

# Cannabis et Trouble Déficit de l'Attention (TDA)

David Bearman, M.D., Californie (USA)  
<http://davidbearmanmd.com/>

Traduction autorisée par l'auteur  
<http://mcforadhd.free.fr/>

Les symptômes principaux des types les plus connus du TDAH (Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité) sont (1) suractivité motrice, (2) inattention et (3) impulsivité (American Psychiatric Association, 1994). Les symptômes peuvent se réduire après l'adolescence bien qu'ils persistent souvent à l'âge adulte. Notre compréhension de la pathophysiologie du TDAH et des mécanismes d'action thérapeutiques des stimulants n'en sont qu'à leurs débuts.

Depuis les dernières années, la biologie des cannabinoïdes a connu des avancées marquées qui ont propulsé la recherche endocannabinoïque au premier plan de la recherche biomédicale. Dans le but d'apprécier le rôle des cannabinoïdes dans le traitement du TDA, du TDAH et du TDA chez l'adulte, une revue de cette pathologie, ainsi qu'une vue d'ensemble de neuro-anatomie et de neurochimie endocannabinoïque (anandamide) sont présentées ici.

## • Le TDAH est Sérieux et les Options de Traitements Actuels sont Controversés

Le TDAH est une pathologie sérieuse. L'usage de stimulants comme traitement est controversé. Il y a un consensus selon lequel nous avons besoin de chercher d'autres traitements efficaces avec moins d'effets secondaires. Il est suggéré que le cannabis est à la fois une conséquence du TDAH mais également une forme d'automédication.

Regardons le potentiel médicinal des cannabinoïdes dans le traitement du TDA, TDAH et TDAH chez l'adulte. En Novembre 1998, la NIH (US National Institutes of Health) déclara lors d'une conférence sur le développement :

« Le Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité, ou TDAH, est un trouble du comportement commun diagnostiqué chez l'enfant. Il représente un problème de santé publique majeur et coûteux. Les enfants atteints de TDAH ont des handicaps prononcés et peuvent expérimenter des effets négatifs long terme sur les performances scolaires, les succès et les vocations, et le développement socio-émotionnel. Celui-ci peut avoir un impact profond sur les individus, les familles, l'école et la société. Malgré les progrès réalisés dans le suivi, le diagnostic et le traitement du TDAH, ce trouble et ses traitements restent controversés, en particulier l'usage de psychostimulants pour le traitement à la fois court et long terme ».

Elle indiqua que concernant le traitement :

« Il n'existe pas de consensus qui permette d'identifier les patients TDAH qui devraient être traités aux psychostimulants. Ce problème montre la nécessité d'améliorer l'évaluation, le traitement et le suivi des patients TDAH ».

Elle poursuit en disant :

« L'une des controverses majeures à propos du TDAH concerne l'usage de psychostimulants pour traiter cette condition. Les psychostimulants étant plus facilement disponibles et prescrits plus fréquemment, les affaires se sont intensifiées concernant leur sur-utilisation et abus potentiels ». Lorsque des effets contraires se produisent, ils sont habituellement liés aux doses. Les effets associés à des doses modérées incluent la baisse d'appétit et l'insomnie. De plus, « une grande variété de traitements a été essayée pour le TDAH, incluant notamment des médicaments psychotropes, des traitements psychosociaux, la nutrition, des traitements homéopathiques ou phyto-thérapeutiques (herbes), le « biofeedback », la méditation, et l'apprentissage par stimulation ». Encore plus important, le consensus de la NIH déclare que : « il n'y a pas de données concluantes sur le traitement des adolescents et des adultes TDAH ».

Le constat de ce consensus est clair sur l'ampleur du problème :

« Dans le monde, ces individus consomment une part disproportionnée des ressources du système de santé publique, du système de justice criminelle, des écoles et d'autres agences de service social. Des problèmes de méthode empêchent d'estimer avec précision le coût des TDAH dans notre société. Néanmoins, ces coûts sont élevés ».

La déclaration continue :

« L'impact du TDAH sur les individus, les familles, les écoles et la société est profond et nécessite une attention immédiate. Une part considérable des ressources du système de santé et d'agence de service sociaux est dédiée aux individus TDAH ».

Les risques de traitement, l'usage de médicaments, stimulants en particulier, sont d'un intérêt professionnel et public considérable. Il existe en effet, de manière évidente, une grande variété d'usage des psychostimulants par les médecins. Cela suggère qu'il n'existe pas de consensus parmi eux permettant de dire quel patient TDAH devrait être traité avec des psychostimulants.

Les pratiques de diagnostic et de traitement existantes, en combinaison avec les risques potentiels associés aux médicaments, indiquent le besoin d'améliorer la sensibilisation, par les services de santé, dans les secteurs de l'évaluation, du traitement et du contrôle.

