



HAL
open science

Le cannabis : de la drogue au médicament

Mathilde Caron

► **To cite this version:**

Mathilde Caron. Le cannabis : de la drogue au médicament. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01110588

HAL Id: dumas-01110588

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110588>

Submitted on 28 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

Thèse n°134

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Mathilde CARON

Née le 27 Juin 1990 à Avignon

Le 16 décembre 2014 à l'Université de Bordeaux

Titre de la thèse :

Le cannabis : de la drogue au médicament

Directeur de thèse :

Madame BAUDRIMONT Isabelle

Jury :

Monsieur TOUSSAINT Christian	<i>Maître de conférences</i>	Président
Madame BAUDRIMONT Isabelle	<i>Maître de conférences</i>	Juge
Mademoiselle MEDEVILLE Sophie	<i>Pharmacienne</i>	Juge

Remerciements

A Madame Baudrimont Isabelle,

Pour avoir accepté de m'encadrer dans cette dernière étape de mes études en tant que directrice de thèse, et ce malgré votre emploi du temps chargé !

Je tiens à vous témoigner ma plus vive reconnaissance et vous remercie d'être présente aujourd'hui.

A Monsieur Toussaint Christian,

De me faire l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Mademoiselle Medeville Sophie...

Pour votre participation à ce jury et pour m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie tout au long de mes études : depuis le stage d'initiation de première année jusqu'au stage de fin d'étude de sixième année ! Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre confiance et vos conseils qui m'ont permis de progresser sans cesse.

...Et à toute son équipe : Laurence, Chantal, Mathilde et Dominique

Grâce à votre sympathie et votre patience mes stages se sont déroulés dans d'excellentes conditions. Vous avez su partager avec moi vos nombreuses connaissances. Ainsi, vous avez été une précieuse aide dans l'apprentissage de mon métier. Un grand merci à vous toutes !

A la mémoire de mes grands parents,

qui auraient été si fiers de me voir devenir Docteur en Pharmacie.

A ma grand-mère, qui a suivi avec intérêt toutes mes années à l'Université.

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et sponsorisé ces six années d'études.

A ma sœur Estelle, pour toutes ces merveilleuses années de colocation.

A mon frère Clément,

pour ta précieuse aide en informatique durant ces mois de dur labeur.

A Adrien et Stéphane, pour notre belle amitié et votre extrême patience à mon égard.

A Charlotte, tu as rendu ces années de fac inoubliables.

A mon Top gang : Pauline, Laure, Lucie, Flora, Amélie, Marie, Clémence,

Vous m'êtes indispensables.

A Mimi & Josianne, pour toutes ces belles chevauchées sur vos fiers destriers :

de réelles bouffées d'oxygène pendant la rédaction de cette thèse !

A Mathieu, pour ton soutien et ton réconfort dans les moments difficiles.

Pour ce que nous avons vécu, et tout ce qu'il nous reste à vivre...

Introduction

A l'heure actuelle, une drogue se définit comme un « produit psycho actif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance ».

La Convention Unique sur les stupéfiants de 1961 puis la Convention Internationale de 1971 sur les psychotropes classe les drogues en quatre tableaux en fonction du potentiel d'abus et de la valeur thérapeutique. Le cannabis se retrouve dans le tableau IV c'est-à-dire dans la liste des « substances ayant un potentiel d'abus élevé et présentant un risque grave pour la santé publique ; et une faible valeur thérapeutique », au même titre par exemple que l'héroïne. Le cannabis est donc considéré comme une drogue très dangereuse dénuée de tout intérêt médical.

Pourtant quiconque se lance dans des recherches sur le cannabis sera frappé par l'abondance des ouvrages et des publications sur le sujet. Si leur nombre atteint à peine 400 dans les années 1900, il dépasse les 4000 depuis les années 2000. Ainsi, depuis le XIX^{ème} siècle, le nombre de publications consacrées au cannabis n'a cessé d'augmenter à travers le monde. Incontestablement le cannabis intéresse les scientifiques. Si certains tendent à montrer la dangerosité du cannabis et ses effets délétères sur la santé, d'autres mènent des études sur ses propriétés thérapeutiques.

Si aujourd'hui le terme de drogue a une connotation péjorative, cela n'a pas toujours été le cas. En 1752, dans le dictionnaire de Trévoux, une drogue est définie comme « un terme général de marchandise d'épicerie de toute sorte de nature, et surtout des pays éloignés, lesquelles servent à la médecine, aux teintures et aux artisans ». En pharmacie, une drogue est simplement un produit d'origine animale, chimique ou végétale, servant de matière première à la réalisation de médicaments. C'est à partir des années 1960, avec les premières législations internationales et l'émergence d'un phénomène massif de toxicomanie, qu'on assiste à un glissement de sens du mot *drogue*, qui devient synonyme de stupéfiant lui-même souvent réduit aux psychotropes illégaux.

Ainsi, si pour certains le cannabis n'est qu'une drogue, au sens péjoratif du terme, pour d'autre, c'est une drogue au sens premier, c'est-à-dire, une matière première potentielle pour la fabrication de médicaments. Dans cette thèse, nous détaillerons ces deux aspects. Mais

avant tout, dans une première partie, nous aborderons le cannabis d'un point de vue botanique, puis chimique, en revenant sur les différents éléments qui constituent le système endocannabinoïde. La deuxième partie sera consacrée au cannabis en temps que drogue : son usage récréatif, ses effets nocifs sur l'organisme et la santé, les législations à travers le monde. La dernière partie traitera du cannabis en tant que médicament : ses propriétés thérapeutiques, les médicaments sur le marché à l'heure actuelle, les recherches et les perspectives. Nous ferons également le point sur les différentes législations de par le monde en termes d'usage thérapeutique du cannabis.

Sommaire

I. GENERALITES	5
I.1 Eléments de botanique	5
I.1.1 Classification	5
I.1.1.1 Une ou des espèces ?	6
I.1.1.2 Une centaine de variétés	8
I.1.2 Description.....	9
I.1.2.1 Les pieds mâles	10
I.1.2.2 Les pieds femelles	10
I.2 Répartition géographique	11
I.3 Cannabis sativa L. ou l’herbe aux milles noms	12
I.3.1 En France	12
I.3.2 En Inde.....	13
I.4 Composition chimique	14
I.4.1 Les cannabinoïdes.....	14
I.4.1.1 Le THC	15
I.4.1.2 Les autres cannabinoïdes.....	16
I.4.2 Autres constituants	17
I.5 Aspect pharmacologique : le système endocannabinoïde	18
I.5.1 Signalisation intracellulaire.....	18
I.5.2 Localisation des récepteurs	19
I.5.3 Les ligands.....	20
I.5.4 La pregnenolone	23
II. USAGE RECREATIF	25
II.1 Différentes formes d’utilisation	25
II.2 Epidémiologie	27
II.2.1 En France : le produit illicite le plus consommé	27
II.2.2 En Europe : la France en tête du classement.....	31
II.2.3 Dans le monde : la drogue la plus consommée	34
II.3 Quels sont les motivations des consommateurs ?	36
II.4 Les effets du cannabis	38
II.4.1 Effets à court terme de la consommation de cannabis : « l’ivresse cannabique ».....	38
II.4.2 Effets à long terme de la consommation de cannabis.....	41
II.4.2.1 Complications somatiques	42
II.4.2.2 Complications psychiatriques et troubles cognitifs	44
II.4.3 Cannabis et risque d’accidents de la route.....	46
II.4.4 Tolérance et dépendance	48

II.5	Législation	51
II.5.1	En Europe : un cadre législatif varié	51
II.5.2	Ce que dit la loi en France	54
II.5.3	Aux Etats Unis : la marijuana gagne du terrain.....	56
II.5.4	L'Uruguay légalise le cannabis.....	57
III.	USAGE THERAPEUTIQUE.....	58
III.1	Le cannabis dans l'histoire	58
III.1.1	Le cannabis dans l'Antiquité.....	58
III.1.1.1	En Chine	58
III.1.1.2	En Inde	59
III.1.1.3	En Occident	59
III.1.2	Le XIXème siècle : la grande époque du cannabis.....	60
III.1.3	Le XXème siècle : la peur du fléau.....	61
III.2	Médicaments sur le marché.....	63
III.2.1	Le Marinol® (dronabinol)	63
III.2.2	Le Césamet® (nabilone).....	64
III.2.3	Le Sativex®	65
III.2.4	Les formes naturelles	69
III.2.5	Les contre indications.....	71
III.3	Le cannabis médical : tour d'horizon des législations.....	72
III.3.1	Aux Etats Unis : une situation complexe	72
III.3.2	Au Canada : un règlement d'accès au cannabis médical strict	74
III.3.3	En Europe : des législations variées	75
III.4	Propriétés thérapeutiques du cannabis et perspectives thérapeutiques	76
III.4.1	Analgésique	77
III.4.2	Anti émétique.....	79
III.4.3	Oréxigène	80
III.4.4	Anti spasmodique.....	82
III.4.5	Effet antitumoral	82
III.4.5.1	Induction de l'apoptose	83
III.4.5.2	Induction de l'angiogénèse	83
III.4.6	Glaucome	85
III.4.7	Epilepsie	86
III.4.8	Effet anti inflammatoire	87
III.4.9	Maladie d'Alzheimer	89
III.4.10	Asthme	91
III.4.11	Diabète	92
III.4.12	Hépatite C.....	94
III.4.13	Schizophrénie	96
CONCLUSION		98
BIBLIOGRAPHIE		101

I. Généralités

I.1 Eléments de botanique

Le cannabis, appelé aussi chanvre, a pour nom latin *Cannabis sativa L.*

Le « cannabis » est le nom de la plante elle-même. « Sativa » signifie simplement « semée ». Ce terme est employé pour parler de la forme cultivée d'une plante. Le « L. » fait référence à Linné, botaniste suédois qui a été le premier, en 1753, à classer de façon scientifique cette plante.

Actuellement, dans la filière industrielle, le terme « chanvre » est plus volontiers employé que le mot cannabis, sans doute trop connoté.

La terminologie « chanvre indien » fait référence à la variété *indica*, riche en résine et pauvre en fibres *a contrario* des formes riches en fibres et pauvres en résine très utilisées autrefois pour faire les cordages des bateaux.

I.1.1 Classification (1)

La classification se décline comme suit :

- Embranchement : Phanérogames
- Sous embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Urticacées
- Famille : Cannabinacées
- Genre : Cannabis

Le cannabis a d'abord fait partie de la famille des Moracées (avec la figue et la mûre), puis des Urticacées (aux côtés de l'Ortie, *Urtica dioica*). Aujourd'hui il est classé dans la famille des Cannabacées ou Cannabinacées. C'est une famille de plantes dicotylédones qui comprend

deux genres : *Humulus* (plantes vivaces) et *Cannabis* (plantes annuelles), chacun d'eux n'ayant qu'un seul représentant : le Houblon pour le premier, le Chanvre pour le deuxième.

Ces deux genres ont une importance commerciale et industrielle. En effet, le chanvre fournit des fibres (par la tige) et de l'huile (par les graines appelées chénévis), le houblon est utilisé dans la fabrication de la bière.

1.1.1.1 Une ou des espèces ? (2,3)

La taxonomie du chanvre a fait l'objet de nombreux désaccords. Jusqu'en 1623, on considère qu'il n'existe qu'un seul chanvre : le chanvre dit textile. Puis le suisse Gaspard Bauhin différencie le chanvre dit « européen », sans résine, du chanvre « indien », riche en résine. Ce dernier est appelé « *Cannabis smilis exotica* ».

En, 1753, le suédois Carl von Linné affirme qu'il n'existe qu'une seule espèce de cannabis qu'il nomme « *Cannabis sativa L.* ». Mais, en 1785, le français Jean Baptiste Lamarck reprend l'idée de Bauhin et distingue le cannabis riche en résine « *Cannabis indica* » du *Cannabis sativa* de Linné. Puis en 1924, le russe Janichevsk ajoute une espèce qu'il nomme *Cannabis ruderalis*.

On a ainsi longtemps cru qu'il existait plusieurs espèces de chanvre mais il est aujourd'hui admis que le *Cannabis sativa L.* est l'espèce unique du genre *Cannabis*. Les autres espèces décrites par le passé sont dorénavant considérées comme des sous espèces ou des variétés.

En effet, par le passé, on distinguait au moins trois espèces : le *Cannabis sativa*, le *Cannabis indica*, classifié en 1785, et le *Cannabis ruderalis*, classifié en 1924. Cette différenciation était essentiellement basée sur des différences morphologiques. Mais il semblerait que ces différences ne soient pas suffisamment significatives et stables pour que ces formes soient considérées comme des espèces véritables, au sens botanique du terme.

Le *Cannabis indica* est considéré comme étant originaire d'Afghanistan. Lamarck, le premier botaniste européen à classier cette plante, reçu des échantillons provenant d'Inde, c'est pourquoi il baptisa la plante *Cannabis indica*.

Le nom « ruderalis » vient de rudéral, un terme qui désigne des espèces de plantes sauvages qui sont les premières à coloniser des sols. Il est aussi appelé « chanvre sauvage ». Le *Cannabis ruderalis* est originaire de Russie, d'Europe centrale et d'Asie centrale, il est donc adapté aux milieux rudes.

Le *Cannabis sativa*, qui serait l'espèce la plus courante dans le monde, est une plante de grande taille (elle peut atteindre jusqu'à 4 mètres de hauteur). Tandis que le *Cannabis indica* a plutôt un aspect buissonnant et compact et ne dépassera jamais 2 mètres de hauteur. Le *Cannabis ruderalis* quant à lui est considéré comme le plus petit des cannabis : il fait au maximum 80 centimètres de hauteur.

Les feuilles du *sativa* possèdent des lames longues et étroites *a contrario* des autres espèces où elles sont courtes et larges, et d'un vert plus foncé. Son feuillage est plus clairsemé que chez les autres espèces. Ceci s'explique par ses origines tropicales : en effet un feuillage clairsemé permettra une bonne circulation de l'air autour et entre les plantes, ce qui permet de réduire le risque de moisissures.

Les fleurs du *sativa* sont plus longues et plus duveteuses que chez les autres espèces. Elles commencent à pousser au niveau des nodosités et s'étendent tout le long de la tige et des ramifications, ce qui n'est pas le cas chez les autres espèces, où les fleurs sont regroupées au niveau des nodosités.

Le *ruderalis* a un cycle de croissance plus rapide que les autres espèces et possède une propriété particulière dite d'autofloraison c'est-à-dire que sa floraison ne dépend pas de son environnement ni des changements climatiques mais des modifications de la plante elle-même : il commence à fleurir lorsqu'il est parvenu à un certain stade de maturité.

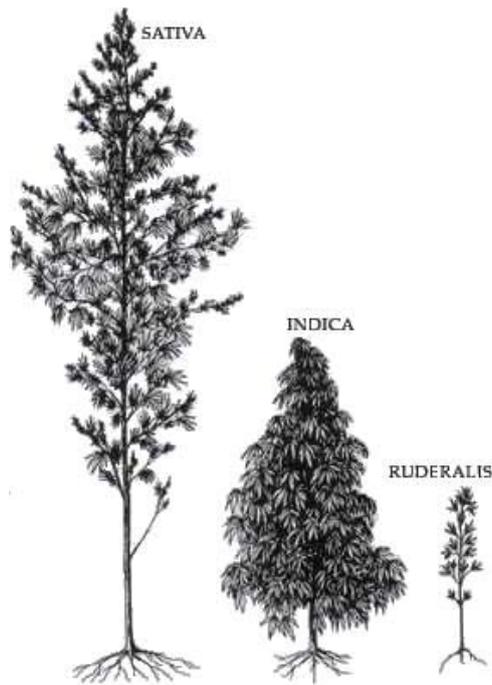


Figure 1 : les différentes espèces de cannabis décrites par le passé (4)

1.1.1.2 Une centaine de variétés (4)

Le cannabis est d'une formidable flexibilité : il a su s'adapter aux modifications environnementales. C'est une espèce douée d'une grande plasticité génétique et qui a donné naissance, au cours des temps à de très nombreuses variétés. Alors que le climat, les maladies, et les parasites changent, la variété évolue et choisit de nouvelles défenses, transmises génétiquement à chaque génération de graines. La plante a évolué pour pouvoir survivre à de nouveaux climats.

Ainsi plus de cent variétés sont décrites, selon leur taille, leur rapidité de croissance et leur composition chimique. Cependant ce nombre cesse de croître car de nombreux croisements sont effectués (on parle d'hybride) par les producteurs et vendeurs de graines.

On distinguera donc des variétés naturelles (= régulières) et des variétés améliorées. Il est facile de trouver sur Internet des sites proposant la vente de graines de variétés dites « améliorées » : des graines de cannabis féminisées, des graines de cannabis auto fleurissantes, des graines donnant un arôme de fraise à la plante (« Krystalica »)...etc.

On retrouve des noms originaux tels que : « Super Silver Haze » ou la « Super Skunk », ou encore la « White Widow ».

Pour anecdote, le célèbre fusil Avtomat Kalachnikov fabriqué en 1947 par les soviétiques a donné son nom à une variété d'herbe : l'AK 47. Cet hybride (65% *indica* et 35% *sativa*) à forte teneur en THC est une variété brevetée assez populaire auprès des consommateurs. L'idée de son nom serait liée à la puissance de son effet...(2)

Chaque année a lieu à Amsterdam la *Cannabis Cup* : ce festival organisé par le magazine américain *High Times* décerne des récompenses aux meilleures variétés de cannabis. Le public est invité à juger les différentes variétés de cannabis néerlandais mais aussi d'importation, ainsi que des produits dérivés ou encore le plus joli stand d'exposition. (5)

I.1.2 Description (1)(4)



Figure 2 : Planche botanique du chanvre (3)

C'est une plante herbacée annuelle (= qui ne vit qu'une saison) à odeur forte, dioïque (on distingue des pieds mâles et des pieds femelles).

