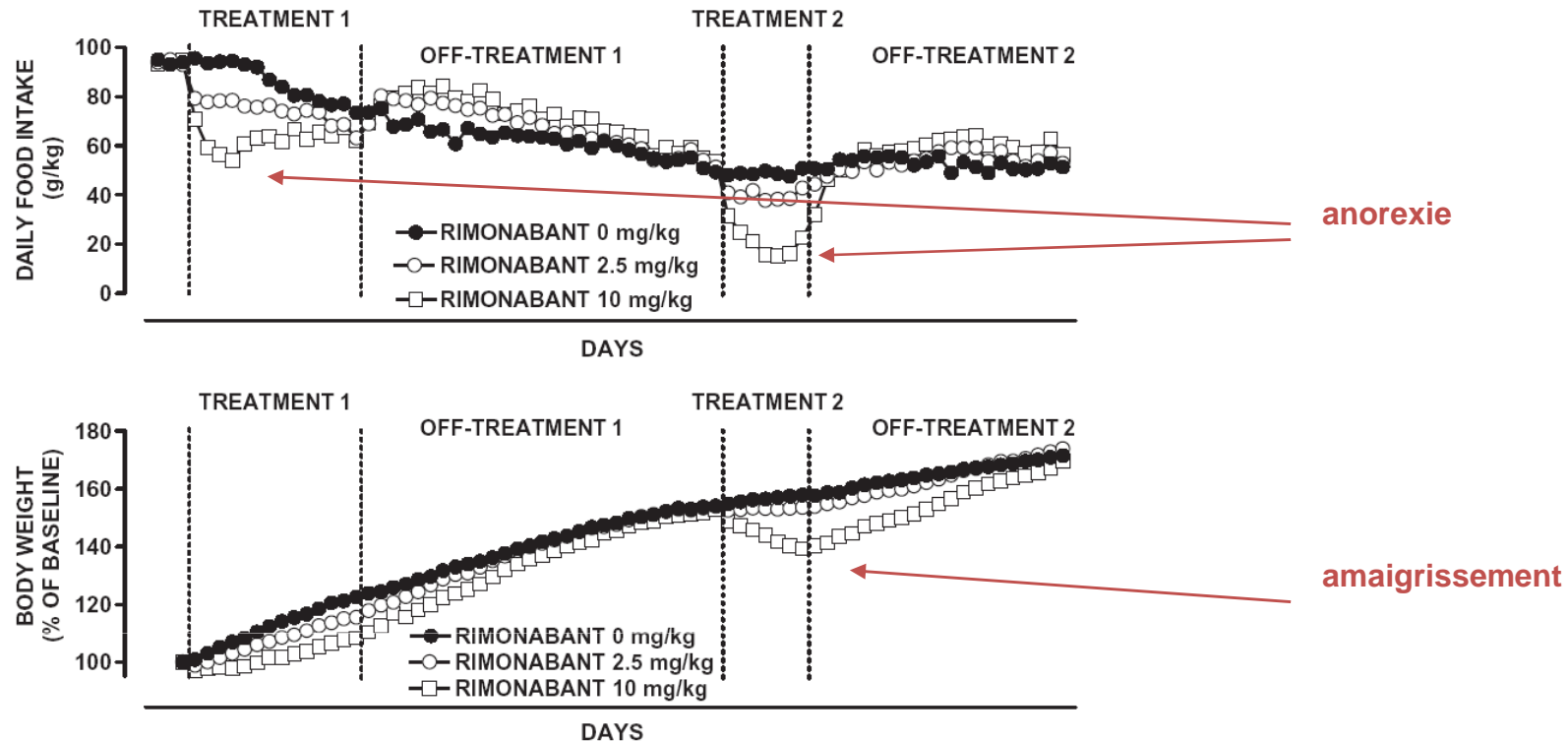
Dans un système de récompense chez le rat, le rimonabant empêche l'addiction à l'héroïne



Suppressing effect of rimonabant on reinstatement of heroin seeking behavior induced by a priming injection of heroin in rats. Bars indicate the mean \pm SEM of number of responses on the active (black) and inactive (white) levers during the last five training sessions, the last five extinction sessions, and sessions with acute primings.