#### • **Qu'est ce que le TDAH ?**

Récemment, plusieurs médecins qui préconisent le cannabis médicinal ont vu augmenter le nombre de patients diagnostiqués TDAH dans leurs consultations. Avant de discuter des manières de traiter ce problème, j'aimerais expliquer ce que nous entendons par ces diagnostics. La première chose importante dont il faut se souvenir est que ces diagnostics ne correspondent à aucune autre pathologie reconnue. Par exemple, si nous pensons que quelqu'un est atteint d'une appendicite, nous pouvons regarder l'appendice retiré après l'opération, sous un microscope, et voir des changements spécifiques comme certains types de cellules qui créent une réponse inflammatoire. Chez quelqu'un qui est asthmatique on retrouvera des changements facilement identifiables dans les poumons, etc ... une personne atteinte de TDAH ne présente pas, à ma connaissance, ce type de changements. La cause du TDAH est inconnue, bien que dans certains cas il apparaît une composante génétique. Il a été montré que les personnes TDAH ont moins d'activité dans les zones du cerveau qui contrôlent l'attention. Les personnes TDAH / TDA présentent un groupe de symptômes, incluant des difficultés de concentration, de l'hyperactivité, des problèmes de comportements, etc ... Ils apparaissent comme une déficience en dopamine libre.

Le TDAH était appelé initialement hypercinésie ou dysfonction minimale du cerveau. Il est décrit comme un syndrome chronique neurologique caractérisé par un ou plusieurs types de comportements : hyperactivité, distractibilité et impulsivité. L'hyperactivité se caractérise par un sentiment d'agitation et une activité inappropriée (courir, bouger) lorsqu'il faudrait rester calme. La distractibilité se définit par une distraction exacerbée par des signes et bruits extérieurs et une mauvaise capacité à terminer des tâches simples. L'impulsivité se caractérise par un discours social inapproprié (e.g. dire quelque chose avant d'avoir réfléchi). Contrairement à beaucoup de comportements causés par des problèmes émotionnels ou de l'anxiété, le TDAH ne varie pas en fonction de fluctuations émotionnelles. Alors que les trois comportements typiques se produisent de temps à autres chez pratiquement toutes les personnes, ils sont excessifs et omniprésents chez les TDAH, et créent des difficultés à l'école, au travail et dans la vie privée. Le TDAH est généralement diagnostiqué avant l'âge de 7 ans. Il est souvent accompagné d'un handicap d'apprentissage. Plus récemment, le TDAH de l'adulte a été décrit.

- **Traitement**

Alors que nous supposons fortement le rôle important d'une déficience en dopamine, nous ne connaissons pas la cause des symptômes. Comme il n'existe pas de test routinier du niveau de dopamine, le diagnostic est ce que l'on appelle un diagnostic par exclusion. Ceci étant, nous nous assurons que la personne ne présente pas d'autres conditions identifiables comme une dépression, un handicap d'apprentissage ou un problème physique pouvant causer les symptômes. Si tel n'est pas le cas et que nous avons un certain nombre de symptômes d'une liste prédéfinie, nous les classons TDA/TDAH et leur donnons un médicament qui tend à les rendre plus gérables. Les traitements actuellement acceptés sont les psychostimulants. Ils ne guérissent pas mais dans beaucoup de cas rendent les patients plus gérables.

Le traitement conventionnel du TDA inclut généralement une thérapie comportementale et une assistance émotionnelle, combinées avec des médicaments sympathomimétiques comme le Methylphenidate Hydrochloride (Ritalin), dextroamphétamine (Dexetrine), Atomoxetine (Strattera), mélange d'amphétamines (Adderal) ou Methylphenidate à effet prolongé (e.g. Metadate LD, Concerta, Ritalin LA). Dans de nombreux cas, ils rendent le patient plus gérable, mais présentent aussi beaucoup d'effets secondaires inacceptables.

La première maxime de Médecine est : « premièrement, ne pas faire de mal ». Un autre fondement principal est que le prescripteur doit faire la balance entre les effets secondaires et les bénéfiques du traitement. Avec le TDA, l'usage de Ritalin et d'autres stimulants a été systématiquement critiqué à cause de leur profil d'effets secondaires. Tous mes patients TDA ont été critiques, soit sur les effets secondaires de ces drogues, soit sur leur manque d'efficacité, soit sur les deux à la fois. Ils ont trouvé que le cannabis était à la fois plus efficace et présentait bien moins d'effets secondaires.