La tige est droite, dressée et plus ou moins ramifiée.

Les feuilles sont opposées et palmées avec des folioles longues et étroites. Les feuilles sont profondément dentées dès la base.

La racine est pivotante, ligneuse et blanche.

Le fruit est un akène brun-grisâtre et lisse qui contient une seule graine appelé chénévis. Ces graines constituent une nourriture appréciée des oiseaux.

1.1.2.1 Les pieds mâles

Les tiges mâles sont plus petites et plus grêles que les tiges femelles avec des inflorescences terminales en grappes, sans feuilles. Globalement le pied mâle aura un aspect plus élancé que les plants femelles. Les fleurs possèdent 5 sépales et 5 étamines. Les plants mâles fleurissent en présentant des « clochettes » regroupées, qui pendent, et qui en s'ouvrant, libère le pollen qui sera disséminé par le vent.

1.1.2.2 Les pieds femelles

Ils ont un aspect plus feuillu que les pieds mâles. Les inflorescences sont ici groupées en épis avec des feuilles. Les fleurs possèdent un sépale et deux longs stigmates qui permettent de recueillir le pollen libéré par les pieds mâles. La pollinisation aboutit à la formation du fruit appelé akène.

Parvenus à maturité, les pieds femelles contiennent environ deux fois plus de résine que les pieds mâles.

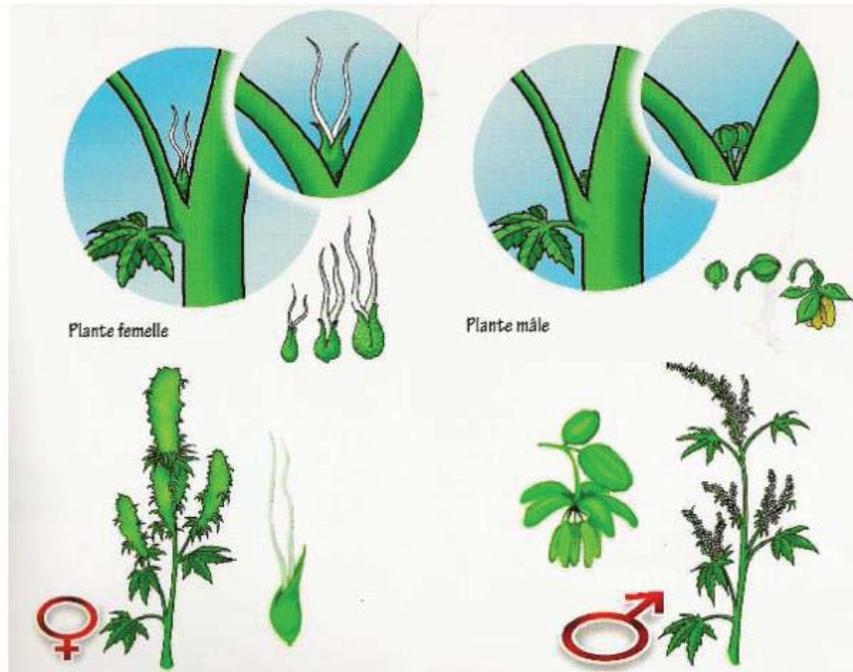


Figure 3 : Différences entre les plants de cannabis mâle et femelle (4)

I.2 Répartition géographique (2,3,6)

Le chanvre est originaire d'Asie centrale puis s'est répandu vers la Chine et l'Inde avant d'aboutir sur le bassin méditerranéen. Il faudra cependant attendre la campagne de Napoléon en Egypte (1798-1799) pour voir le cannabis apparaître dans les pays européens.

En fonction de sa localisation géographique, le cannabis est plus ou moins riche en fibres ou résine. La composition chimique de la plante varie donc en fonction des conditions climatiques et environnementales. On peut ainsi distinguer plusieurs chimio types.

C'est pourquoi lorsqu'au 19^{ème} siècle les Occidentaux ont redécouvert les variétés puissantes qui poussent sur le continent indien, ils ont cru trouver une nouvelle espèce, le *Cannabis indica*, différente du chanvre qui était alors cultivé en Europe pour ses fibres.

Avant Napoléon, l'Europe connaissait déjà le chanvre. Le livre de Rabelais, le Tiers Livre, paru en 1546 mais immédiatement condamné, le prouve. Il consacrait un chapitre entier au chanvre, le « roi du royaume végétal » ou « Pantagruélion », en référence à son héros Pantagruel (ce livre est censuré en 1543).

Les peuples d'Afrique de l'Ouest découvrirent le cannabis grâce à leurs voisins arabes. Puis devenus esclaves, ils emportèrent le cannabis avec eux jusqu'en Amérique du Sud.

En 1492, Christophe Colomb emporte du chanvre en Amérique du Nord.

Au temps des colons, les Anglais s'installent en Inde. Ils tentent d'imposer leur whisky, persuadés de la nocivité du cannabis. Ils sont démentis par le Indian Hemp Drugs Commission Report publié en 1894. Cette étude en 7 volumes et plus de 7500 pages conclut à l'absence de nocivité du chanvre. Finalement le cannabis est introduit en Angleterre par les soldats et les médecins de retour de mission en Inde.

Les hommes ont donc eux-mêmes disséminé le cannabis sur toute la planète. Or cette plante ayant une remarquable capacité d'adaptation, elle a poussé partout où on l'a plantée... Il n'y a guère qu'au pôle Nord ou dans les régions tropicales très humides qu'elle a refusé de pousser...

I.3 *Cannabis sativa L.* ou l'herbe aux milles noms (2,3,7)

Il existe des centaines de termes différents pour désigner le cannabis de par le monde. Nous n'aborderons ici que les appellations utilisées en France (mais qui se retrouvent pour la plupart en Europe et qui ont été empruntées à l'arabe), ainsi qu'en Inde, pays intimement lié au chanvre de part la religion hindous.

I.3.1 En France

Pour parler des sommités fleuries séchées et hachées on utilise les termes :

- **Herbe**
- Beuh (herbe en verlan en enlevant le HER)
- Marijuana ou marihuana
- Marie-jeanne
- Kif
- Zamal (expression réunionnaise)
- Pot (Québec)

L'expression marijuana serait dérivée du portugais « mariguango » : « qui excite ». Mais une légende mexicaine donne une autre explication. Marijuana serait l'association de Juan, qui désigne un soldat de l'armée mexicaine et de Maria, une femme, donnant un peu de plaisir au soldat. Par extension, la marijuana serait l'herbe qui aide le soldat à supporter ses malheurs.

Une autre légende affirme que dans des temps anciens, les fumeurs de cannabis accompagnaient leurs rites de la présence d'un iguane. Quand celui-ci s'évanouissait ou mourait à cause de la fumée, c'est qu'on avait assez fumé. La mort de l'iguane : *morte iguana* aurait donné naissance au terme marijuana.

Le terme *kif* est d'origine arabe. Il permet de désigner la plante entière ou détaillée (vendue sous forme de paquets de branchettes qui une fois nettoyées donneront une préparation destinée à être fumée, mélangée à du tabac). Pour expliquer l'origine du mot, on raconte l'histoire suivante : « Un roi se promenait un jour avec son vizir et remarqua une plante à l'odeur prenante. L'ayant arrachée, il en fit griller les tiges et les feuilles et les mangea. Le roi se sentit envahit d'une douce torpeur et eut des rêves délicieux. Le vizir lui demanda s'il avait été satisfait par l'expérience et le roi répondit : « *kif hada bghit* » (c'est bien ce que je veux), et le nom de la plante était trouvé ! ».

En France, on peut également retrouver le terme « weed » qui signifie tout simplement « herbe » en anglais.

Pour parler de la résine séchée, on retrouve les termes :

- Hasch, **Haschisch**
- Shit
- Teuch (Shit en verlan)

Hachich est le nom arabe du chanvre indien. Il est utilisé au départ dans tout le bassin méditerranéen pour désigner la résine que l'on tire des sommités des plants femelles. On le retrouve sous plusieurs orthographes : haschich, haschisch, hachich...

I.3.2 En Inde

Sur le continent indien, on retrouve les termes :

- Bhang
- Ganjah ou ganja
- Charras ou charra

A l'origine, le *bhang* est un breuvage à base de cannabis utilisé lors de cérémonies religieuses hindoues et qui est censé éloigner le mal. Certains affirment que le Bengale tirerait son nom du *bhang*, de même qu'ensuite le Bangladesh.

Dans les années 1990, les jeunes indiens délaissent le *bhang* au profit de la *ganja* et du *charra*. La *ganja* est une préparation à base des sommités fleuries riche en résine existant sous différentes formes (rouleaux, poudre) et essentiellement destinée à être fumée. Cette appellation a été importée en Amérique du Sud et demeure courante depuis. Cependant là bas elle désigne plutôt les sommités fleuries desséchées et fumées telles quelles.

Le *charra* est une résine quasi pure, donc très concentrée en THC, utilisée de diverses manières : fumé, mélangé à des préparations culinaires...

I.4 Composition chimique (6)

Sous tous ces noms on ne parle bel et bien que d'une seule et même plante : *Cannabis sativa* L., assez complexe d'un point de vue chimique.

Le cannabis doit ses propriétés psychotropes à sa résine qui contient plus de 400 composés chimiques dont environ 70 cannabinoïdes (certains actifs, d'autres inactifs).

I.4.1 Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont des molécules terpéniques possédant une fonction phénol. Ce sont des corps liquides, instables, huileux, visqueux et insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'alcool et les lipides.

Les 4 principaux sont :

- Le Δ -9-tetrahydrocannabinol ou THC découvert en 1964 grâce aux travaux de Mechoulam et Gaoni à Jérusalem
- Son isomère le Δ -8-tetrahydrocannabinol
- Le cannabidiol ou CBD
- Le cannabinoïde ou CBN

1.4.1.1 Le THC

L'activité psychotrope du cannabis est liée à un seul de ces composants : le THC. Il est considéré comme le principe actif du cannabis. Sa concentration n'est pas la même dans toutes les parties de la plante. Elle est maximale dans les sommités fleuries des plantes mâles et femelles : les « têtes ». Plus on descend le long de la plante, plus la concentration en THC diminue. Ainsi, elle est pratiquement nulle dans la tige et les racines, ainsi que dans les graines. Pour anecdote, les graines appelées chènevis sont très énergétiques et sont utilisées pour nourrir les oiseaux.

Aujourd'hui lorsqu'on parle de THC, on désigne le Δ -9-tetrahydrocannabinol et son isomère le Δ -8-tetrahydrocannabinol, presque aussi psycho actif. Ils deviennent facilement inactifs quand ils sont exposés à la lumière, à l'air ou à des changements de température. En effet, par oxydation ils se transforment en cannabinoles qui n'est pas psycho actif.

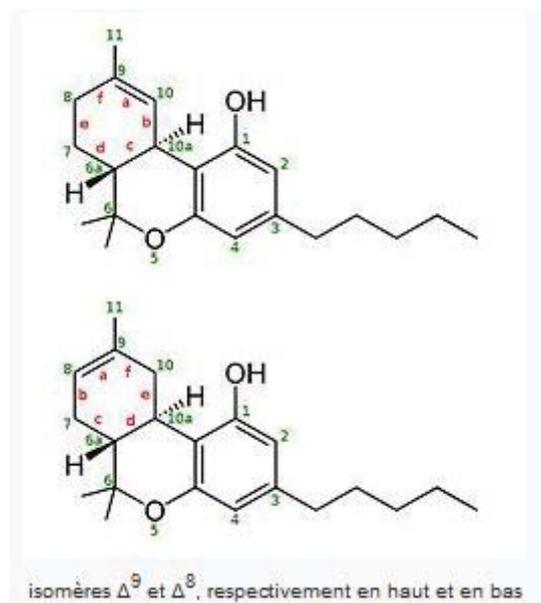


Figure 4 : le Δ -9-tetrahydrocannabinol et son isomère le Δ -8-tetrahydrocannabinol (8)

L'absorption du THC dans l'organisme peut se faire par inhalation ou par ingestion. Inhalé le THC agit de suite et il est trois à quatre fois plus efficace qu'en cas d'absorption par voie orale. En effet, pendant la digestion, une grande partie du THC peut être détruite ou transformée en composé non actif. De plus, par voie orale, par exemple par ingestion de *space cake*, l'effet n'est ressenti qu'au bout de 30 à 60 minutes.

Le THC est lipophile et s'accumule donc dans les tissus adipeux et reste présent dans l'organisme pendant des jours, voir des semaines et n'est éliminé que lentement (80% par les urines et 20% par les fèces).

Les cannabinoïdes sont lipophiles : ils passent donc la barrière hémato encéphalique et atteignent le cerveau. Ils franchissent aussi la barrière hémato placentaire et atteignent donc le fœtus chez la femme enceinte.

Le THC subit une métabolisation au niveau hépatique. On dénombre à l'heure actuelle environ 80 métabolites, la majorité d'entre eux étant inactifs. Le principal métabolite actif est le 11-hydroxy- Δ -9-tetrahydrocannabinol.

Les métabolites du THC sont détectables dans les urines pendant 3 à 5 jours pour une consommation ponctuelle. Pour le fumeur régulier (2 à 3 joints par semaine) le test sera positif sans interruption. Dans le sang, quelle que soit la fréquence de consommation, le cannabis est détectable pendant 24h maximum.

1.4.1.2 Les autres cannabinoïdes

Parmi le nombre important de cannabinoïdes connus, et en dehors du THC décrit précédemment, deux autres sont à retenir : le cannabidiol et le cannabinoïde. Ces molécules ne sont pas psycho actives mais sont quantitativement importantes et peuvent modifier les effets du THC. Le cannabinoïde n'est pas présent dans la plante fraîche mais est le produit de l'oxydation du THC. Il est légèrement psycho actif (environ 10 fois moins puissant que le THC) et aurait des propriétés sédatives.

Le cannabidiol est un constituant majeur de la plante. Il n'est pas psycho actif et permet de contre balancer les effets du THC si le ratio THC/CBD est égal à 1.

La résine de cannabis contient surtout du THC, du CBD et du CBN. Les propriétés de la résine dépendent de la concentration de ces trois molécules. Ces concentrations sont génétiquement inscrites dans la plante. On peut ainsi distinguer plusieurs types de chanvre.

Tableau 1 : les différents types de chanvre (9)

THC	3 à 5%	0.5 à 0.7%	0.5%
CBD	0.5%	1.3%	1.3%
Localisation	Climats tropicaux (Asie du S-E)	Climats subtropicaux : Maroc, Afghanistan, Pakistan, Turquie, Grèce, Népal, Asie centrale	Climats tempérés
Utilisation	Chanvre à résine	Chanvre à résine	Chanvre à fibres Chanvre à graines

On remarque que la composition du chanvre est différente en fonction de la localisation géographique de la plante. Elle est plus ou moins riche en principes actifs psychotropes. On distingue ainsi le chanvre « textile » utilisé pour ses fibres et dont la culture est possible (mais le taux de THC doit absolument être inférieur à 0.2%) du chanvre « indien » utilisé pour ses propriétés psycho actives car riche en THC.

I.4.2 Autres constituants (8)

Outre les cannabinoïdes, le chanvre contient des glucides, des protéines, des lipides, des minéraux, de la cellulose et des oligo éléments.

L'odeur de la plante est due à la présence d'huile essentielle riche en terpènes divers dont un particulièrement intéressant : le caryophyllène époxyde, qui a retenu l'attention des dresseurs de chiens. En effet les chiens peuvent être dressés pour déceler le chanvre via la reconnaissance olfactive de ce composé, et sont d'ailleurs utilisés par la police. Un chien dressé est capable de détecter 1µg de caryophyllène époxyde, ce qui correspond à environ 1 ou 2 grammes de haschich. Cependant le caryophyllène n'est pas spécifique du chanvre, on en retrouve aussi dans le houblon et des expériences ont montrés que les chiens réagissent aussi en présence de houblon.

I.5 Aspect pharmacologique : le système endocannabinoïde (10,11)

Ce n'est qu'au début des années 90 qu'on commence à comprendre comment les cannabinoïdes agissent sur l'organisme. En effet c'est à cette époque que les scientifiques ont découvert les récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes de notre organisme. La mise en évidence du système endocannabinoïde commence.

À l'heure actuelle, on distingue deux récepteurs aux cannabinoïdes appelés CB1 et CB2.

La découverte de l'existence du CB1 date de 1990 (isolé à partir de cerveau de rat). Ce n'est que trois ans plus tard, en 1993, qu'on découvrira le CB2 (isolé à partir de cellules myélocytaires HL60).

I.5.1 Signalisation intracellulaire

Ces récepteurs sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G de type G_i/G_o . Il semble que CB1 puisse se coupler aux deux types de protéines G_i et G_o , alors que CB2 se couplerait préférentiellement à G_o (Glass et Northup, 1999). Cette différence de couplage pourrait expliquer la variation d'efficacité du Δ -9-THC à activer ces récepteurs CB1 et CB2 : en effet, bien que le Δ -9-THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs CB1 et CB2, il active CB1 mais pas, ou seulement de façon partielle, CB2 (Bayewitch et coll., 1996).

L'activation de ces récepteurs entraîne l'activation de trois principales voies de signalisation :

- L'adénylate cyclase
- La voie des MAP (*mitogen-activated protein*)-kinases
- Certains canaux ioniques

L'adénylate cyclase est une enzyme, qui, quand elle est activée, induit la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) : un messenger secondaire intracellulaire. La fixation d'un ligand sur les récepteurs aux cannabinoïdes entraîne l'inhibition de l'adénylate cyclase et donc une diminution de la concentration d'AMPc dans cellule. La conséquence est une

diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA) qui normalement phosphoryle les canaux potassiques transmembranaires et potentialisent ainsi leur activité.