Adapted from Fattore *et al.*, *Journal of Neuroscience* 17, 1723–1726

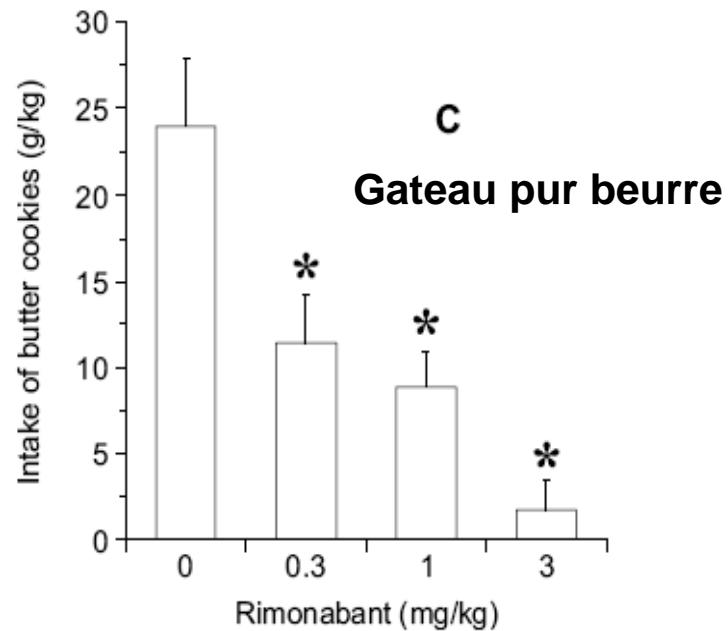
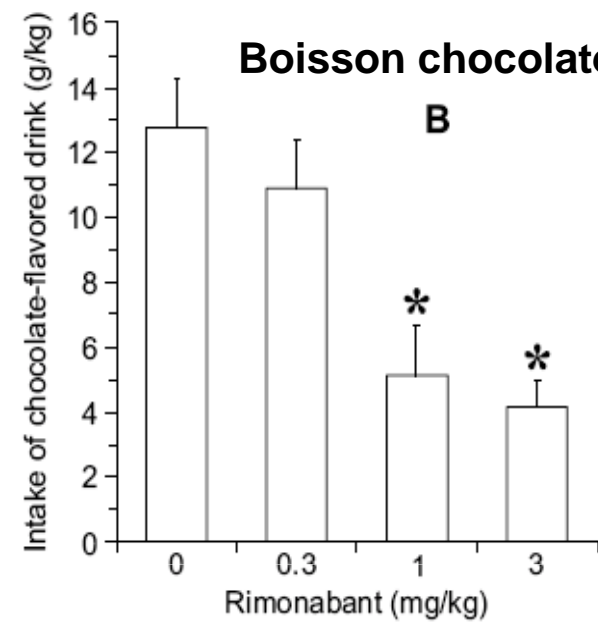
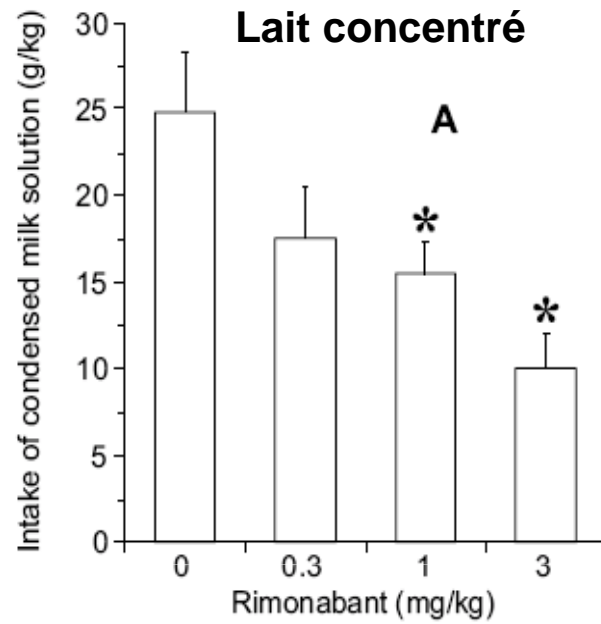
Mauro A.M *et al* *Life Sciences* 77 (2005) 2339–235



Reducing effect of rimonabant on daily food intake (top panel) and body weight (bottom panel) in obese Zucker fa/fa rats.

Rats were individually housed and offered standard rat chow (Mucedola, Settimo Milanese, MI, Italy) and water ad libitum throughout the study. Rimonabant was administered in two different periods: 14-day Treatment 1 and 7-day Treatment 2, separated by a 28-day Off-treatment period. Rimonabant was injected i.p. once daily, at the doses of 0 (n =6), 2.5 (n =7) and 10 (n =6) mg/kg, 30 min before the start of the dark phase of the light–dark cycle. Rimonabant (Sanofi-Synthelabo, Montpellier, France) was suspended in 2 ml/kg saline with 0.1% Tween 80. Food intake and body weight were recorded once daily immediately before lights-off. Food intake was expressed as g/kg; body weight was expressed as percentage of the body weight monitored on the last day prior to the start of Treatment 1.

Reducing effect of rimonabant on the intake of a condensed milk solution (A), a chocolate-flavored drink (B), and butter cookies (C) in previously satiated rats having a limited access to the palatable food.



Suite de la belle histoire du rimonabant

En 2005, testé en europe et aux US pour l'arrêt du tabac

En 2006, testé comme agent amaigrissant

En 2007, effets secondaires psychiatriques

En Oct 2008, retrait du marché

Et pourtant.... En 2009 une étude clinique montre des effets très positifs sur l'arrêt du tabac . :

« Rigotti N. A., Gonzales D., Dale L. C., Lawrence D., Chang Y.

A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain. *Addiction* 2009; 104: 266–76.”



Le sevrage du cannabis : des étapes