Francis L. Young, juge des lois administratives de la DEA (US Drug Enforcement Administration), déclara en 1988, après une audience de deux ans sur la reclassification du cannabis :

« Pratiquement tous les médicaments présentent des effets toxiques et potentiellement mortels. Mais la marijuana n'est pas une de ces substances. Il n'y a pas, dans la très large documentation médicale, de document relatant un décès induit par le cannabis ... Simplement, les chercheurs n'ont pas été capables

de donner suffisamment de marijuana à des animaux pour provoquer leur mort ... En termes pratiques, la marijuana ne peut pas induire de réponse létale qui serait la réponse à une toxicité du médicament ... En termes strictement médicaux, la marijuana est de loin beaucoup plus sûre que beaucoup d'aliments communément consommés ... La marijuana, sous sa forme naturelle, est l'une des substances thérapeutiques actives les plus sûres connues de l'homme. »

Lorsqu'un médicament vous donne un symptôme que vous ne souhaitez pas, nous appelons ce symptôme un effet secondaire. Lorsqu'on parle du traitement du TDAH, pour beaucoup, les cannabinoïdes présentent beaucoup moins d'effets secondaires que les stimulants qui sont utilisés fréquemment pour traiter le TDAH et d'autres conditions. Les stimulants les plus communs sont le Methylphenidate (Ritalin, Concerta, Matadate-ER) et les amphétamines (Dexedrine, Dexedrine Spansules, Adderall). Certains individus qui prennent des stimulants constatent des problèmes légers, d'autres des effets secondaires déplaisants et significatifs. Certains sont simplement capables de tolérer les stimulants. Beaucoup d'autres arrêtent simplement leur traitement aux stimulants prescrits au lieu de travailler avec leur médecin pour trouver un moyen de réduire les effets secondaires. Les cannabinoïdes offrent une autre option viable.

Une étude présentée en 2000 dans une revue de clinicien, intitulée « Traiter le TDAH pourrait prévenir les abus de substances », relate que :

« ...les personnes TDAH non traitées présentent un facteur de risque d'être confrontées à un trouble l'abus de substances (TAS) à l'adolescence, alors que les personnes traitées peuvent réduire ce risque. Les auteurs rappellent aussi que des études précédentes avaient montré une association entre TDAH et TAS chez les adultes n'ayant jamais été diagnostiqué et traité dans l'enfance. Un examen plus approfondi est nécessaire pour évaluer le facteur de risque (...). Cependant, ces découvertes devraient réduire l'appréhension de traiter des enfants atteints de TDAH promus à des problèmes futurs. Cela pourrait prévenir des complications académiques, psychiatriques et interpersonnelles chez les adolescents TDAH et plus tard chez les adultes ».

- **Etudes sur le Cannabis**

Dans certains cas où la Ritalin est inefficace ou inacceptable, le cannabis s'est avéré utile. La plupart des témoignages sur l'usage de cannabis est anecdotique, mais cela est en train de changer. Le 11/19/2000, Daniel Q. Haney (Associated Press) écrit :

« Peut être que la fumée va se dissiper autour du débat sur le cannabis médical. Peu d'idées, il semble, sont aussi fermement défendues par le public et tant remises en cause par la profession médicale que le pouvoir de guérison du cannabis. Mais finalement, les chercheurs tâtonnent dans ce domaine, espérant prouver, une fois pour toute, que le cannabis est réellement un bon médicament.

Pour les croyants, les discussions sur les bénéfices du cannabis sont déjà dépassées : le cannabis réduit la douleur, stabilise l'estomac, améliore la prise de poids et calme les spasmes musculaires. Et ce n'est seulement que le début. Ils parlent de soulagement pour la sclérose en plaque, le glaucome, les démangeaisons, les insomnies, l'arthrite, la dépression, l'accouchement, le trouble déficitaire de l'attention (TDA) et les inflammations des oreilles.

Le cannabis est un médicament puissant dont nous avons besoin, disent-ils, tragiquement exclu par une phobie déplacée à propos de l'addiction aux drogues. »

Il rappelle que, bien que certains ne soient pas impressionnés par les rapports (...), les questions de savoir si l'efficacité médicale du cannabis est prouvée seront étudiées. Des mots de Haney :

« Le cannabis a beaucoup d'effets sur le corps, incluant certains qui ne sont pas désirés. Mais est-ce qu'il soulage des souffrances humaines ? demandent-ils. Et bien si tel est le cas, est-il mieux que les médicaments déjà disponibles en pharmacies ?

Pour la première fois en deux décennies, le cannabis comme médicament a été mis en test. Les scientifiques disent qu'ils essayeront d'amener le cannabis au même standard que n'importe quel autre médicament, afin de statuer sur les bénéfices réels.

Une manière d'attaquer la mauvaise image d'un médicament (...) est de l'appeler avec un autre nom. Quand l'Université de Californie de San Diego démarra le premier institut du pays à étudier l'usage médical de la marijuana, ils l'appelèrent Centre pour la Recherche sur le Cannabis Médical. Cannabis est le nom botanique pour marijuana.