La fixation d'un ligand sur les récepteurs aux cannabinoïdes entraîne également une modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques. Il a été montré que le récepteur CB1 module l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q (il les inhibe), et celle des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A et rectifiés entrants (il les active).

Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs. Les effets sur la transmission synaptique entraînent une mise sous silence de la synapse : l'inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

La fixation d'un ligand sur les récepteurs aux cannabinoïdes entraîne une activation de la voie des MAP-kinases impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique.

I.5.2 Localisation des récepteurs

Pour faire simple, CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central et CB2 dans les cellules du système immunitaire.

La forte localisation des CB1 au niveau cérébral permet d'expliquer certains effets délétères du cannabis, notamment l'altération transitoire des fonctions cognitives. Le cervelet joue un rôle important dans tout ce qui touche à la motricité, or on y retrouve une forte densité de CB1, ceci pourrait expliquer les troubles moteurs induits par le cannabis.

On retrouve aussi des CB1 dans certains tissus périphériques tels que les testicules, l'utérus, l'intestin ou la vessie, mais dans des proportions beaucoup plus faibles.

Les récepteurs CB2 sont totalement absents du cerveau. On les retrouve essentiellement dans les cellules du système immunitaire.

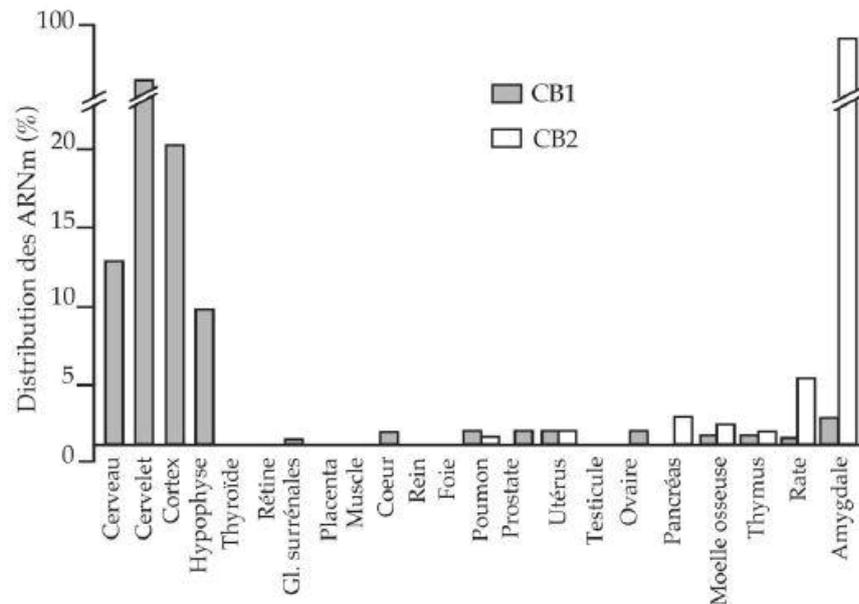


Figure 5 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes dans l'organisme (10)

Cette distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme amène à penser que les CB1 sont plutôt impliqués dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, et les CB2 dans les effets immuno modulateurs.

I.5.3 Les ligands

On distingue 3 sortes de ligands aux récepteurs cannabinoïdes :

- les ligands dits naturels ou phytocannabinoïdes
- les ligands endogènes ou endocannabinoïdes
- les ligands synthétiques

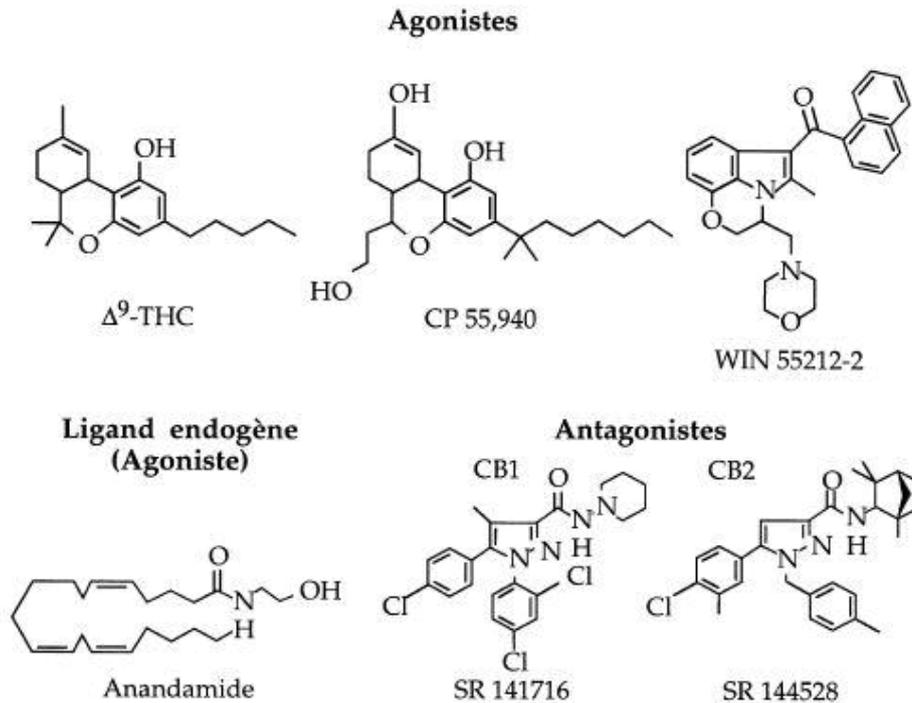


Figure 6 : Structure chimique des ligands aux récepteurs cannabinoïdes (10)

Les ligands naturels sont les cannabinoïdes que l'on retrouve dans le *Cannabis sativa L.* On en dénombre environ 70, dont le plus connu est le THC.

On appelle ligands endogènes ou endocannabinoïdes les ligands aux CB1 et CB2 naturellement présents dans notre organisme. Les plus connus sont l'anandamide et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Ces ligands sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central.

Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes.

L'Anandamide (AEA) est le premier ligand endogène qui a été découvert. Il s'agit de l'acide arachidonique lié à l'éthanolamine par une liaison amide. Son vrai nom chimique est : l'arachidonyléthanolamide. « Anandamide » provient de la fusion des mots « ananda » qui signifie bonheur suprême en sanskrit et d' « amide », du fait de sa structure chimique.

L'anandamide a une meilleure affinité pour les récepteurs CB1 que pour les CB2 (4 fois plus importante). Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes ; il

existe aujourd'hui de forts arguments pharmacologiques suggérant l'existence d'un récepteur propre à l'anandamide.

Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2. Dans le cerveau, des niveaux de 2-AG 170 fois supérieurs à ceux de l'anandamide ont été détectés.

Les ligands synthétiques se divisent en trois familles chimiques : les dérivés du Δ -9-THC, les aminoalkylindol et les dérivés pyrazole. On retrouve plusieurs molécules fabriquées en laboratoire :

Tableau 2 : les ligands synthétiques des récepteurs cannabinoïdes (11)

Nom	Chimie	Pharmacologie
HU-210	dérivé du Δ -9-THC	Agoniste CB1
CP-55940	dérivé du Δ -9-THC	Agoniste CB1 et CB2
WIN-55212-2	aminoalkylindol	Agoniste CB1 et CB2
SR141716A	dérivé pyrazole	Antagoniste CB1 et CB2
SR141716	dérivé pyrazole	Antagoniste CB1

I.5.4 La prégnénone (12,13)

En janvier 2014, deux équipes de chercheurs de l'INSERM ont découvert qu'une molécule produite naturellement par notre cerveau : la prégnénone nous protège d'une intoxication au cannabis.

La prégnénone était jusque là connue comme le précurseur inactif des hormones stéroïdiennes (progestérone, testostérone...). Un nouveau rôle vient de lui être découvert par les équipes Inserm de Pier Vincenzo Piazza et Giovanni Marsicano: « *la prégnénone constitue un mécanisme de défense naturelle contre le cannabis et peut protéger le cerveau des effets néfastes de cette drogue* ».

Les chercheurs ont mis en évidence que la sur-activation des récepteurs CB1 par des fortes doses de THC (plus importantes que celles auxquelles sont exposés les fumeurs réguliers) déclenche la synthèse de prégnénone. Celle-ci se fixe alors sur un site spécifique des récepteurs CB1 et diminue certains effets du THC. Ce processus naturel permet donc de protéger le cerveau d'une sur-activation des récepteurs CB1.

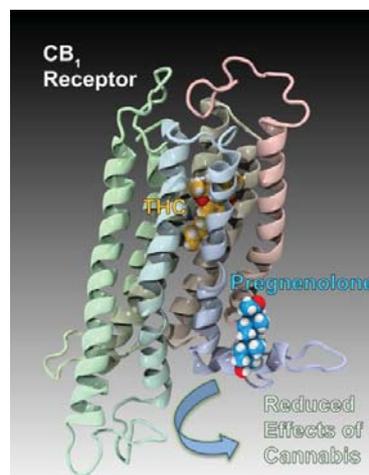


Figure 7 : Fixation de la prégnénone sur le récepteur CB1 (12)

Sur le plan neurobiologique, la prégnénone diminue la libération de dopamine déclenchée par le THC, or la libération excessive de dopamine est considérée comme la base du phénomène d'addiction (et ce pour toutes les drogues).

L'identification de ces mécanismes permet aux chercheurs de développer des approches pour le traitement de l'addiction au cannabis. Cependant Pier Vincenzo Piazza précise sur l'utilisation thérapeutique de la prégnénone : *« Cette hormone ne pourra pas être utilisée telle quelle comme médicament car elle est mal absorbée et rapidement métabolisée par l'organisme »*. Mais *« Nous avons développé des dérivés de la prégnénone qui sont stables et bien absorbés et qui sont en principe utilisables comme médicament. Nous espérons commencer les essais cliniques bientôt afin de vérifier si nos attentes se confirment et si nous avons véritablement découvert la première thérapie pharmacologique de la dépendance au cannabis »*.

II. Usage récréatif

A l'heure actuelle, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde, sous différentes formes. Qui sont les consommateurs ? Pourquoi le cannabis est-il si populaire ? Alors que, comme le rappelle Danièle Jourdain Menninger, présidente de la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) : « le cannabis n'est pas une drogue innocente et conviviale comme certains aiment le croire, mais une drogue aux effets nocifs ».

II.1 Différentes formes d'utilisation (5,14)

Pour son usage récréatif, on retrouve le chanvre sous trois formes :

- L'herbe (ou marijuana) correspond aux sommités fleuries séchées et hachées. Elle se fume comme une cigarette (appelée alors *joint* ou *pétard*) ou peut être utilisée en infusion.

En Inde, les feuilles et sommités sont macérées dans du lait ou du yaourt, ce qui permet d'obtenir une boisson enivrante : c'est le *bangh*.

- Le haschisch (ou shit) correspond à la résine séchée. Elle est obtenue par tamisage manuel ou mécanique des poils des fleurs et des feuilles des plants femelles. La poudre est comprimée pour former des plaques qui sont ensuite coupées en petits parallélépipèdes appelées communément des « barettes ». Cette résine est utilisée fumée, émietlée dans du tabac à rouler. Les cigarettes ainsi obtenues sont aussi appelées *joints*. Elle peut également être mangée : c'est le *dawamesk* (pâtisserie à base de haschisch, de corps gras, de miel et de pistaches consommée en Turquie et au Moyen-Orient) ou *space cake* (version occidentale du *dawamesk*, il s'agit généralement d'une sorte de muffin).

Pour la petite histoire, c'est sous la forme de *dawamesk* qu'était consommé le cannabis par les membres du Club des Hashischins. Ce club, créé en 1844 par le psychiatre Jean-Joseph Moreau de Tours avait pour but l'étude et l'expérimentation des drogues. De nombreux scientifiques, artistes et hommes de lettre français y ont

participé, tel que Théophile Gautier, Charles Baudelaire ou encore Honoré de Balzac. Le club restera actif jusqu'en 1849.

- L'huile de haschisch : elle est obtenue par extraction de la résine. On obtient une huile brunâtre d'odeur très forte, fumée avec du tabac (badigeonnée sur une cigarette ou dans une pipe spéciale).

Selon la forme utilisée, la teneur en THC est significativement différente :

Tableau 3 : teneur en THC en fonction de la forme de cannabis (3)

Forme	Herbe	Résine	Huile
Teneur en THC	2 à 5 % *	10 %	Jusqu'à 60 %

**En France le cannabis a une teneur moyenne de 8% en THC. Cependant les récoltes étant souvent faites avant la maturité totale des plants la plupart des échantillons contiennent moins de 5% de THC. Cependant cette concentration peut être augmentée jusqu'à 20% si l'herbe est produite à partir de variétés spécifiques sélectionnées. Globalement la concentration en THC augmente de façon significative depuis le début des années 1990.*

En France, le cannabis est surtout utilisé sous forme de *joint*. A noter : la fumée d'une cigarette de marijuana contient au moins deux fois plus de substances cancérigènes qu'une cigarette de tabac du même poids. Il faut également savoir que le haschisch est rarement pur et souvent coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine ou d'autres substances, plus ou moins toxiques. L'usage de l'huile est très peu répandu en France.

Il a quelques années, le cannabis de synthèse ou cannabis « artificiel » : le « spice » est apparu. La vente en a été proposée sur Internet en France en 2007, présenté comme de l'encens ou un mélange de plantes exotiques, sous forme de petits sachets vendus entre 20 et 30€. Mais rapidement, plusieurs cannabinoïdes de synthèse ont été mis en évidence dans le mélange, probablement, produits dans des laboratoires clandestins. En France, les cannabinoïdes de synthèse retrouvés dans le « spice » ont été inscrits sur la liste des stupéfiants en 2009.

Les deux principaux modes d'utilisation du cannabis sont donc l'ingestion ou l'inhalation. L'ingestion est, au départ, un mode de consommation traditionnel dans les pays d'Orient et du Maghreb qui s'est propagé dans le monde. À l'heure actuelle, on retrouve facilement les modes de préparation de ces pâtisseries et boissons sur Internet.

L'inhalation reste à ce jour le mode d'utilisation le plus habituel. Comme nous l'avons expliqué précédemment, sous forme de cigarettes artisanale (*joint* ou *pétard*). Certains consommateurs utilisent des pipes à eau (*bang*) ou des narguilés (*shisha*) pour avoir un effet plus puissant et rapide.

Le problème, c'est, qu'aujourd'hui le cannabis qui est fumé massivement par les jeunes n'est pas le même que celui qui était fumé dans les années 1960 par la génération « *peace and love* ». Actuellement de nouvelles variétés sont cultivées, et notamment la fameuse *shunk* qui, selon les spécialistes, peut être jusqu'à 25 fois plus puissante que le cannabis fumé dans les années 60-70. Le but des producteurs est en effet d'augmenter la teneur en THC des plantes. Ainsi, aujourd'hui un joint peut être dix à vingt fois plus puissant que son équivalent dans les années 1970. (15)

II.2 Epidémiologie

II.2.1 En France : le produit illicite le plus consommé (5,16)

Tableau 4 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psycho actives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans (16)

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	13,4 M	1,5 M	1,1 M	500 000	44,4 M	35,5 M
dont usagers dans l'année	3,8 M	400 000	150 000	//	41,3 M	15,8 M
dont usagers réguliers	1,2 M	//	//	//	8,8 M	13,4 M
dont usagers quotidiens	550 000	//	//	//	5,0 M	13,4 M

Définitions :

- Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie
- Usage dans l'année : consommation au moins une fois au cours de l'année ; pour le tabac, cela inclut les personnes déclarant fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps.
- Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

NB : le nombre d'individus de 11-75 ans en 2009 est d'environ 49 millions.

Le cannabis semble bien être la substance illicite préférée des français : 13.4 millions d'entre eux l'ont déjà expérimenté ! Plus d'un million en consomme au moins 10 fois par mois (usagers réguliers) et 550 000 tous les jours (usagers quotidiens).

Il s'agit là d'un réel problème de société qui touche tout particulièrement les jeunes : les 15-34 ans et surtout les moins de 25 ans. L'âge moyen du premier joint est de 15 ans et 3 mois, âge qui ne change pas depuis 10 ans ! La consommation de cannabis a toujours été plus importante chez les garçons que chez les filles, même si l'écart tend à se réduire depuis 2008. En 2011, 4.8% des garçons et 1.7% des filles de 17 ans consommaient quotidiennement du cannabis. Cette consommation chute de façon importante après 30 ans (au moment de la stabilisation de la vie familiale et professionnelle).