« Nous en avons parlé longuement » dit Dr Igor Grant, Psychiâtre qui mène le nouveau centre. « Marijuana est un nom très polarisant. Nous ne voulons pas que cet institut soit pris entre des partisans et des antagonistes. Au bout du compte, si le cannabis devient un médicament, il sera très certainement connu sous un autre nom, mais pas marijuana. »

Le centre semble vivre mieux que ses espérances. Il a été autorisé à donner 9 Millions de dollars aux chercheurs californiens sur trois ans (2000-2003). Cela a été assez de financement pour pouvoir écrire 18 études approuvées par la NIDA/FDA (*Food and Drug Administration*). Au moins une ou deux ont rapport avec le TDAH et le cannabis.

### **Implications de la Recherche**

Voici ce qu'il faut comprendre de l'implication des cannabinoïdes sur le cerveau.

- Récepteurs Cannabinoïdes

Il y a deux types de récepteurs cannabinoïdes dans le corps humain – CB1 situés dans le cerveau, et CB2 situés à la périphérie.

- pour les CB1, il y a deux ligands naturels dans le corps humain : anandamide (arachidonyl ethanolamide) et 2-AG (2 arachinodyl glycéride).
- pour le CB2, le ligand naturel est palmitylethanolamide.

- Cannabis / Tétrahydrocannabinol (THC)

Il y a plus de 400 substances chimiques différentes dans le cannabis, environ 60 d'entre elles sont connues sous le nom de cannabinoïdes. Ces substances ne se trouvent nulle part ailleurs dans la nature. Le cannabinoïde le plus important du cannabis est le delta-9-

Tétrahydrocannabinol (THC). Le THC est la principale substance psycho active (altération de l'esprit) du cannabis. Les cannabinoïdes de cette plante peuvent stimuler le système endocannabinoïque du corps humain.

- **Système Endocannabinoïque (ECS)**

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont localisés en grande quantité dans le système nerveux central. En 2000, un rapport de travaux de Martin, Ledent, et. al. (*fév 2002 – Psycho Pharmacology Issue*) a conclu que les cannabinoïdes endogènes, au travers de l'activation des récepteurs CB1, sont impliqués dans le contrôle du comportement émotionnel et participent au processus physiologique d'apprentissage et de mémorisation.

Les plus grandes concentrations de récepteurs CB1 / THC dans le cerveau se trouvent dans l'hippocampe (zone de formation de la mémoire), le cervelet (zone de coordination des mouvements et équilibre), le striatum, l'amygdale (gestion des émotions), le cortex cérébral (centre du raisonnement) et la ganglia basale. Une classe importante de neurones exprime un nombre élevé de récepteurs CB1 : les inter-neurones GABA ergiques de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex cérébral. Ils agiraient comme des médiateurs synaptiques rétrogrades dans le phénomène de dépolarisation induite. Ainsi ils auraient comme action l'inhibition ou l'excitation dans l'hippocampe et le cervelet. En d'autres termes, ils pourraient moduler en diminuant les entrées sensorielles. La transmission par le système endocannabinoïque représente un mécanisme grâce auquel les neurones peuvent communiquer en sens inverse des synapses pour moduler leurs entrées. Les récepteurs cannabinoïdes sont localisés aux mêmes endroits que les récepteurs dopamine, suggérant que les cannabinoïdes influencent le processus dopaminergique.

Une substance active du cannabis est le delta-9-Tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Il se lie aux récepteurs CB1 (G-protein-coupled receptors) qui sont présents sur les membranes pré-synaptiques de plusieurs parties du cerveau.

- **Cannabinoïdes**

Il est possible, au moins en partie, que les effets du cannabis soient dus aux cannabinoïdes majoritairement non psycho-actifs du cannabis. Il a été découvert récemment que les cannabinoïdes, en dehors du THC, ont un effet sur l'inhibition de la reprise d'anandamide.

- **Cortex Préfrontal et Diencephale**

Le cortex préfrontal (PFC) est essentiel pour le contrôle de l'attention, l'organisation et la planification. Des lésions du PFC chez l'humain peuvent induire de la distractibilité, de l'hyperactivité et de l'impulsivité (Stuss, Eskes & Foster, 1994). De nombreuses régions présentent de fortes concentrations de récepteurs CB1 / THC : striatum dorsal et ventral, thalamus, amygdale, substantia nigra, aire ventrale tegmentale (Alexander, DeLong & Strick, 1986). Les caractéristiques de dérèglements moteurs des TDAH, ainsi que les données en neuro-imagerie, suggèrent qu'un dysfonctionnement dans le striatum ou sa régulation corticale est impliqué dans la pathophysiologie du TDAH. Ce dysfonctionnement pourrait être associé à des niveaux de dopamine plus faibles que la normale.

- **Dopamine**

Elle est la « neuro-anatomie ». Le courant qui permet la transmission des impulsions neurales au travers du cerveau sont les neurotransmetteurs. Ceux-ci traversent les synapses et stimulent les récepteurs du neurone suivant, causant la transmission des influx nerveux. Parmi les

neurotransmetteurs on compte : la norépinephrine, sérotonine, acétylcholine, dopamine et anandamide (cannabinoïdes présent naturellement).