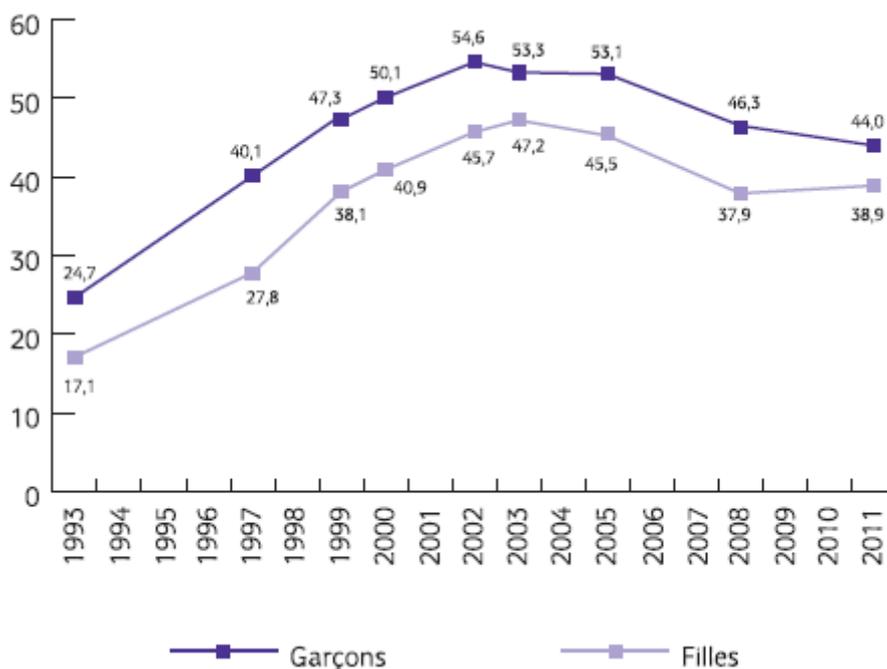
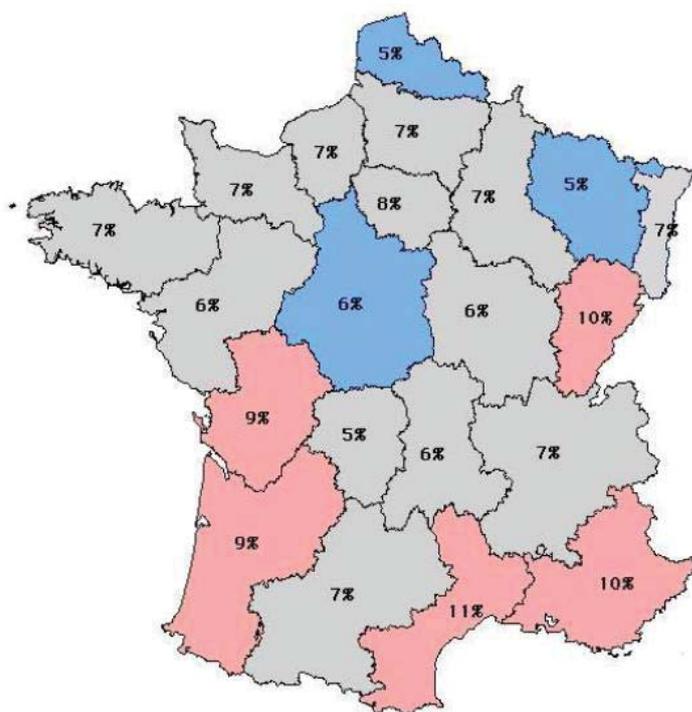


Figure 8 : Evolution de l'expérimentation de cannabis a 17 ans(%), 1993-2011 (16)

C'est dans les années 1990 que la consommation de cannabis a connue l'augmentation la plus spectaculaire. L'usage du cannabis chez les jeunes a ensuite commencé à baisser à partir des années 2000. Cette baisse peut s'expliquer par deux facteurs : premièrement, la mode est sans doute passée (classique avec les substances psychoactives), deuxièmement, il y a eu beaucoup de campagnes de prévention (mise en garde contre les effets délétères du cannabis à long terme). Mais les études récentes suggèrent que la consommation repart à la hausse (depuis 2011).

Il existe des disparités régionales. Ainsi à l'adolescence l'usage du cannabis est plus répandu dans l'Ouest et dans certaines régions du Sud que dans le reste de la France. Ceci serait lié à des facteurs culturels et historiques, notamment autour de pratiques festives. Les régions les moins consommatrices se trouvent au Nord du pays et en Alsace.



Moyenne nationale : 7.3%

Figure 9 : Cartographie des usagers réguliers de cannabis en France en 2008

(étude ESCAPAD) (16)

Cette carte s'est nettement modifiée depuis 2005. Les régions du pourtour méditerranéen appartiennent toujours au groupe des régions les plus consommatrices. Cependant la Franche-Comté, le Poitou-Charentes et l'Aquitaine font leur entrée dans ce groupe alors que pour la première fois depuis 2002/2003 la Bretagne n'en fait plus partie, présentant en 2008 un niveau comparable à celui du reste du territoire.

Il existe également des disparités selon le niveau d'étude et le statut d'activité. Différentes études montrent que les actifs qui ont un emploi ont moins souvent consommé du cannabis (20 % d'usagers dans l'année parmi les 18-25 ans de cette catégorie) que les chômeurs ou les étudiants (25 % parmi les 18-25 ans de ces deux catégories). Parmi les actifs de 18-64 ans en emploi, les cadres et les ouvriers ont les niveaux d'usage les plus élevés (respectivement 9 % et 8 % d'usage dans l'année), tandis que les agriculteurs ont les plus faibles (4 %).

Il semblerait qu'un meilleur niveau d'instruction « protégerait » du basculement vers une consommation régulière. Les personnes possédant un diplôme universitaire s'autoriseraient donc l'expérimentation ou un usage ponctuel, mais ne deviendrait pas consommateurs réguliers. A

contrario des personnes n'ayant pas atteint le bac. Les chômeurs comptent parmi les plus forts consommateurs que ce soit usage dans l'année ou régulier. Il semblerait que le chômage soit un des principaux motifs de l'usage de cannabis chez les plus de 30 ans.

Selon les résultats d'une étude Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) en 2010, les secteurs les plus consommateurs (usage dans l'année) sont :

- Art et spectacle (16.6%)
- Construction (13%)
- Hébergement-restauration (12.9%)

Alors que les secteurs les moins consommateurs sont :

- L'administration (3.6%)
- La santé (4%)
- L'enseignement (5.2%)

II.2.2 En Europe : la France en tête du classement (17)(18)

Près d'un quart de la population adulte dans l'Union européenne, soit plus de 80 millions de personnes, auraient consommé une drogue illicite à un moment de leur vie. La plupart auraient consommé du cannabis (73,6 millions), les estimations étant plus faibles pour la consommation de cocaïne (14,1 millions), d'amphétamines (11,4 millions) et d'ecstasy (10,6 millions).

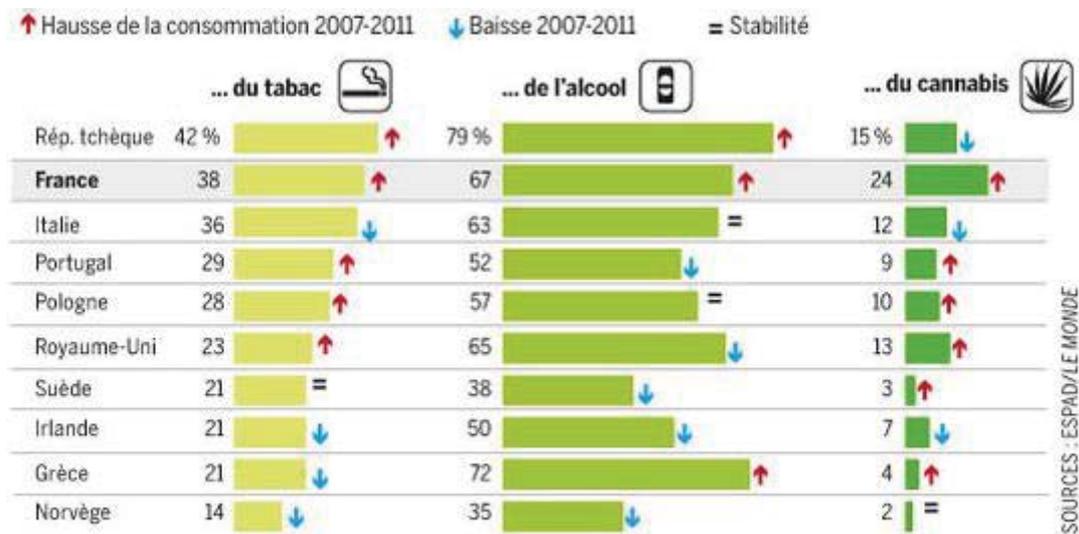
Voici les estimations relatives à la consommation de cannabis dans l'Union Européenne :

- **73.6 millions** soit 21.7% des adultes (15-64 ans) ont consommé du cannabis au cours de leur vie.
- **18.1 millions** soit 5.3% des adultes (15-64 ans) ont consommé du cannabis au cours de l'année écoulée.
- **14.6 millions** soit 11.2% des jeunes adultes (15-34 ans) ont consommé du cannabis au cours de l'année écoulée.

Les niveaux d'expérimentation de drogues au cours de la vie varient considérablement d'un pays à l'autre, allant d'environ un tiers des adultes au Danemark, en France et au Royaume-Uni jusqu'à moins d'un adulte sur 10 en Bulgarie, en Grèce, en Hongrie, en Roumanie et en Turquie.

Figure 10 : Pourcentage des jeunes de 16 ans qui en 2011 ont consommé au moins une fois par mois du tabac, de l'alcool et/ou du cannabis : la France en tête du classement.

(18)



Selon les données de l'OEDT (observatoire européen des drogues et toxicomanie) en 2011 sur l'usage du cannabis au cours du mois chez le jeune de 15-16 ans, la France arrive malheureusement en tête du classement, avec un pourcentage de jeunes de 15-16 ans déclarant avoir fumé du cannabis au moins une fois dans le mois de 24% !

Non loin derrière se trouve l'Espagne et la République Tchèque. (18)

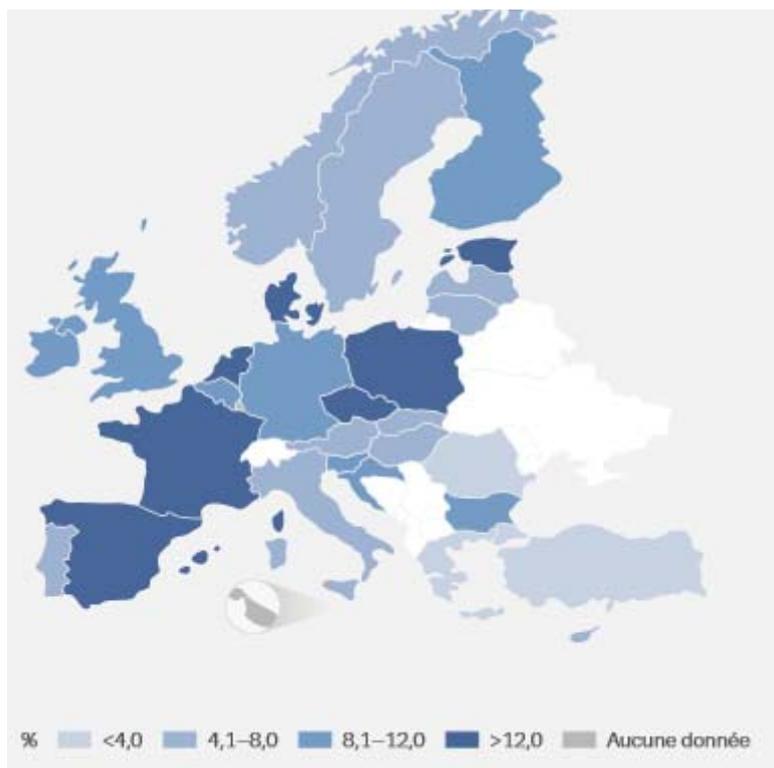


Figure 11 : Prévalence de la consommation de cannabis au cours de la dernière année chez les jeunes adultes (15-34 ans) (17)

On estime à 14,6 millions le nombre de jeunes Européens de 15 à 34 ans (11,2 % de cette tranche d'âge) qui ont consommé du cannabis au cours de l'année écoulée, dont 8,5 millions de jeunes entre 15 et 24 ans (13,9 %).

Au Danemark, en Finlande et en Suède, les tendances concernant l'usage au cours de l'année écoulée étaient à la hausse. En revanche, les taux de prévalence en Norvège sont restés relativement stables. L'Allemagne, la France et le Royaume-Uni ont constaté une tendance stable ou à la baisse de la consommation au cours des dix dernières années, après avoir antérieurement connu une hausse. L'Espagne a également fait état d'une prévalence plus faible pendant la dernière décennie. Ensemble, ces quatre pays représentent pratiquement la moitié de la population de l'UE.

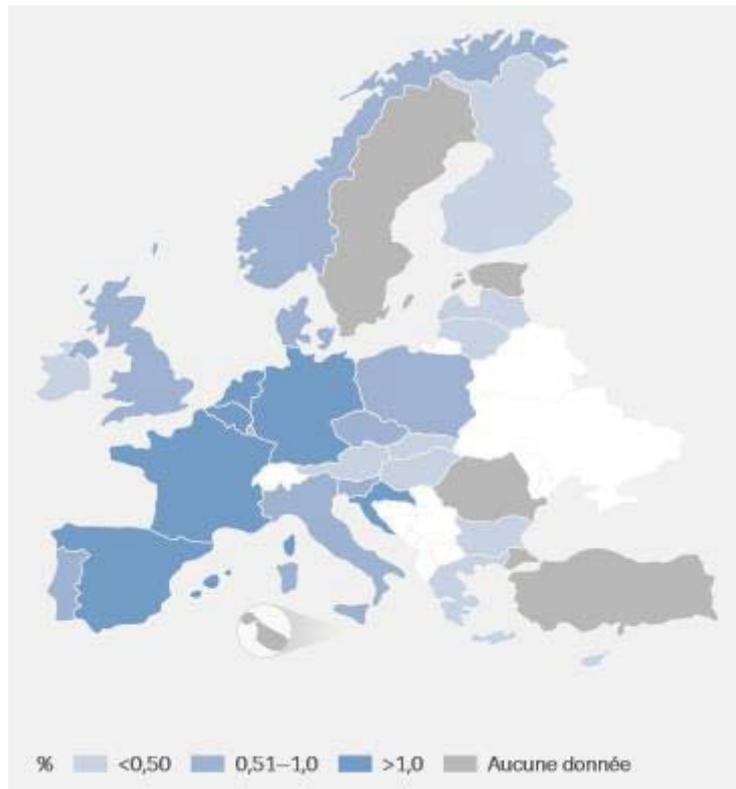


Figure 12 : Prévalence de la consommation quotidienne de cannabis chez les jeunes adultes (15-34 ans) (17)

Une minorité de consommateurs de cannabis font un usage intensif de cette drogue. La consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis se définit comme une consommation pendant au moins 20 jours au cours du mois précédant l'enquête. Selon ces critères, le nombre d'Européens adultes consommant du cannabis quotidiennement ou presque est estimé à un peu moins de 1 %. Plus des deux tiers des consommateurs quotidiens ou quasi-quotidiens ont entre 15 et 34 ans et plus des trois quarts dans cette tranche d'âge sont de sexe masculin.

Parmi les pays disposant de données, le pourcentage estimé de jeunes adultes (15-34 ans) consommant du cannabis quotidiennement ou quasi-quotidiennement va de 0,1 % en Slovaquie à 4,4 % en Espagne.

II.2.3 Dans le monde : la drogue la plus consommée (5,19,20)

On estime le nombre de personnes entre 15 et 64 ans ayant consommé du cannabis au moins une fois en 2009 entre 125 et 203 millions, soit 2.8% à 4.5% de la population mondiale !

L'usage récréatif du cannabis a augmenté partout dans le monde durant le dernier quart du XXème siècle et la consommation de cette drogue est de plus en plus considérée par les jeunes comme une activité « normale ».

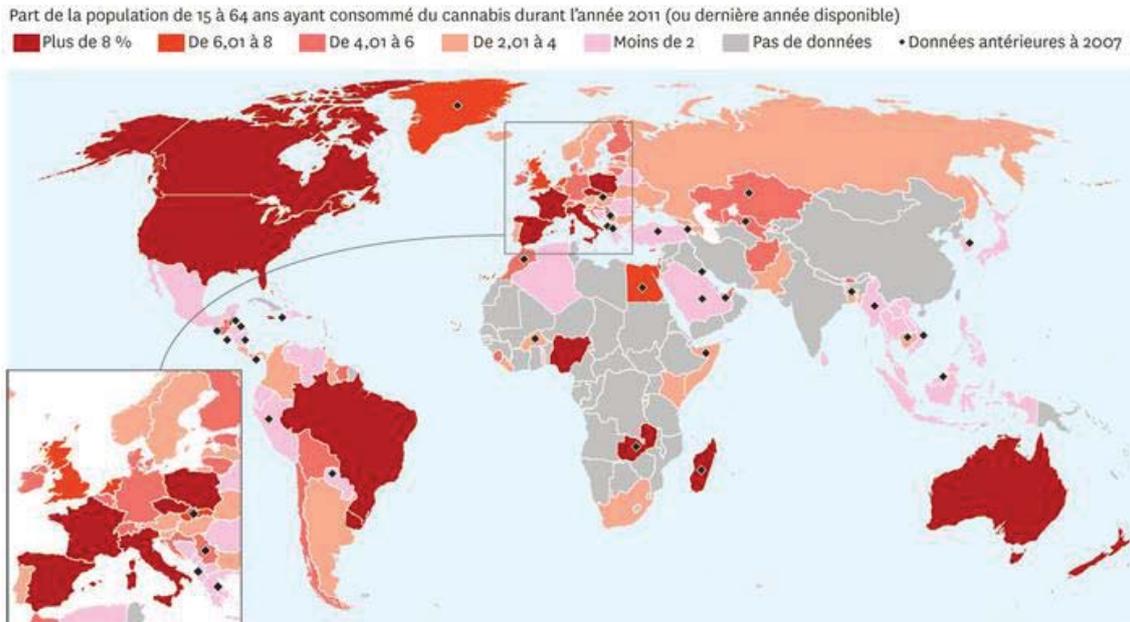


Figure 13 : Consommation de cannabis dans le monde chez les 15-64 ans (19)

L'Océanie est le continent le plus consommateur, suivie par le continent américain.

L'usage du cannabis semble connaître une baisse en Europe et en Amérique de Nord et au contraire, une augmentation en Amérique du Sud.

Malgré le manque de données scientifiquement valides sur l'usage du cannabis en Afrique et en Asie, les experts pensent que la tendance est à la hausse.