Catécholamines, norépinephrine, épinephrine (adrénaline) contrôlent les systèmes appelés adrénérgiques. Certains de ces neurones irradient à partir du système limbique et déchargent des neurotransmetteurs, de manière diffuse (non localisée au niveau des synapses), dans le cortex frontal, notamment dans de larges zones des tissus du cerveau. Ainsi ils agissent sur la « vigilance globale » (rester éveillé), l'humeur, la réponse « attaque ou fuite », ... Le chocolat, le café, la nicotine, le THC et le stress augmentent tous la Dopamine. La thiorazine et haldol bloquent l'action de la dopamine (moins d'apprentissage, moins de mémoire, moins de motivation).

Il se pourrait que les patients TDAH produisent moins de dopamine que les autres personnes. Une étude préliminaire avait montré que les adultes TDA / TDAH ont 70% de transporteurs dopamine en plus dans leur cerveau que les personnes normales. Ces transporteurs attachent la dopamine et laissent ainsi moins de dopamine libre disponible pour la stimulation des neurones.

- Faible Niveau de Dopamine

En 2000, Grace proposa un modèle de dysfonctionnement dopaminergique chez le TDAH au niveau cellulaire pour expliquer les symptômes. Il suggère que, possiblement à cause d'une stimulation réduite de la part du cortex préfrontal, les enfants atteints de TDAH présentent une faible tonicité de l'activité dopaminergique. Une faible tonicité de la stimulation des autorécepteurs inhibiteurs produit une forte activité phasique dans le noyau acumens, et possiblement d'autres régions sub-corticales, qui peuvent conduire à un dérèglement du contrôle moteur et pulsionnel.

L'hypersensibilité des récepteurs dopamine (quel que soit son origine) peut aussi causer une augmentation du niveau de dopamine produit par le corps. Une réduction de dopamine dans le lobe frontal peut contribuer à de pauvres capacités de mémorisation.

- Les Stimulants Peuvent Empêcher les Manques de Dopamine

La dopamine contribue aussi à la sensation de bien-être et régule les sensations de douleurs dans le corps. Il y a des preuves évidentes que les catécholamines dopamine et norépinephrines sont importantes dans la pathophysiologie du TDAH et dans le mécanisme d'action thérapeutique des médicaments stimulants. Par leurs effets connus sur le blocage de reprise et la facilitation d'émission de catécholamines, il est admis traditionnellement que les stimulants compensent la déficience en catécholamine du TDAH.

En bloquant la reprise de dopamine, les stimulants augmentent les niveaux de dopamine dans les espaces extracellulaires, augmentant ainsi la stimulation des autorécepteurs pré synaptiques de régulation d'impulsions, réduisant ainsi la libération de dopamine phasique.

L'hyperactivité et le faible contrôle moteur chez le TDAH peuvent résulter d'une suractivité dopaminergique du système limbique (possiblement le striatum et/ou le noyau acumen). Les stimulants pourraient réduire l'hyperactivité en réduisant l'activation du striatum au travers d'un mécanisme impliquant la stimulation des autorécepteurs inhibiteurs pré-synaptiques.

- Les Cannabinoïdes Régulent le Trafic Neural

Il y a essentiellement deux types de cellules dans le cerveau, d'après le neurologue Dan Madison de l'Université de Stanford. Il y a d'une part les cellules principales qui, comme des « super-autoroutes », composent le système de transfert d'informations à grande échelle. D'autre part il y a les « inter neurones » qui sont comme des feux de signalisation le long de l'autoroute.

« Les cannabinoïdes sont un moyen pour les cellules principales de réguler les feux de signalisation » déclara Dr Madison. Après deux ans d'études en laboratoire et des impasses frustrantes, Wilson et Nicoll trouvèrent que le rôle des endocannabinoïdes du cerveau est d'assurer le fonctionnement du système de feedback. Des chercheurs de Harvard, indépendamment, trouvèrent un rôle similaire des cannabinoïdes endogènes sur une autre partie du cerveau, le cervelet, qui facilite le contrôle des fonctions motrices.

« C'est un moyen pour la cellule nerveuse d'ajuster l'amplification et l'intensité des informations qui lui arrivent » dit Nicoll. « Cela augmente l'amplificateur de telle sorte que plus d'entrées peuvent passer au travers ».

Ces ajustements semblent jouer un rôle important dans l'étrange capacité du cerveau de synchroniser les impulsions éparses des cellules nerveuses dans le cerveau, reliant ainsi le comportement avec l'humeur et la mémoire avec la vision et l'écoute. Des milliers de signaux deviennent ainsi modelés en de vastes oscillations, aidant le cerveau à lier entre eux des aspects de perception avec des états d'esprit cohérents – l'impression d'être amoureux, par exemple, lorsque nous regardons quelqu'un.