Bien que le grand public perçoive le cannabis comme la moins dangereuse des drogues illicites, le nombre de personnes cherchant à se faire traiter pour des troubles liés à l'usage de cette substance a augmenté ces dix dernières années, particulièrement en Amérique, en Océanie et en Europe. Néanmoins, les principales drogues consommées par les personnes demandant un traitement sont restées les opiacés en Asie et en Europe, et la cocaïne dans les Amériques.

II.3 Quels sont les motivations des consommateurs ?

La fête est le principal motif de consommation de cannabis de même que la recherche de « défonce ».

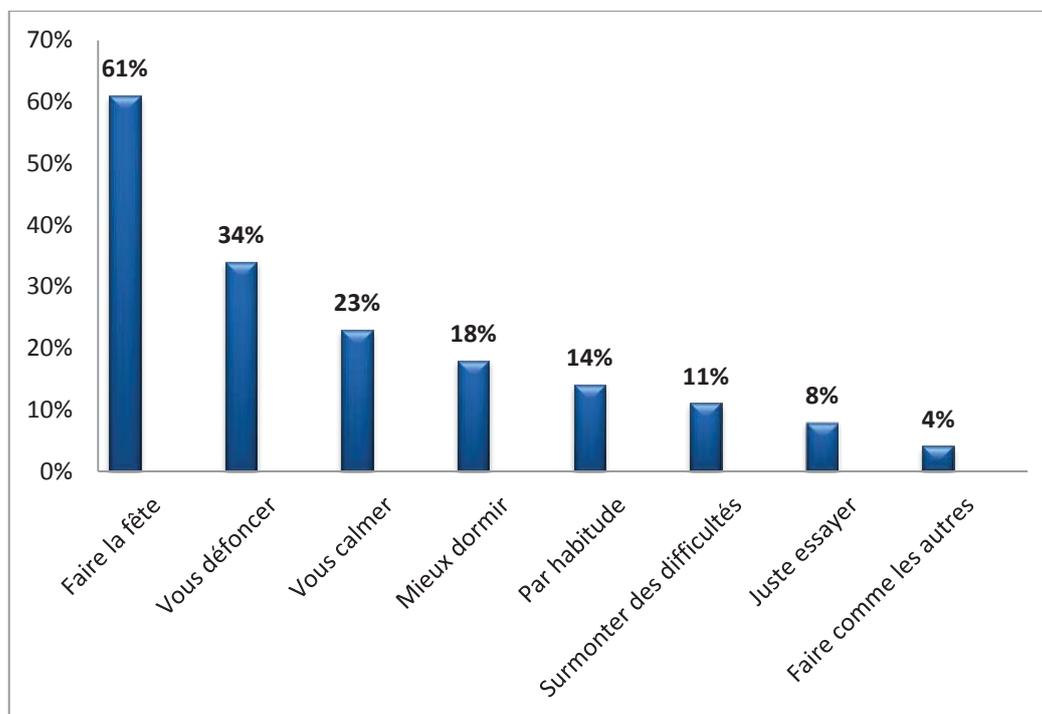
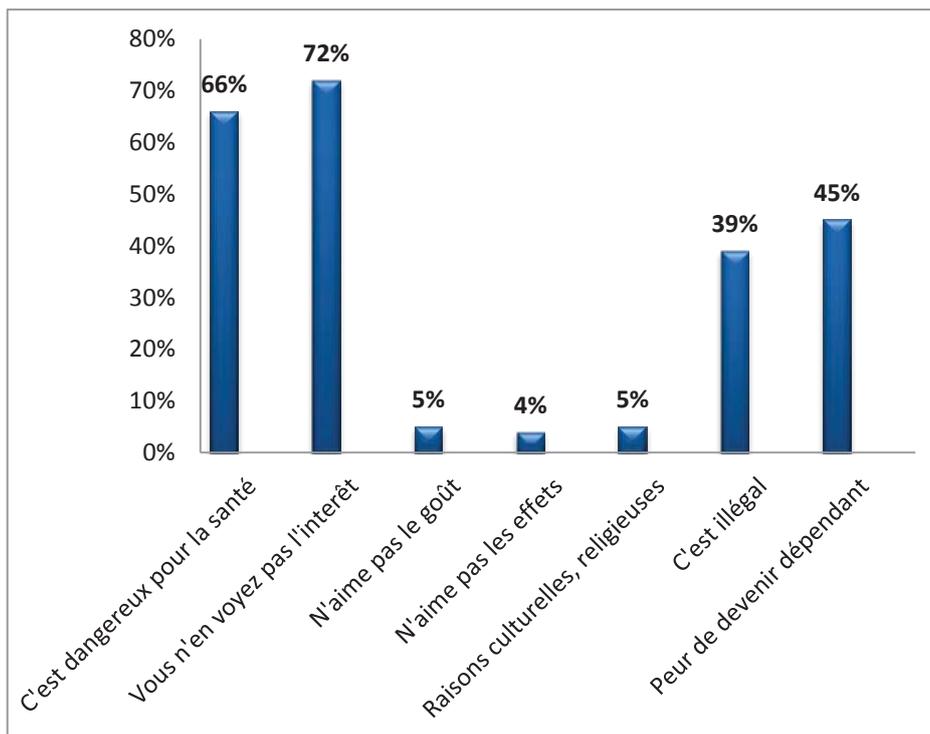


Figure 14 : Motifs de consommation du cannabis chez les usagers au cours du mois
(enquête Escapad 2008) (5)

A contrario, les non consommateurs récents de cannabis justifient en premier lieu leur comportement par l'absence d'intérêt et les craintes pour leur santé, la peur de devenir dépendant étant le troisième motif énoncé. L'illégalité est avancée par 39 % des non consommateurs de cannabis. Le déplaisir devant les effets indésirables sont déclarés par environ 5 % des non consommateurs.



(Source : étude Escapad 2008)

Figure 15 : Motifs de ne pas consommer de cannabis (au cours du mois) (5)

En résumé, les circonstances de consommation sont diverses. Le cannabis peut être utilisé dans des milieux festifs, en groupe donc, mais aussi seul, pour d'autres raisons (le sommeil, l'anxiété, le stress).

Un usage occasionnel est dans la plupart des cas festif et convivial. Le psychiatre Phan Olivier, responsable de la consultation jeune consommateur du centre Pierre Nicole (Paris) et de l'unité d'addictologie de la clinique Dupré (Sceaux) précise qu' « il ne faut pas banaliser cet usage, en raison notamment des effets immédiats sur la conduite, mais qu'il ne doit pas faire l'objet d'une sur-dramatisation ». En effet, « chez l'adolescent, la consommation de cannabis peut être préoccupante lorsqu'elle devient régulière ».

Pour lui, les motivations principales des jeunes sont la recherche de plaisir, se détendre et « se poser ». Le cannabis permet à certains de mettre à distance des problèmes, à d'autres, de vaincre leur timidité. « Avec le cannabis, on peut être ivre sans être bourrés ». Les jeunes ne voient pas le danger du cannabis, car les effets les plus délétères sont à long terme.

II.4 Les effets du cannabis (21)

II.4.1 Effets à court terme de la consommation de cannabis : « l'ivresse cannabique » (3,5)

« C'est une chose curieuse que la marijuana quand on commence à en fumer, on voit les choses sous un jour merveilleusement apaisant et facile. Le monde est brusquement dépouillé de ses sales loques grises et devient une énorme ventrée de rigolade, un rire sphérique imprégné de couleurs rutilantes, étincelantes, qui vous pénètrent comme une vague de chaleur. Rien ne vous laisse indifférent : le moindre détail a une résonance comique, lourde de sens, [...] et chaque sensation, quand elle vous frappe, est la plus forte que vous ayez jamais ressentie. Vous n'avez assez de rien – vous avez envie d'avalier notre foutue planète tout entière en guise d'apéritif. Ces premières bouffées sont du tonnerre pour moi, je vous le dis. »
Milton Mezz Mezrow, *La rage de vivre*, 1982.

Les premiers effets du cannabis dépendent de plusieurs facteurs. En effet, il existe de fortes différences en fonction de l'individu, du produit utilisé (forme et quantité) et du contexte d'utilisation. Les effets du cannabis dépendent du « *set and setting* » c'est-à-dire l'état d'esprit initial et l'environnement.

« On a coutume de dire que le fumeur de cannabis fera le voyage qu'il mérite de faire. »
Ronald Verbeke, *Un Dictionnaire critique des drogues*, 1978. En fait, les effets sont variés et surtout variables d'un individu à l'autre !

Ces effets apparaissent très rapidement si le cannabis est utilisé par inhalation (quelques minutes), avec un effet maximal en 30 minutes et une durée d'action de 2 à 4 heures.

Par ingestion, le début d'action est plus lent. En effet, les effets mettront une à deux heures à être perçus.

Si les jeunes utilisent autant le cannabis, c'est essentiellement pour le côté relaxant et désinhibant : « *on est très content, ça détend, ça libère la parole, on ne se prend plus la tête, on se lâche, c'est cool* ».

Mais le cannabis a d'autres effets : il amplifie les émotions, modifie les perceptions visuelles, auditives et temporelles. Certaines personnes peuvent déclencher un état d'anxiété allant jusqu'à l'attaque de panique.

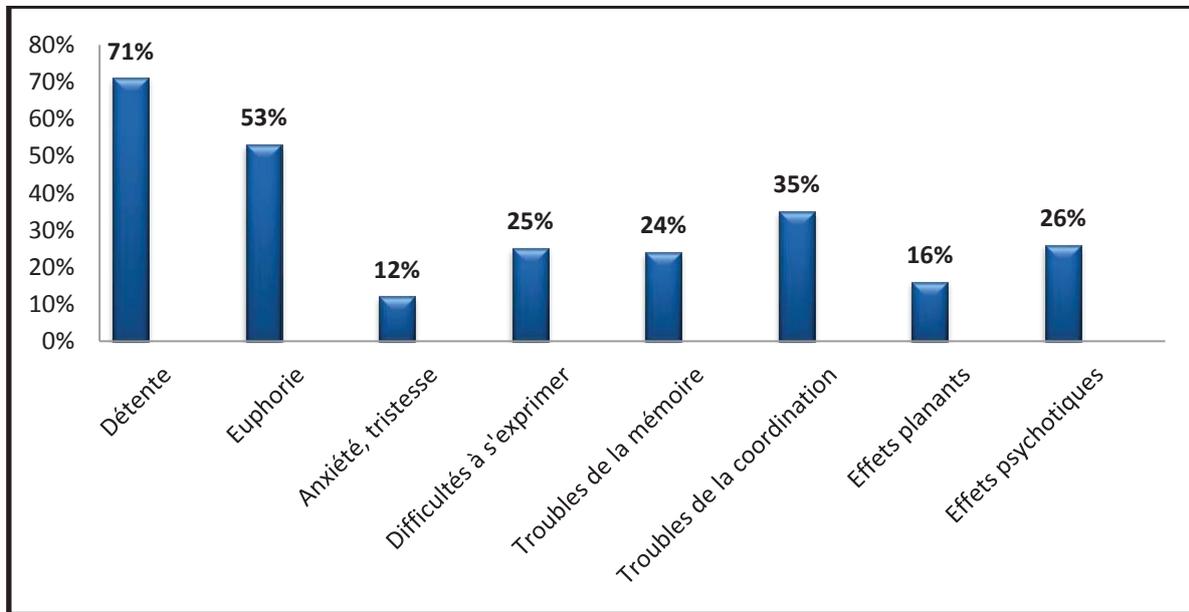


Figure 16 : Les effets ressentis lors des premières prises de cannabis (5)

Ces résultats proviennent d'une étude menée du 880 étudiants (âge moyen : 20 ans) et ont été publiés dans L'Encéphale en 2009. Le graphique donne le pourcentage de personnes interrogées déclarant avoir senti l'effet, les personnes pouvant mentionner plusieurs effets.

Dans les effets psychotiques on retrouve les hallucinations visuelles, auditives et les sentiments de persécutions et de méfiance.

L'intoxication aiguë au cannabis ou « ivresse cannabique » se définit par l'apparition d'effets centraux et périphériques.

Effets centraux :

- Euphémie : Sensation de bien-être et de satisfaction
- Détente, relaxation
- Loquacité
- Gaïeté allant jusqu'à l'hilarité

- Insouciance
- Sociabilité
- Augmentation de la confiance en soi
- Altération de la perception du temps, de l'espace et de l'image de soi
- Accentuation des perceptions sensorielles
- Troubles mnésiques, de l'attention et de la concentration
- Réduction de la capacité à accomplir des tâches complexes
- Troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements (conduite automobile affectée)
- Augmentation de l'appétit (surtout pour les aliments sucrés)

Ces effets sont variables d'une personne à l'autre. En effet, si certaines ressentent rapidement une euphorie certaines vont tomber dans un état de sédation voire de léthargie.

Des troubles thymiques tels que l'anxiété peuvent survenir. Dans la majorité des cas cependant on retrouve une sensation d'apaisement, d'euphorie et de bien être.

Dans quelques cas, des attaques de panique peuvent avoir lieu.

Dans de rares cas, le cannabis peut entraîner une décompensation psychotique aiguë, de survenue brutale, caractérisée par l'apparition d'épisodes délirants associés à des hallucinations visuelles et des troubles du comportement. On parle de pharmacopsychose ou de psychose cannabique aiguë. Le trouble est résolutif en 8 jours (jusqu'à 3 mois pour certains). Cependant, le risque est la récurrence ou l'évolution vers un trouble psychotique chronique.

Effets périphériques :

- Tachycardie
- Bronchodilatation
- Hyperhémie conjonctivale = yeux rouges, injectés de sang
- Sécheresse de la bouche

La toxicité aiguë du cannabis est très faible : la dose mortelle demeure d'ailleurs inconnue. C'est pour cela que le cannabis est souvent qualifié de « drogue douce » à l'inverse de

drogues « dures » comme l'héroïne ou la cocaïne pour lesquelles le risque de surdosage est mortel. Avec le cannabis, il n'y a pas de conséquences somatiques engageant le pronostic vital et les cas de décès sont extrêmement rares. Comme disait Baudelaire « *vous pouvez avaler sans crainte, on n'en meurt pas* ».

II.4.2 Effets à long terme de la consommation de cannabis (5,14,22)

Les premières bouffées de cannabis se prennent souvent en groupe, dans des conditions festives où on fait « tourner le joint ». La plupart des jeunes se cantonnent à ce type d'usage, mais pour d'autres le cannabis peut devenir « utilitaire ». En effet, par ses effets relaxants et hypnotiques, il permet de rendre plus supportables certains problèmes (familiaux, scolaires...). On entre alors dans une consommation problématique de cannabis car elle est quotidienne. Or la consommation chronique expose à de nombreux risques pour la santé : cancers, pathologies du système circulatoire et respiratoire, certaines maladies mentales. L'usage régulier de cannabis est donc loin d'être anodin.

II.4.2.1 Complications somatiques

**Tableau 5 : Résumé des complications somatiques liées à l'usage chronique de cannabis
(22)**

Complications cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none">- Infarctus du myocarde- Arythmie cardiaque- Hypotension orthostatique- Artériopathie
Complications respiratoires	<ul style="list-style-type: none">- Fonctions bronchiques- Asthme- Broncho-pneumopathie chronique obstructive- Pharynx, cordes vocales
Complications oro-digestives	<ul style="list-style-type: none">- Hypertrophie gingivale- Uvulite et stomatite- Hyperémèse cannabinoïde
Complications métaboliques	<ul style="list-style-type: none">- Adiposité viscérale- Résistance à l'insuline
Complications cutanéomuqueuses	<ul style="list-style-type: none">- Conjonctivite- Réactions allergiques
Complications oncologiques	<ul style="list-style-type: none">- Naso-pharynx- Poumons
Complications gynéco-obstétricales	<ul style="list-style-type: none">- Fonctions sexuelles- Grossesse- Croissance fœtale

Le cannabis est la substance la plus fumée dans le monde occidentale après le tabac. Or, tout comme les cigarettes de tabac, les joints contiennent un grand nombre de composés toxiques. Un joint contiendrait quatre à six fois plus de produits toxiques qu'une cigarette. C'est donc sans surprise que nous pouvons affirmer que le cannabis fumé induit des altérations des voies aériennes, tout comme le tabac, avec lequel il est d'ailleurs souvent associé.

On retrouvera le même tableau clinique que chez les fumeurs de tabac : enrrouement persistant, toux, essoufflement, expectorations, BPCO.

Les complications cardiovasculaires sont plutôt liées au THC. Des études montrent que ce dernier a un effet vasoconstricteur et oxydatif (à l'origine de lésions endothéliales des vaisseaux). Il entraîne également une baisse du débit cardiaque et a un effet arythmogène. On observe également l'apparition d'hypotension orthostatique et un lien est possible avec les artérites des sujets jeunes (le cannabis serait au moins un facteur favorisant).

Les complications oro-digestives ne sont pas à sous estimées. L'usage régulier de cannabis peut entraîner une hypertrophie gingivale, une uvulite (inflammation de la luette) et une stomatite nicotinique. La consommation quotidienne de cannabis peut aussi provoquer le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde : apparition d'épisodes de vomissements, nausées et douleurs abdominales.

Au niveau cutanéomuqueux la principale complication est l'apparition fréquente et répétée de conjonctivite. Il semblerait également que le cannabis soit impliqué dans les réactions allergiques comme l'asthme, l'urticaire, le prurit généralisé.

La consommation chronique de cannabis a aussi un impact métabolique. Une étude a montré le lien avec le développement d'adiposités viscérales et d'une résistance à l'insuline.

Les complications gynéco-obstétricales sont également nombreuses. Chez la femme, l'usage chronique de cannabis entraîne :

- Une perturbation des cycles menstruels
- Anomalies de l'ovogénèse
- Anomalies d'implantation et de développement de l'embryon
- Grossesse : risque de retard de croissance fœtale et troubles neurocognitifs dans l'enfance.