- Système de Messagerie Rétrograde

Les expériences des dernières années ont montré que, dans n'importe quel circuit neural où les endocannabinoïdes sont présents, ceux-ci peuvent participer à un système de messagerie rétrograde dont le but est l'inhibition pré-synaptique. Les endocannabinoïdes sont les messagers de ce système et les récepteurs CB1 sont les récepteurs qui initient l'inhibition. Ceci est particulièrement important pour la transmission entre les neurones de l'hippocampe. Dans cette partie du cerveau, les connections neurales se renforcent, s'affaiblissent, réorganisant ainsi le circuit neural qu'on pense corrélé à la mémoire et à l'apprentissage.

Le cannabis semble traiter le TDA / TDAH en augmentant la disponibilité de dopamine. Il présente le même effet, avec un mécanisme d'action différent, que les stimulants comme la Ritalin (methylphenidate) et Dexetrine amphétamine. Ceux-ci agissent en se liant à la dopamine et en interférant avec le métabolisme de dégradation de la dopamine. Le THC du cannabis, un agoniste de l'anandamide, a pour sa part la capacité de stimuler les récepteurs anandamide CB1.

Les chercheurs qui travaillent sur la réponse favorable du Syndrome de Tourette (TS) au  $\Delta^9$ -THC disent que : « les structures neuro-anatomiques probablement impliquées dans la pathologie TS sont lourdement associées avec le système des récepteurs CB1 ». Considérant une implication du système dopaminergique dans la pathophysiologie du TS, il peut être supposé que des tics pourraient être améliorés par une interaction entre les mécanismes des cannabinoïdes et la dopamine. Je crois que cela est vrai également pour le TDAH.



- Recherche

Que dit la recherche à propos des cannabinoïdes pour traiter le TDA et l'hyperactivité. Une étude sur des modèles animaux, publiée en Mai 2000 (revue *Journal of Neuroscience*), rapporte que des composés synthétiques, développés pour bloquer le chemin de l'anandamide (un cannabinoïde du corps humain) et sa dégradation, peuvent corriger certaines formes d'hyperactivité comme le TDA.

Le chercheur Dr Daniel Piomelli de l'UCI suggère également un mécanisme d'action possible du cannabis pour traiter le TDA. Dr Piomelli, professeur en pharmacologie, mène une équipe qui a trouvé qu'une substance, appelée AM404, était capable d'inverser l'inactivation normale d'une substance naturelle présente dans le cerveau, l'anandamide, molécule qui s'oppose à l'action de la dopamine. D'après l'article Reuters, l'étude de Piomelli montre que : une substance qui permet d'augmenter le niveau d'endocannabinoïdes dans le cerveau pourrait assurer de nouveaux traitements pour les traitements mentaux comme la Schizophrénie, la maladie de Parkinson et le TDAH. Cela signifie que la stimulation des récepteurs anandamide CB1 pourrait effectivement permettre de traiter le TDA.

Dr Piomelli et ses collègues trouvèrent que l'AM404 cible les nerfs qui ne produisent que rarement des hauts niveaux de dopamine et cause des mouvements exagérés aux autres problèmes chez des rats. Au lieu d'encourager la production directe de dopamine-anandamide, l'AM404 réduit la désintégration de l'anandamide existante. Plus d'anandamide est alors disponible pour se lier aux récepteurs et réduire la stimulation des nerfs par la dopamine.

Je crois qu'il y a deux choses à considérer. La première est que la libération d'anandamide ralentit le niveau de neurotransmission. C'est l'une des découvertes principales de Piomelli. L'autre idée serait que la stimulation des récepteurs anandamide active les cellules de Renshaw. Ces cellules sont présentes dans le diencephale et leurs neurones vont profondément dans le cerveau. Leur fonction est de neutraliser (éteindre) certaines des cellules qui provoquent les entrées sensorielles. Dans une étude, en inversant l'inactivation de l'anandamide, l'AM404 est capable de réduire des mouvements exagérés et des désordres causés par trop d'activité dopamine dans les cellules nerveuses.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, les patients n'ont pas assez de dopamine, alors que les personnes TDAH, schizophrène ou TS en ont trop. « L'espoir est que l'AM404 ouvre des perspectives pour de nouvelles classes de médicaments, qui accélèrent ou bloquent la dopamine, sans les effets secondaires liés aux traitements actuels » déclara Piomelli dans une interview à *Reuters Health*. « Nos résultats sont intéressants » dit-il, « car ils montrent qu'il est possible de moduler la dopamine sans agir directement sur le système dopaminergique ». Au lieu d'encourager directement la production de dopamine-anandamide, l'AM404 s'est avéré décourager la désintégration de l'anandamide existante. Ainsi, plus d'anandamide est disponible pour se lier aux récepteurs des cellules nerveuses, et réduire la stimulation de celles-ci par la dopamine.