Chez l'homme on observera :

- Réduction du nombre et de la motilité des spermatozoïdes
- Troubles sexuels : diminution de la libido, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation.

Pour ce qui est des cancers, il faut savoir que les cannabinoïdes ne sont pas des substances cancérigènes. Le problème vient de la fumée issue de la combustion du cannabis, souvent associé au tabac, qui contient de nombreux composés toxiques type benzène, goudrons, nitrosamines...qui sont des cancérigènes connus. L'inspiration de la fumée avec le cannabis est plus profonde qu'avec le tabac, associé à l'effet bronchodilatateur du THC, la rétention des goudrons dans les poumons est favorisée. Fumer régulièrement des joints, tout comme fumer régulièrement des cigarettes, provoque donc des cancers des voies respiratoires et nasopharyngée.

En conclusion, les risques immédiats, sur le plan somatique, de la consommation de cannabis ne sont pas flagrants. Par contre la consommation chronique est à l'origine de nombreux problèmes de santé. Il est difficile de faire prendre conscience de cela aux jeunes fumeurs, les dangers étant plutôt sur le long terme, ils ne s'en préoccupent pas.

II.4.2.2 Complications psychiatriques et troubles cognitifs

Le syndrome « amotivationnel » est observé chez le consommateur régulier. Il se définit comme un désinvestissement existentiel. On observe une diminution globale des activités, une asthénie psychique et physique, une indifférence, un manque d'intérêt pour les activités professionnelles ou scolaires. La personne se replie sur elle-même avec un risque de marginalisation et de déscolarisation. La vie familiale et sociale est très réduite.

Action sur la mémoire :

Il semblerait que l'usage régulier de cannabis, même sur une courte période, entraîne des perturbations de la mémoire immédiate. Ces troubles peuvent persister même après des semaines d'abstinence. En effet, des études récentes montrent qu'il existe une altération des capacités mnésiques à distance de l'usage de cannabis.

Plusieurs facteurs sont mis en jeu :

- La précocité de consommation (surtout avant 15 ans)
- La durée de consommation
- L'âge d'arrêt et la durée de l'abstinence

Cependant, il n'est pas exclu que les effets cognitifs à long terme chez le consommateur régulier de cannabis soient transitoires. Cela dépendrait de « différents facteurs de vulnérabilité ».

Cannabis et schizophrénie :

La consommation chronique de cannabis peut-elle induire des pathologies psychiatriques chroniques telles que la schizophrénie ? Ce lien est, à l'heure actuelle, discuté. La conclusion de nombreuses études est que le cannabis révèle une vulnérabilité dont il est impossible de savoir si elle serait restée latente ou pas. On estime entre 8 et 10% la population « vulnérable » soit 6 millions de personnes qui ont un risque théorique de devenir schizophrène.

La schizophrénie est une maladie multifactorielle et le cannabis ne peut être incriminé d'en être la seule cause. En gros, le cannabis peut « précipiter l'entrée dans la maladie chez les sujets vulnérables ». Le cannabis serait non pas une cause, mais un facteur de risque de la schizophrénie (d'autant plus important que la consommation est précoce, avant 15 ans, et intense). Le risque relatif de développer une schizophrénie serait multiplié par quatre chez les consommateurs de cannabis.

II.4.3 Cannabis et risque d'accidents de la route (23)



Figure 17 : Campagne de prévention contre le cannabis au volant (2006) (23)

L'enquête « Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière », coordonnée par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), publiée en décembre 2005, a démontré que conduire après avoir fumé du cannabis représente un danger mortel. Ainsi, 230 personnes, dont la moitié à moins de 25 ans, meurent chaque année sur les routes à cause du cannabis. Cette étude montre aussi que sur plus de 10 000 accidents mortels 7% des conducteurs avaient consommés du cannabis et 21% avaient un taux d'alcoolémie supérieur au taux autorisé.

L'association alcool + cannabis est fréquente : 40% des conducteurs détectés positif au cannabis étaient aussi alcoolisés.

On estime que le risque d'accident mortel de la route est multiplié par 1.5 sous l'emprise de cannabis, 8.5 sous l'emprise de l'alcool et par 15 quand les deux sont associés !

Une étude canadienne a montré que le risque de collision est multiplié par 2 quand le conducteur a consommé du cannabis dans les trois heures avant de prendre le volant.

En effet, le cannabis entraîne :

- un ralentissement des réflexes (temps de réaction allongé)
- une mauvaise évaluation des distances
- une mauvaise coordination
- une difficulté à contrôler la trajectoire

Les effets du cannabis peuvent durer plus ou moins longtemps selon les individus. Il ne faut donc jamais prendre le volant après avoir fumé, même quand plusieurs heures se sont écoulées.

La loi de février 2003 punit de deux ans d'emprisonnement et de 4500€ d'amende les personnes ayant conduit sous l'emprise de substances classées comme stupéfiant. S'il y a association avec de l'alcool (0.5g/L) la peine peut aller jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 9000€ d'amende.

Les policiers ou les gendarmes ont le droit de réaliser un test de dépistage d'usage de cannabis. Ce test est systématiquement réalisé en cas d'accident mortel (de même que pour l'alcool). Le premier test est salivaire ou urinaire, et en cas de test positif le résultat est confirmé par un test sanguin.

Les test sanguins sont très fiables mais ne permettent de détecter le THC que dans les 6 à 24h après la consommation. Le test urinaire permet de détecter des consommations plus anciennes : 3 à 5 jours pour un fumeur occasionnel, 30 à 70 jours pour un consommateur régulier.

Les forces de l'ordre utilisent sur le terrain depuis 2008 des tests salivaires. Cependant ces tests ne sont pas encore fiables à 100%. Ils sont censés pouvoir détecter du THC jusqu'à 3 jours après la consommation.

II.4.4 Tolérance et dépendance (14,22)

Un sujet tolérant à l'égard d'une substance doit augmenter au fur et à mesure du temps sa consommation pour retrouver les effets initialement ressentis. En d'autres termes on augmente de plus en plus les doses pour essayer d'avoir toujours le même effet. Il s'agit d'une notion générale dont on se sert pour évaluer la dangerosité d'une drogue (de même que la dépendance). Deux hypothèses expliquent ce mécanisme :

- L'organisme développe des mécanismes de détoxication permettant d'éliminer plus rapidement la substance, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence de consommation.
- Les récepteurs à la drogue deviennent moins sensibles ce qui oblige le consommateur à augmenter les doses pour les stimuler suffisamment.

Pour ce qui est de la consommation de cannabis, le développement d'une tolérance a longtemps été discuté. Aujourd'hui on considère qu'elle existe bien, mais qu'elle est faible.

La dépendance à une drogue se définit par l'apparition d'un syndrome de sevrage (= de manque) à l'arrêt de la consommation de la drogue. On distingue :

- la dépendance physique qui se traduit par l'apparition de troubles somatiques (ex : crampes musculaires, tremblements, bouffées de chaleur, sueurs, troubles gastro-intestinaux...).
- la dépendance psychique qui se traduit par l'apparition de troubles type anxiété, angoisse, irritabilité, insomnie.

La dépendance est définie de manière plus précise dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders), 4^{ème} édition :

Tableau 6 : Critères de dépendance selon le DSM-IV

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Tolérance (quantité ou effet)
 2. Sevrage (syndrome)
 3. Substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée
 4. Désir persistant
 5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance
 6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées
 7. Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent
-

Publiée le 18 mai 2013, la cinquième version du DSM complète cette définition de la dépendance par l'ajout d'un item : le *craving*. Le *craving* (de l'anglais: « désir ardent, appétit insatiable ») se définit comme une impulsion vécue sur un instant donné, véhiculant une envie de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive.

La dépendance au cannabis a longtemps été discutée. A l'heure actuelle elle est bel et bien reconnue et concerne 5 à 10% des consommateurs selon les études.

La dépendance au cannabis se définit par :

- l'apparition d'une tolérance
- l'apparition de signes de sevrage à l'arrêt de la consommation
- l'impossibilité de s'abstenir de consommer
- l'apparition de dommages importants (physiques, psychiques, sur la vie sociale, professionnelle et familiale)

Les signes de sevrage au cannabis sont une irritabilité, des nausées, des troubles du sommeil, des sueurs et une perte d'appétit. Leur fréquence d'apparition serait liée à la durée d'exposition.

Le rapport Roques sur les drogues publié en 1998 évalue la dépendance physique et psychique pour différentes substances.

Tableau 7 : Evaluation du niveau de dépendance de différentes substances (14)

	Dépendance physique	Dépendance psychique
Héroïne	Très forte	Très forte
Alcool	Très forte	Très forte
Tabac	Forte	Très forte
Benzodiazépines	Moyenne	Forte
Cannabis	Faible	Faible

Ces résultats, toujours d'actualité, ont, à l'époque, fait débat. Les médias ont résumé le tout par la formule simplifiée « l'alcool est plus dangereux que le cannabis ». Alors que le rapport indique clairement qu'« aucune de ces substances n'est complètement dépourvue de dangers ».

Malgré tout, le fait que les phénomènes de tolérance et de dépendance soient faibles pousse les gens à penser que le cannabis est une « drogue douce » *a contrario* de l'héroïne par exemple pour laquelle tout le monde sait que la dépendance est très forte. Mais ce n'est pas parce que la dépendance est faible qu'une drogue n'est pas dangereuse. Nous l'avons bien démontré par l'explication de tous les effets sur la santé de la consommation du cannabis à court et long terme.

Les résultats de la dernière enquête EROPP (Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes) indiquent que « les Français sont de plus en plus avertis du danger d'une consommation régulière ou quotidienne de cannabis, des problèmes de dépendance qui y sont liés et des impacts pour l'entourage, même si la proportion de ceux qui pensent que l'on peut vivre normalement en prenant régulièrement du cannabis augmente ».

Les personnes estimant que l'usage du cannabis comporte un risque dès l'expérimentation est en baisse (54 %, contre 62 % en 2008). En hausse par rapport à 2008 (25 %), un tiers des répondants (30 %) estime que le seuil de dangerosité se situe seulement à partir d'une consommation quotidienne.

La perception de la dangerosité du cannabis varie beaucoup avec l'âge : 49 % des 15-24 ans considèrent qu'il est dangereux dès l'expérimentation, mais ils sont 60 % chez les 65-75 ans. Les personnes qui ont déjà consommé du cannabis sont deux fois plus nombreuses à penser qu'on peut vivre normalement en prenant régulièrement du cannabis (39 % vs 17 % parmi les non-consommateurs). (24)

II.5 Législation

II.5.1 En Europe : un cadre législatif varié (5,25)



Figure 18 : Etat des législations sur l'usage et la détention de cannabis en Europe (2012)

(25)

Dans tous les pays de l'Union Européenne, selon les conventions internationales, la détention et le trafic de cannabis sont interdits et illégaux. Mais on observe des variations importantes d'un pays à l'autre ! Si l'usage de stupéfiants n'est explicitement autorisé dans aucun pays européen, il n'est pas pour autant interdit par la loi dans tous les pays de l'UE...

De plus, certains pays distinguent le cannabis des autres stupéfiants dans leur régime d'incrimination, tandis que d'autres ne font aucune différence. Cependant, aucun pays de l'UE n'a légalisé le cannabis en tant que produit (en légalisant sa production et sa distribution) et aucun ne le pourrait, en l'état des conventions internationales.

Concernant l'**usage du cannabis**, il constitue :

- une infraction pénale dans 5 pays (France, Grèce, Suède, Finlande, Chypre) : c'est-à-dire que l'utilisateur risque une amende ou une peine d'emprisonnement.
- une infraction administrative dans 7 pays (Portugal, Espagne dans les lieux publics, Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie) : c'est-à-dire que l'utilisateur risque un avertissement, une amende, un retrait de permis ou de passeport.
- n'est pas interdit par la loi dans 15 pays mais la détention de cannabis en petite quantité pour usage personnel constitue une infraction pénale ou administrative : Belgique, Danemark, Pays-Bas, Italie, Allemagne, Autriche, Royaume-Uni, Irlande, Malte, Hongrie, République tchèque, Pologne, Slovaquie, Slovénie et Roumanie (cas particulier où l'usage est prohibé mais aucune peine n'est prévue pour le sanctionner). On peut y ajouter l'Espagne, pour l'usage dans les lieux privés. Ainsi, au Royaume Uni, par exemple, la détention constitue une infraction pénale mais pas l'usage.

Dans 9 pays, la détention de cannabis pour usage personnel n'est pas systématiquement sanctionnée. Ce qui revient à une « dépenalisation de fait ». De plus, la notion de « petite quantité » autorisée pour un usage personnel est très variable.

Par exemple, les seuils tolérés pour la détention de résine dans le cadre d'un usage personnel sont de :

- 3 grammes en Belgique
- 5 grammes au Portugal
- De 6 à 15 grammes en Allemagne
- 25 grammes en Espagne

Ce que l'on peut noter, c'est que la France est un des pays les plus répressifs en termes de sanctions sur la détention et l'usage de cannabis mais c'est aussi un des pays d'Europe où la consommation est la plus importante. A l'inverse dans certains pays un peu moins sévères comme le Portugal, la consommation est beaucoup moins importante. Il n'y a donc pas de lien direct entre les sanctions et la consommation (un renforcement des sanctions n'entraîne pas forcément une baisse de la consommation !).

Petite parenthèse sur les Pays-Bas :

Contrairement aux idées reçues le cannabis n'y est pas légal ! La détention et la vente de cannabis sont tolérées uniquement dans les coffee shop titulaires d'une licence. De plus, il existe certaines restrictions : pas de vente aux mineurs, maximum 5 grammes par personnes...

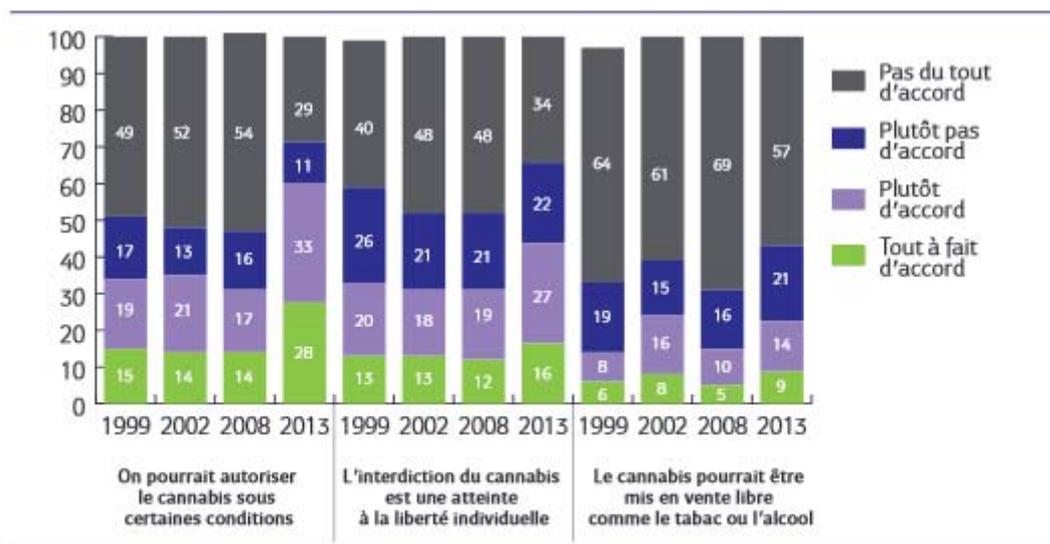
II.5.2 Ce que dit la loi en France (14,24)

La législation française sur les stupéfiants (loi du 31 décembre 1970) concerne « le cannabis, la plante et sa résine, les préparations qui en contiennent ou sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine » et, depuis 2009, le « spice ». Le risque encouru est une amende pouvant aller jusqu'à 3750€ et un an d'emprisonnement. Depuis 2007, les usagers de cannabis interpellés pour la première fois sont obligés de suivre un « stage de prévention contre le cannabis » à leur frais.

La prohibition actuelle est assez inefficace puisque la France reste un des pays les plus consommateurs en Europe ! Et les français l'ont bien compris, qui, à l'heure actuelle, ne connaît pas un fumeur de cannabis ?

Cependant les français restent méfiants vis-à-vis du cannabis, que ce soit en 1999, 2002, 2008 ou 2013, la majorité des français interrogés restent contre la mise en vente libre du cannabis.

Par contre, en 2013, 61% des français sont plutôt d'accord, voir tout à fait d'accord pour autoriser le cannabis sous certaines conditions.



Sources : Enquêtes EROPP 1999, 2002, 2008, 2013 - OFDT

N.B. : Compte tenu des règles en matière d'arrondis, le total des catégories peut différer légèrement de 100 %. Pour la même raison, l'addition de deux catégories, par exemple « Plutôt d'accord » et « Tout à fait d'accord », peut ne pas correspondre exactement aux chiffres donnés dans le texte.

Figure 19 : Evolution de l'opinion des français depuis 1999 sur les politiques publiques en matière de cannabis (24)

Le débat en France revient régulièrement sur la scène. Il convient cependant de bien définir les termes de dépénalisation et légalisation :

- Dépénaliser signifie que l'on renonce à punir un acte considéré jusque là comme un délit et cela sans remettre en cause l'interdit légal.
- Légaliser signifie que la détention de ce produit est autorisée. Sa production et sa distribution peuvent néanmoins être contrôlées et encadrées par l'État.

La légalisation ne doit pas être confondue avec la libéralisation qui reviendrait à supprimer toute interdiction juridique en ce qui concerne l'usage, la détention et le commerce (achat, vente, cession) de cannabis. Dans ce cas, l'Etat n'intervient plus du tout.

La légalisation du cannabis en tant que produit (au même titre que l'alcool ou le tabac) est, à ce jour, juridiquement impossible à mettre en œuvre dans les pays qui ont signés les

conventions internationales, et qui se sont donc engagés à incriminer et sanctionner la culture, la distribution et la production de tout type de stupéfiants.

II.5.3 Aux Etats Unis : la marijuana gagne du terrain (5,26)

Aux Etats Unis, 18 états sur 50 ont légalisés la consommation de cannabis mais uniquement à des fins thérapeutiques. Dans certains états, comme en Californie, cela revient à effectuer une dépénalisation de l'usage car les médecins peuvent prescrire du cannabis pour n'importe quelle affection « susceptible d'être soulagée par la marijuana ».

Deux États (Washington et Colorado) ont adopté, par référendum en 2012, le principe d'une légalisation de la consommation de cannabis, alors même que la loi fédérale reste inchangée. Désormais, donc, consommer du cannabis « à des fins personnelles et récréatives » et posséder jusqu'à 28 grammes de cannabis est autorisé, mais demeure illégal selon la loi fédérale, ce qui crée une situation juridique inédite !

La fin de la prohibition du cannabis « laisse miroiter un formidable potentiel financier ». Selon certaines estimations le marché légal au Colorado pourrait représenter jusqu'à 110 milliards de dollars. C'est la « ruée vers l'or vert ».

En effet, la lutte contre le cannabis coûte très cher, car elle mobilise énormément les forces de police. « Légaliser permet de réallouer les budgets vers des tâches plus adaptées ». L'avantage, c'est qu'un bénéfice important peut être fait grâce à la taxation du produit. L'enjeu est de fixer un prix d'achat final « suffisamment bas pour ne pas déclencher un marché noir trop important, et suffisamment élevé pour ne pas stimuler la consommation ».

(27)

III. Usage thérapeutique

III.1 Le cannabis dans l'histoire (3,6,28)(29)

Tout commence au Turkestan, pays d'origine du chanvre : c'est l'ancien nom donné à une région d'Asie centrale délimitée au nord par les steppes du Kazakhstan et le massif de l'Altaï, à l'est par la Mongolie et la Chine, au sud par l'Inde, le Pakistan, l'Afghanistan et l'Iran, enfin à l'ouest par la mer Caspienne. Des traces de son utilisation y remontent à 3000 ans avant J.C.



Figure 21 : Localisation du Turkestan

Le cannabis est donc une plante originaire d'Asie Centrale, et plus particulièrement localisée sur les pentes de l'Himalaya, encadrée par l'Inde d'un côté et la Chine de l'autre, où elle s'est par la suite répandue.

III.1.1 Le cannabis dans l'Antiquité

III.1.1.1 En Chine

Son utilisation la plus ancienne remonte à 4000 ans avant J.C, en Chine. L'empereur et botaniste Sheng Nung, père de la médecine chinoise, recommandait le chanvre pour soigner la constipation, le béribéri et les rhumatismes. Dans son traité, le *Shen Nung Ben Ts'ao*, le cannabis est appelé *Ma*. Ce terme est utilisé avec une connotation péjorative ce qui laisse penser que les chinois avaient connaissance des effets psychotropes du cannabis, qui devaient être considérés comme des effets indésirables. Le *Ma* était aussi utilisé dans le traitement « des maladies de la femme », vraisemblablement les règles douloureuses.

Le médecin chinois *Hua T'o*, vers 150 avant J.C, utilisait un mélange de résine de cannabis et de vin appelé *Ma-yo* pour anesthésier ses patients. Les quantités devaient être relativement

importantes afin d'entraîner un état d'inconscience suffisant pour que le patient ne souffre pas.

Au XIV^{ème} siècle en Chine, pour la première fois, les graines de chanvre appelées chènevis sont utilisées dans un cadre médical. La consommation régulière assurait, disait-on, longévité et bonne santé. L'huile de chènevis était utilisée par voie externe pour traiter toutes les affections cutanées, et notamment la lèpre.

III.1.1.2 En Inde

En Inde, l'une des références au chanvre les plus anciennes date de 1500 ans avant J.C. Il s'agit de *l'Arthava Veda*, un ensemble d'écritures religieuses où l'on parle du chanvre sous l'appellation *bhang*. D'après ces textes, le *bhang* était une préparation sacrée, capable d'éloigner le Mal et de soulager aussi bien « la détresse physique que morale ». Le chanvre y est décrit comme une plante magique et guérisseuse.

Dans différents ouvrages de médecine traditionnelle hindoue le *bhang* ressort comme un remède pour stimuler l'appétit, et, comme en Chine, traiter la lèpre. Des préparations à base de cannabis sont utilisées pour « améliorer la qualité du sommeil » et « renforcer l'énergie vitale ». Cette plante était couramment utilisée pour soulager tous types de douleurs et les états fébriles.

C'est la pharmacopée indienne, datant du XIII^{ème} siècle, qui décrit pour la première fois l'utilisation du cannabis comme substance psychotrope.

III.1.1.3 En Occident

On ne sait pas grand-chose de l'utilisation thérapeutique du cannabis en Grèce.

Dioscoride (vers 50 après J.C.) écrit que « son suc vert obtenu par pression et distillé est un excellent remède contre les maladies des oreilles ».

Galien (129-199 après J.C.) mentionne à plusieurs reprises dans ces ouvrages cette plante. Il la recommande pour le mal aux oreilles et pour faciliter la digestion.

Cependant, tous deux ont conscience des propriétés psychoactives de cette plante. Galien « redoute qu'elle ne blesse le cerveau quand on en prend trop ». Dioscoride précise « qu'elle fait venir au-devant des yeux des fantômes et illusions plaisantes et agréables ».

Dans l'*Odyssée* d'Homère, il semblerait que le philtre (le nepenthès) offert par Hélène à Télémaque soit à base de chanvre : « Elle jette dans le vin une préparation qui dissipe les chagrins, calme la colère et donne l'oubli de tous les maux »...

III.1.2 Le XIXème siècle : la grande époque du cannabis

Le XIXème siècle est la grande époque du cannabis en Occident. Napoléon Bonaparte lors d'une expédition en Egypte fut agressé au couteau par un musulman sous l'emprise de cannabis. Il publie alors le 8 octobre 1800 un décret visant à interdire l'usage du cannabis en Egypte, sous n'importe quelle forme que ce soit. C'est cependant grâce à cette campagne que les médecins et les soldats se sont intéressés à la résine de cannabis, et la ramenèrent en France.

A la suite de cela, Louis Aubert Roche, médecin chef de retour d'Egypte, publia un ouvrage intitulé *De la peste ou du typhus d'Orient* où il cite le cannabis comme remède contre diverses maladies contagieuses.

Le docteur Moreau de Tours (1804-1884), « médecin des aliénés » à l'hospice de Bicêtre, on parlerait plutôt à l'heure actuelle de psychiatre, publie en 1845 un livre : *Du haschisch et de l'aliénation mentale, études psychologiques*. C'est à lui que l'on doit la plus importante contribution dans l'étude du cannabis thérapeutique en France. Il décrit de manière très précise les effets psychotropes du cannabis. En 1844 avec l'écrivain Théophile Gautier il crée le *Club des Haschischins*, actif jusqu'en 1849. Les séances mensuelles consistaient à étudier et expérimenter les drogues (principalement le haschich).

Un médecin irlandais, William Brooke O'Shaughnessey, après un séjour de 9 ans en Inde, remet en 1841 à l'Académie des Sciences d'Angleterre un rapport mettant en avant les nombreuses applications médicales du chanvre. Il aurait même soigné les règles douloureuses de la reine Victoria avec ! Le cannabis fait alors l'objet de bons nombres de publications scientifiques. Mais à partir des années 1850 le cannabis est éclipsé par la découverte de la morphine et par l'invention de la seringue hypodermique qui permet l'injection des substances solubles dans l'eau. Malheureusement pour lui, le cannabis ne l'est pas et tombe dans l'oubli.

Pour la petite histoire, en 1894 est publié le *Indian Hemp Drugs Commission Report*. Cette étude de plus de 3500 pages réparties en 7 volumes est l'une des études les plus approfondies sur le cannabis. Elle conclut à l'absence de nocivité du chanvre ! C'est les Anglais eux même qui demandèrent aux autorités indiennes d'établir ce rapport, car ils étaient convaincus de la nocivité du cannabis et voulaient imposer leur whisky !

Remarque : A cette époque le cannabis était utilisé sous forme de teinture (extraction des principes actifs par macération dans l'alcool).

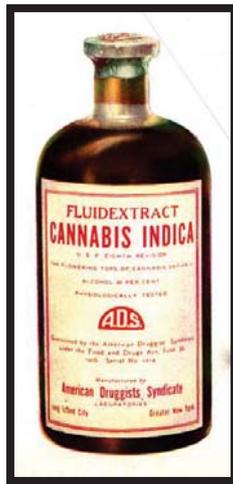


Figure 22 : un flacon de teinture de cannabis distribué par une pharmacie américaine au XIXème siècle (30)

III.1.3 Le XXème siècle : la peur du fléau

En 1925, la Convention internationale de Genève réunit tous les pays s'engageant à se battre contre le trafic de drogue. Pour la première fois, un chapitre traite du « chanvre indien ».

Aux Etats Unis la prohibition de l'alcool proclamée en 1919 est manifestement un échec. Les partisans de la prohibition se recyclent et s'attaquent alors aux drogues. Le Bureau Fédéral des Narcotiques présidé par Harry Anslinger présente le cannabis comme une drogue « éminemment dangereuse » dont la consommation expliquerait les actes de violences qui ont lieu dans le pays et l'irrespect des Noirs sur les Blancs. Après 7 ans de campagne empreinte de xénophobie il présente au congrès le *Marijuana Tax Act* et la loi passa en 1937 instaurant la taxation de tous les acteurs de la filière chanvre : importateurs, producteurs, industriels, utilisateurs, intermédiaires commerciaux, prescripteurs...Harry Anslinger

affirmait que « la marijuana incitait à la violence plus que n'importe qu'elle autre drogue » et resta à la tête du BFN pendant plus de 30 ans. Bref, l'usage thérapeutique du cannabis prend fin en 1937.

Parallèlement, dans les années 1930, en Jamaïque, le mouvement *rastafari* voit le jour. Le culte rastafari est basé sur la consommation de cannabis. C'est un groupe spirituel qui prône le retour aux sources culturelles africaines. Les membres portent les cheveux longs et sont végétariens. L'utilisation de cannabis va être rapidement associée à la musique *reggae* et à ces chanteurs dont le plus connu reste Bob Marley. Ce culte prend une grande ampleur et concerne vers les années 1960 plus de 350 000 personnes.

La Convention unique de 1961 généralise au niveau mondial les mesures prohibitionnistes américaines. Le chanvre est classé « stupéfiant sans intérêt médical ». Le prétexte essentiel à cette prohibition était la « théorie de l'escalade » autrement dit l'utilisation du cannabis est « un premier pas vers l'usage de l'héroïne ». Cette théorie est à l'heure actuelle réfutée par la majorité des scientifiques.

C'est à partir des années 1970 que la dépénalisation va être revendiquée aux Etats-Unis d'abord, puis en Europe. En France « l'Appel du 18 joints » marque le début du changement des mentalités. Ce texte publié par le quotidien *Libération* est en faveur de la dépénalisation du cannabis. Tous les signataires de l'appel déclarent « avoir déjà fumé du cannabis en diverses occasions et avoir, éventuellement, l'intention de récidiver ». Les premières lignes sont restées connues : « *cigarette, pastis, aspirine, café, gros rouge, calmants font partis de notre vie quotidienne. En revanche, un simple joint de cannabis peut vous conduire en prison ou chez un psychiatre* ».

Un débat voit le jour, cependant, si de nombreux pays européens ont revu leur position quant à l'usage du cannabis, on ne note aucune évolution importante en France.

En 1941, le cannabis est supprimé de la pharmacopée américaine. Il en sera de même en France en 1953. En 1976 les Etats Unis décident d'interdire les recherches indépendantes sur l'usage médical du cannabis. « Le cannabis ne sera jamais un médicament, au sens moderne du terme, et l'herbe qui rend fou devait être combattue par tous les moyens ».(31).

A la même époque le chanvre à fibre tombe dans l'oubli, détrôné par les fibres synthétiques. C'est la fin du cannabis.

III.2 Médicaments sur le marché (30,32,33) (34)

C'est à Jérusalem en 1964 que le professeur Mechoulam et son équipe met en évidence la structure du THC. Trente ans après, en 1992, il met en évidence son équivalent endogène, l'anandamide puis le système endocannabinoïde. Cette découverte entraîne « une réelle effervescence dans les laboratoires de l'industrie pharmaceutique » et la mise sur le marché de plusieurs médicaments.

III.2.1 Le Marinol® (dronabinol)



Figure 23 : Le Marinol® (35)

C'est le premier médicament à base de cannabinoïdes mis sur le marché. Il est commercialisé aux Etats Unis à partir de 1986 contre les nausées induites par les chimiothérapies. Il existe aussi au Canada. Il est constitué de THC synthétique. Il s'utilise par voie orale sous forme de capsules de 2.5mg, 5mg ou 10mg.

En 1993 son indication s'élargit au traitement de la perte d'appétit chez les patients atteints du SIDA.

Mais les patients reprochent au Marinol® d'entraîner des crises d'angoisse. Et effectivement, des études ont confirmé que le THC seul et utilisé pur est anxiogène. De plus, les études tendent à montrer que le THC seul n'est pas aussi efficace que la plante entière.

Son inconvénient, c'est aussi le prix ! S'il est cher (300 dollars par ordonnance) c'est parce qu'il est d'origine synthétique et non naturelle ! C'est pourquoi, et nous le détaillerons plus tard, certaines compagnies vont plutôt s'intéresser à la plante entière.

Le Marinol® est disponible depuis 2001 en France uniquement dans le cadre d'une ATU nominative (autorisation temporaire d'utilisation) lorsqu'il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Il est soumis à la réglementation des médicaments classés stupéfiants. Cela concernerait une dizaine de personnes par an.

III.2.2 Le Césamet® (nabilone)



Figure 24 : le Césamet®(36)

C'est un analogue synthétique du THC.

Ce médicament s'utilise par voie orale, sous forme de gélules de 1 mg. Il n'a qu'une seule indication : la prévention des nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapies anti cancéreuses. Il n'est commercialisé qu'au Canada, en Australie et en Angleterre et en Espagne. Aux Etats Unis il a été retiré du marché suite à de nombreux effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Somnolence
- Euphorie
- Etourdissement
- Maux de tête
- Problèmes de coordination

Chaque personne peut réagir différemment au Césamet®, les prises (surtout les premières) doivent se faire avec un adulte de confiance. Les effets secondaires mentaux peuvent durer jusqu'à 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Au niveau somatique il est à noter que le Césamet® peut modifier le rythme cardiaque et la pression artérielle.

En France, il est classé comme stupéfiant dans la catégorie cannabinoïdes de synthèse et n'est pas commercialisé comme médicament.

III.2.3 Le Sativex® (37) (38)



Figure 25 : le Sativex® (37)

Il s'agit là d'un extrait complet de la plante commercialisé sous la forme d'un spray buccal. Chaque pulvérisation contient 2.7 mg de THC et 2.5 mg de cannabidiol.

On utilise ici la voie d'administration sublinguale : le médicament est vaporisé dans la bouche du patient, gardé quelques instants en bouche avant d'être avalé. L'effet est ainsi beaucoup plus rapide qu'avec les formes orales et le patient peut adapter le dosage en fonction de ses besoins. En effet, il est à noter qu'avec le cannabis, le dosage dépend de la maladie, mais aussi de la sensibilité individuelle. Il peut également varier d'un jour à l'autre en fonction des symptômes.

Le principal effet indésirable est l'apparition d'étourdissements/vertiges. Cela se produit le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.

Cette spécialité est disponible au Canada depuis 2005, et actuellement aussi disponible au Royaume-Uni, en Espagne et en Allemagne. Ce médicament est indiqué chez les patients atteints de sclérose en plaques pour soulager les contractures sévères (spasticité) et les douleurs qu'elles entraînent.

Le Canada a élargi son AMM « le Sativex® est indiqué pour le traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée. »

En France, le décret du 5 Juin 2013 permet pour la première fois la mise sur le marché de médicament à base de cannabis. Ainsi, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a délivré une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le Sativex® le 8 janvier 2014, avec la même indication que les autres pays européens : « spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques ».

A ce jour, aucune date n'est fixée pour la commercialisation du médicament, annoncée pour début 2015 par le laboratoire Almirall (partenaire européen du laboratoire GW Pharmaceuticals). Les conditions de prescription et de délivrance sont une primo-prescription réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers. Comme il s'agit d'un médicament de la classe des stupéfiants (comme les opiacés), l'ordonnance ne donne accès qu'à 28 jours de traitement. Elle n'est pas renouvelable. Cependant les renouvellements peuvent être effectués par le médecin généraliste pendant 6 mois.

L'ANSM estime autour de 2 000 le nombre de patients potentiels. Almirall avance 5 000.

La délivrance se fera dans les pharmacies de ville, et non pas dans celles des hôpitaux (comme cela a été envisagé au départ). Les pharmaciens vont cependant devoir s'organiser, car le produit doit être conservé au frais, mais aussi, comme tout médicament classé stupéfiant, dans un coffre.

«Nous allons mettre en place un suivi en matière de pharmacovigilance et d'addictovigilance», précise Nathalie Richard, de la direction des médicaments en neurologie, psychiatrie et des stupéfiants de l'ANSM. « Les chiffres de vente seront surveillés de près. Il faut éviter les abus et les prescriptions hors AMM pour du sevrage ou pour atténuer les nausées des malades en chimiothérapie ou le manque d'appétit de ceux atteints par le VIH. Les études cliniques concernant ces indications sont encore insuffisantes. »

Almirall ne pense cependant pas lancer son Sativex® avant début 2015, car l'AMM n'est qu'une première étape. Il doit maintenant soumettre le dossier à la Haute autorité de santé et au Comité économique des produits de santé pour discuter du prix de son médicament et des modalités de son remboursement. « *En moyenne en Europe, le traitement coûte entre 400 et 440 euros par an* », indique son directeur.