Piomelli et ses collègues ont montré pour la première fois sur des rats que l'anandamide s'oppose naturellement à l'effet de la dopamine. Habituellement l'anandamide est inactive sur le cerveau. L'équipe de recherche californienne a montré dans ses dernières expériences sur des rats que l'AM404 arrête le phénomène de dégradation de l'anandamide, ce qui lui permet de supprimer la dopamine.

Bien que le rôle de la dopamine dans les désordres mentaux ne soit pas complètement compris, un taux de dopamine élevé est un élément commun dans les désordres comme le TDAH, la schizophrénie et le Syndrome de Tourette, a expliqué Piomelli. Ces désordres sont tous marqués par des intrusions « hyperactives » dans la fonction normale du cerveau. Par exemple, les personnes atteintes du Syndrome de Tourette présentent des tics physiques, alors que les schizophrènes souffrent d'hallucinations.

Une citation d'UCI 1<sup>er</sup> mai 2000 :

« Si les recherches futures se trouvent concluantes, cette substance pourrait être utilisée pour le traitement de la schizophrénie, du syndrome de Tourette, de la maladie de Parkinson, de l'autisme et du TDAH. Tous ces désordres sont actuellement traité avec des médicaments qui ciblent le système dopaminergique du cerveau ». Les recherches de Piomelli montrent « qu'il est possible de moduler la dopamine sans agir sur le système dopaminergique ». Piomelli rappelle que les traitements existants présentent des effets secondaires comme la léthargie et des problèmes d'activité sexuelle. Le potentiel des médicaments favorisant l'anandamide sur ces troubles est anecdotique. Néanmoins, le cannabis est utilisé par beaucoup de schizophrènes qui rapportent l'amélioration de leurs symptômes, note Piomelli (...).

Piomelli est cité par *USA Today* : « La marijuana a beaucoup de potentiels pharmaceutiques et pharmacologiques. Le potentiel devient maintenant de plus en plus clair ». Plusieurs décades de préjugés ont été soulevées. Cela se reflète dans les financements considérables que le gouvernement fédéral donne à la recherche sur le cannabis.

La marijuana, de l'avis de Piomelli, est bien moins sélective que l'anandamide pour activer les cellules du cerveau. A cause de l'effet hyper-stimulant du cannabis fumé, il dit que les cellules deviennent éventuellement insensibles à tout bénéfice d'un médicament amené initialement.

« Je serais très surpris si il n'y avait pas, dans les dix ans à venir, un nouveau traitement important développé à partir de la meilleure connaissance du système cannabinoïque de notre corps » dit Piomelli.

Alors que Piomelli lui-même escompte l'usage des cannabinoïdes pour ces troubles, la recherche dispose clairement d'un potentiel de mécanismes d'action. Dans un article, l'écrivain Andreas Von Bubroff d'UCI déclare que : « l'anandamide est similaire au composé actif de la marijuana, le THC. Il appartient à une classe de neurotransmetteurs appelés cannabinoïdes endogènes car ils sont produits naturellement par certaines cellules nerveuses du cerveau ». Il est connu que le cannabis est neuro-protecteur et a montré en pratique des soulagements pour certaines épilepsies, le syndrome de Tourette et certains souffrants TDA. J'ai moi-même eu plusieurs patients qui ont bénéficié du cannabis pour leur TDA, et avec bien moins d'effets secondaires que la Ritalin.

Finalement, il y a un article de 6 pages par Kurt E. Patterson relatif au cannabis et au TDA. Dans cet article, il écrit : « il y a des preuves évidentes disponibles que le cannabis médical est une médication efficace pour certain type de TDA. Malheureusement, le TDA regroupe tellement de conditions différentes que le nombre limité de recherches laisse beaucoup de mécanismes thérapeutiques efficaces sous-investigués. Considérant la difficulté réglementaire d'effectuer de la recherche sur les effets médicaux du cannabis, il n'est pas surprenant de constater que les informations médicales relatives au TDA et au cannabis médical soit anecdotiques ».

- Expériences

Que veut dire 215 – sans être un avocat, il est difficile de départager d’une part le discours dit « sérieux » et de l’autre une Proposition 215 qui donne une telle liste de pathologies (incluant nausées, glaucome, migraine, douleurs et tout autre condition qu’un médecin trouverait un usage utile). Dans les débats contre la Prop. 215, l’argumentation est faite pour une interprétation élargie des accords et des recommandations de cette proposition, par des autorités aussi reconnues que l’Association Californienne de l’Administration des Drogues, l’Association des Shérifs californiens et l’Association californienne de la Police Narcotique. Ils argumentent que si la Prop. 215 passe, le cannabis pourra être recommandé pour tout. Une lecture élargie de la proposition est défendue (...). Elle protège le premier droit d’un médecin qui est d’avoir le droit de communiquer, avec son patient, sur n’importe quel médicament prescrit, herbes, vitamines, ou sur toute autre médecine alternative ou complémentaire, qui pourrait être bénéfique.

Dans cette mesure, en ayant une interprétation raisonnable de la proposition 215, il apparaît que le TDA est concerné. NORML<sup>1</sup> semble avoir une interprétation plutôt étroite, alors que le CMA<sup>2</sup> et la DA<sup>3</sup> auraient une interprétation plus large.

Le TDA a été décrit comme une condition assez sérieuse pour que des centaines de milliers d’écoliers soient traités avec un médicament si peu bénin comme le Ritalin. Le TDAH est prouvé perturbant sur la vie des personnes, leur estime soi, leur capacité à réussir dans la vie, et leur capacité à réussir à l’école. Il y a beaucoup de site web sur le TDA/TDAH qui revendiquent que c’est un trouble sérieux.

En Californie, plusieurs médecins, qui font régulièrement des recommandations selon la Prop. 215 (Dr Frank Luceria, Dr Tom O’Connell, Dr Tod Mikuriya), ont indiqué avoir fait beaucoup de recommandations concernant l’usage médical du cannabis pour traiter le TDA. Dr Lester Grinspoon, Professeur Psychiatre Emérite de l’Ecole de Médecine de Harvard, auteur de *Marijuana, la médecine défendue*, tient à jour un site internet qui regroupe une liste de rapports anecdotiques sur les bénéfices médicaux du cannabis. Sur un échantillon de 25 cas, 3, soit 12%, décrivent des bénéfices du cannabis pour le traitement du TDA.

Récemment, le 5 Mars 2002, un programme télévisé annonça l’efficacité d’une recommandation médicale pour le traitement du TDA chez un enfant de 8 ans. Une cour Californienne statua que le traitement était approprié pour l’enfant.

Il apparaît qu’il y a une quantité écrasante de preuves, non seulement sur les bénéfices de traiter le TDA avec des cannabinoïdes, mais aussi sur l’aspect sérieux de ce trouble. De plus, il est clair que la FDA (Food and Drug Administration), en la personne du Juge des Lois Administratives, a officiellement accepté que le cannabis est plus sûr que le Ritalin.

Dans le but de discuter de cela, ici est présentée une brève et superficielle revue du fonctionnement du cerveau.

---

1 The National Organization for the Reform of Marijuana Laws

2 California Medical Association

3 Drug Administration

- **Annexes (non traduites)**

## BRAIN

A) 4 big regions:

A) Cerebrum: the largest part of the brain, it contains deep grooves (called sulci) to increase surface area

A) Cortex: 3 functional categories: Sensory, Motor and Associative cortices.

B) The Cerebrum is. The Cerebrum controls learning, intelligence, judgment and voluntary activities.

C) It is divided into two halves:

1) The right half is thought to house artistic ability and controls the left side of the body.

2) The left half houses mathematical ability and controls the right side of the body.

C) The Cerebrum has four "lobes"

1) Occipital lobe:

a) Located behind the parietal lobe and temporal lobe.

b) Concerned with vision.

2) Frontal lobe:

a) Located in front of the central sulcus.

b) The frontal lobe is concerned with functions such as reasoning, planning, part of speech and movement (motor cortex), emotions, and problem-solving.

3) Temporal lobe:

a) Located below the lateral fissure.

b) Concerned with hearing and memory.

4) Parietal lobe:

a) Located behind the central sulcus.

b) Concerned with perceptions related to touch, pressure, temperature and pain.

E) Basal Nuclei have motor control/pattern generators

F) Limbic system for initial memory, emotion—

1) On top of the brainstem and buried underneath the cerebral cortex, there is a set of more evolutionary primitive brain structures called the limbic system.

2) The limbic system components are involved in many of our emotions and motivations, especially those related to survival such as fear, anger and emotions relating to sexual behavior, and feelings of pleasure such as those experienced from eating and sex.

3) There are two important limbic system structures.

- a) The amygdala which is involved in emotion or feelings
- b) The hippocampus which is involved in memory.

2) Diencephalon:

- a) Thalamus (=sensory processing, relay) + pineal;
- b) Hypothalamus with pituitary gland=reflex integrators for many autonomic reflexes such as temperature, reproduction, appetite...

3) Cerebellum: pattern generators/procedural memory for coordination of motor cortex: learns repetitive skilled motions. The Cerebellum is the second largest part of the brain.

It coordinates muscles and maintains balance.

4) Brainstem -- Pons & Medulla Oblongata -- reflex integrators for autonomic cardiovascular and respiratory reflexes. The Medulla connects brain to the spinal cord and controls involuntary actions, (i.e., heart rate, breathing, B.P.)

#### B. Divisions of the Brain –

- 1) Prosencephalon - (forebrain) integrates sensory information
- 2) Mesencephalon - (midbrain) coordinates sensory information
- 3) Rhombencephalon - (hindbrain) reflex actions.