Figure 26 : Décret du 5 Juin 2013 – parution au Journal Officiel le 7 Juin 2013 (34)

7 juin 2013 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 13 sur 147

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés

NOR : AFSP1308402D

Publics concernés : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; titulaires d'autorisation de mise sur le marché ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique ; professionnels de santé ; pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ; pharmaciens d'officine.

Objet : permettre la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés, conformément à la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Entrée en vigueur : le présent décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le texte modifie l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour permettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou ses dérivés et autoriser les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-8 et R. 5132-86 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Devant le premier alinéa, il est inséré un I ;

2° Devant le quatrième alinéa, il est inséré un II ;

3° Après le cinquième alinéa, il est ajouté un III ainsi rédigé :

« III. – Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1^o et 2^o du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre I^{er} du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. »

III.2.4 Les formes naturelles (39)

Bedrocan (située au Pays Bas) est la seule usine en Europe à produire du cannabis médical. Elle est aussi la seule autorisée à en produire au Pays Bas où la distribution est contrôlée par le ministère de la Santé. Ces formes naturelles sont disponibles en pharmacie et délivrées sur prescription médicale depuis 2003. Le cannabis médical de Bedrocan est exporté en Finlande, en Italie et en Allemagne.

Le nombre de clients néerlandais stagne du fait du prix des produits : entre 7 et 12 euros le gramme. De plus, l'utilisation du cannabis médical en Hollande n'est autorisée que pour le SIDA, le syndrome de Gilles de la Tourette et le cancer en phase terminal. La plupart des patients préfèrent donc cultiver eux même ou acheter le cannabis de leur choix dans un *coffee shop*.

BEDROCAN commercialise plusieurs variétés de cannabis médical : chaque variété présente un niveau de cannabinoïdes (THC et CBD) différent.

Tableau 8 : Teneur en THC et cannabidiol des différentes variétés de cannabis médical commercialisées par BEDROCAN (39)

	Bedrocan®	Bedrobinol®	Bediol®
THC	18%	13.5%	6%
CBD	< 1%	< 1%	8%

La dernière variété, commercialisée en 2011 est appelée Bedica®. Elle contient environ 14% de THC et moins de 1% de la CDB. Une quantité remarquable de myrcène se trouve dans Bedica® : il s'agit d'un composé qui est peu ou pas trouvé dans les trois autres variétés. Le myrcène est connu pour son effet calmant et sédatif.

« Les variétés de cannabis médical de Bedrocan sont produites selon les normes pharmaceutiques et sont exemptes de contaminants chimiques et microbiologiques. Elles sont assujetties à des procédures d'assurance qualité strictes, de même qu'à des tests réguliers pour détecter les contaminants que sont la moisissure, les champignons, les bactéries et les métaux lourds, qui peuvent représenter un risque grave pour les patients ayant un système immunitaire affaibli. BEDROCAN n'utilise aucun pesticide chimique. ».



Figure 27 : Deux variétés de cannabis médical commercialisé par BEDROCAN (39)

Mais comment s'utilise ce cannabis médical ? Par inhalation, bien sûr !

L'inhalation présente deux principaux avantages :

- Le patient contrôle précisément la dose dont il a besoin
- Le soulagement est quasi immédiat (alors qu'il faudra au moins une heure pour qu'une forme orale fasse effet).

Par inhalation, 15 à 25% du cannabis contenu dans la cigarette passera dans le sang. Par voie orale, la majeure partie du THC passe dans le sang et est détruite dans le foie avant de pouvoir atteindre ses récepteurs spécifiques. Ainsi seulement 5 à 10% du THC ingéré initialement atteindra ses sites de liaison. Ce qui est bien plus faible que par inhalation.

Afin d'éviter les problèmes liés au fait de fumer le cannabis, certains patients préféreront utiliser des dispositifs permettant de vaporiser les principes actifs du cannabis (comme le système Volcano®). En effet, la vaporisation permet d'éviter à l'utilisateur d'être confronté aux produits toxiques issus de la combustion.

« La technique de vaporisation consiste à traverser sur les matières végétales un air chaud qui libère les ingrédients évaporables par l'effet de la chaleur contrôlée à une température légèrement supérieure au point de vaporisation, permettant ainsi leur inhalation. »

C'est la société allemande Storz & Bickel Volcano qui commercialise le premier appareil de soins pour l'administration de cannabinoïdes certifié d'un agrément médical pour l'usage thérapeutique du cannabis médical.

Certains patients utilisent les fleurs sous forme de tisanes. Cependant le THC étant pratiquement insoluble dans l'eau, la tisane en contiendra peu. En revanche elle contiendrait d'autres cannabinoïdes. La composition en principes actifs de la tisane de chanvre est encore mal étudiée mais est relativement populaire auprès d'un certain nombre de patients. Elle s'obtient en faisant bouillir un gramme de cannabis dans un demi-litre d'eau. Elle doit être consommée rapidement car même mise au réfrigérateur elle perd en 24h près de la moitié de ses constituants.

III.2.5 Les contre indications (6)(22)

La seule contre indication absolue d'un traitement par cannabis qu'il soit naturel ou de synthèse est l'allergie. Ce phénomène reste cependant très rare.

Grossesse et allaitement :

Pour ce qui est de la grossesse, nous savons que le THC passe la barrière placentaire facilement puis, comme il est lipophile, va se fixer sur le cerveau du fœtus. Il est admis que le cannabis n'est pas une substance tératogène contrairement à l'alcool. Les effets sur la croissance du fœtus sont controversés : cela dépend de la dose et des consommations associées (tabac, alcool). Cependant l'exposition au cannabis *in utero* affecterait le développement des fonctions cognitives et exécutrices. Une étude a montré qu'une exposition au premier trimestre de la grossesse augmenterait le risque, vers 10 ans, d'apparition de troubles type hyperactivité ou anxiété.

En ce qui concerne l'allaitement maternel : « la toxicité directe de la consommation de cannabis pendant l'allaitement n'est pas mise en évidence à ce jour ».

Les troubles psychiatriques graves...

...et particulièrement la schizophrénie. En effet dans ce cadre là il a été démontré que le cannabis est un facteur de mauvais pronostic. Il entraîne une symptomatologie plus sévère, des rechutes plus fréquentes, une moins bonne observance et des hospitalisations plus fréquentes.

Maladies cardiovasculaires :

Type angor, post infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou troubles du rythme. Il convient de ne pas utiliser de doses trop élevées et de rester à des doses comprises entre 5 à 15 mg de THC.

La personne âgée :

On remarque que les patients âgés sont plus sensibles aux effets psychotropes et peuvent donc faire l'objet d'effets secondaires désagréables même pour des doses comprises entre 2.5 et 5 mg de THC. Il convient donc d'en tenir compte et d'adapter la posologie.

Conduite de véhicule ou de machines :

Cette faculté dépendra de chaque personne et de la dose utilisée. Il est donc recommandé de prendre des précautions particulières tant que le patient n'a pas atteint la tolérance de la thérapie. C'est-à-dire tant qu'il ne maîtrise pas l'intensité des effets et leur évolution.

III.3 Le cannabis médical : tour d'horizon des législations

La (re) découverte des propriétés thérapeutiques du cannabis dans les pays occidentaux est récente. En fait, c'est dans les années 1980, avec l'épidémie du SIDA, que le cannabis thérapeutique va réapparaître. En effet, à cette époque le VIH est très mal connu et les traitements quasi inexistantes. Les malades perdent beaucoup de poids, ils sont atteints d'un syndrome cachectique, autrement dit, sont d'une maigreur alarmante. Les propriétés oréxigènes du cannabis sont redécouvertes, puis toutes les autres : antiémétiques, traitement du glaucome...etc.

Ainsi à l'heure actuelle, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Hollande, en Belgique, en Suisse et dans plusieurs états des Etats-Unis la prescription et la délivrance de cannabis est désormais possible.

III.3.1 Aux Etats Unis : une situation complexe (30,40)

Aux Etats Unis la situation est assez confuse. En effet, de nombreux états ont légalisé le cannabis médical mais le gouvernement fédéral y reste opposé. Ainsi, en Californie, le

cannabis thérapeutique est devenu légal en 1996 suite à un référendum (66% de oui) mais les utilisateurs pouvaient être poursuivis par la police fédérale. La situation a commencé à s'améliorer après l'élection du président Obama car celui-ci a exprimé le souhait que les utilisateurs de cannabis médical ne soient plus poursuivis.

La « proposition 215 » votée en Californie en 1996 autorise donc les patients éligibles à posséder et/ou cultiver du cannabis. De nombreux états américains vont emboîter le pas à la Californie : l'Oregon et l'état de Washington en 1998, Maine et l'Alaska en 1999, Colorado, Hawaï et Nevada en 2000, Maryland en 2003, Montana et Vermont en 2004, Rhode Island en 2006, le Michigan en 2008.

Il est remis aux patients concernés une carte d'identité qui prouve que son porteur utilise le cannabis à des fins médicales. Cette carte prouve que le patient a une recommandation médicale ou l'approbation d'un médecin exerçant dans l'état concerné. A part en Californie où la liste n'est pas limitative, les autres états ont fait une liste des pathologies pour lesquelles l'emploi du cannabis comme médicament est autorisé. On y retrouve le sida, les cancers, le glaucome et la sclérose en plaques.

A part la Californie, les autres états imposent une limitation dans la quantité possédée (28 grammes) et/ou le nombre de plants cultivés (6 le plus souvent).

C'est ainsi que se sont développés à partir des années 1980 les *Cannabis Buyers Club* : dispensaires dans lesquels les patients cultivent, vendent et achètent. En 2006 on en comptait une trentaine juste dans la ville de San Francisco et plus de 120 dans toute la Californie.

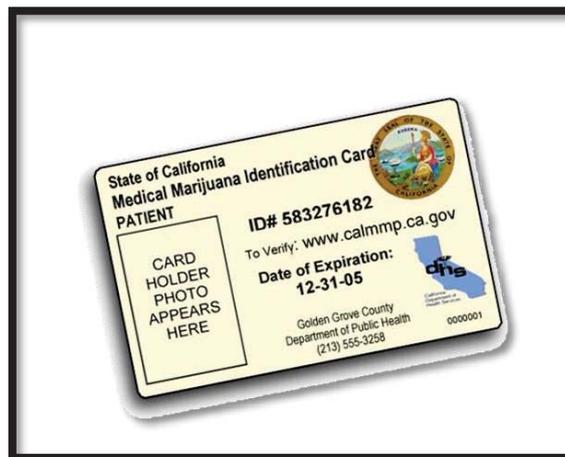


Figure 28 : carte d'identité permettant à son porteur l'utilisation de cannabis à but médical

III.3.2 Au Canada : un règlement d'accès au cannabis médical strict (30,41)

Le 30 Juillet 2001 le ministère de la Santé canadien met en place le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM). Depuis certains patients peuvent se voir délivrer un permis d'utilisation ou de production à des fins thérapeutiques ou bien se procurer du cannabis médical via le ministère de la Santé. Le fournisseur officiel du gouvernement est Prairie Plant System Inc.

Les patients concernés sont ceux souffrant de :

- Fortes douleurs ou spasmes musculaires persistants liés à une **sclérose en plaques** ou une **maladie de la moelle épinière**
- Fortes douleurs, cachexie, anorexie, perte de poids, nausées liées au **cancer** ou au **SIDA**
- Fortes douleurs liées à des **formes graves d'arthrite**
- **Epilepsie**
- Symptômes traités dans le cadre des **soins de fin de vie**

La demande peut aussi être effectuée par des patients souffrant de « symptômes affaiblissants liés à une condition médicale non comprise dans la liste précédente ».

PPS commercialise différents types de cannabis médical via CanniMed® Ltd.:

- CanniMed® **22.1** : la plus haute concentration en THC de la gamme
- CanniMed® **17.1**
- CanniMed® **15.5**
- CanniMed® **12.0** : c'est le produit distribué par Santé Canada conseillé pour les patients débutant un traitement par cannabis.
- CanniMed® **9.9**
- CanniMed® **4.10** : Le CBD peut compenser les symptômes d'anxiété parfois causés par le THC. « Un choix logique pour les patients sensibles au THC ».
- CanniMed® **1.13** : Il n'a quasiment aucun effet psychotrope du fait de sa concentration de THC très basse. « Un potentiel intéressant pour le traitement des enfants atteint de formes sévères d'épilepsie et les adultes qui sont sensibles au THC ».



Figure 29 : Etiquetage du cannabis médical produit par PPS (41)

Pour les patients qui ont obtenu le permis médical, il y a trois possibilités :

- Cultiver soi-même (permis de production)
- Passer commande auprès du gouvernement
- Se fournir au marché noir

Le problème, outre le prix, est que les patients se plaignent du manque de pureté et de qualité du cannabis fourni par le gouvernement. La vérité est que peu de patients l'utilisent car ils préfèrent se fournir dans des dispensaires associatifs. La police locale les autorise dans les villes de Montréal, Toronto, Ottawa, Vancouver, Victoria et Nelson.

III.3.3 En Europe : des législations variées (42)

En Europe, la situation est complexe, puisque chaque pays dispose de ses propres lois sur les stupéfiants. Bien que les propriétés thérapeutiques soient de plus en plus établies, l'ONU n'a pas encore modifiée sa position et le cannabis reste classé comme « stupéfiant ne présentant pas de propriétés thérapeutiques ».

Comme nous l'avons vu précédemment, la France est un pays très strict en matière de cannabis que ce soit récréatif ou thérapeutique. Depuis 2001, le Marinol® peut être prescrit dans le cadre d'une ATU nominative, ce qui reste une procédure assez complexe. Le Sativex® a obtenu très récemment une AMM en France et devrait être commercialisé début 2015, mais avec des conditions de délivrance et de stockage très encadrées (il suit la réglementation des stupéfiants).

Si en France, les prescriptions restent très encadrées et se limitent à une centaine par an à l'heure actuelle, ce n'est pas le cas dans tous les pays d'Europe. Au Pays-Bas par exemple, depuis 2003, il est possible d'obtenir, sur ordonnance, du cannabis médical naturel ou des

cannabinoïdes de synthèse. C'est aussi là que se trouve la seule usine européenne de cannabis médicale : Bedrocan, dont le cannabis médical est exporté en Finlande et en Italie.

En Allemagne, les prescriptions de cannabis médical ont été autorisées en 2008. Trois médicaments sont autorisés : le Marinol®, le Césamet® et le Sativex®. Mais seul le Sativex® est remboursé. En 2012, l'équivalent du permis de production canadien est créé. Il devient alors possible, pour certains patients, d'acheter des plants de cannabis en pharmacie et de les faire pousser chez eux. Il faut pour cela une autorisation exceptionnelle de l'Office fédéral des narcotiques. Environ deux cents personnes bénéficient de cette autorisation de production.

L'Espagne est un des pays d'Europe le moins sévère vis-à-vis du cannabis, que ce soit pour l'usage récréatif ou thérapeutique. Car, en fait, si la vente est interdite par le code pénal, la consommation, elle, ne l'est pas. La plante peut également être cultivée soit en privé soit dans des associations (à but non lucratif). Le nabilone et le Sativex® ont chacun une AMM sur l'ensemble du territoire espagnol.

Si le Royaume-Uni autorise le Sativex® (produit par un laboratoire britannique rappelons le !) il ne le rembourse pas ! Le coût assez élevé est donc laissé à la charge du patient.

En République tchèque - le pays européen qui compte la plus forte proportion de consommateurs (tous usages confondus) - le cannabis médical est autorisé depuis fin 2012. En pratique, faute de sociétés ayant des licences d'importation, aucun patient n'a encore pu en bénéficier. Le prix des traitements est également considéré comme un important obstacle.

III.4 Propriétés thérapeutiques du cannabis et perspectives thérapeutiques

L'usage médical du cannabis remonte à plus de 5000 ans. Tombé dans l'oubli au début du XXème siècle, le cannabis et ses propriétés thérapeutiques suscitent aujourd'hui un intérêt grandissant dans le monde. En effet ses vertus thérapeutiques sont nombreuses, certaines connues depuis la nuit des temps et redécouvertes (analgésique, antispasmodique, anti émétique), d'autres cependant constituent des découvertes récentes.

III.4.1 Analgésique (6,43)

La douleur se définit comme « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable, associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou présentées en des termes décrivant de telles lésions ». On distingue deux types de douleur :

- La douleur nociceptive (par excès de nociception) : qui résulte de l'activation des récepteurs périphériques de la douleur et qui transmettent l'information au cerveau par les nerfs périphériques via la moelle épinière.
- La douleur neuropathique ou neurogène : elle est liée à la destruction ou la lésion d'une structure nerveuse périphérique ou centrale. Elle est caractérisée par la sensation de brûlure ou de décharge électrique. Les chercheurs se sont intéressés à la capacité du cannabis à soulager ce type de douleur car elles sont souvent résistantes aux antalgiques classiques et l'arsenal thérapeutique dont on dispose pour les soulager est réduit.

Il faut distinguer la **douleur aiguë** (qui est un symptôme) de la **douleur chronique** (qui est considérée comme une maladie à part entière). On parle de douleur chronique après un délai d'évolution de 3 à 6 mois. Les cannabinoïdes semblent intéressants dans le traitement des douleurs chroniques et en particulier pour les douleurs cancéreuses.

En effet, si l'effet antalgique pour les douleurs par excès de nociception a été clairement démontré, il est également prouvé que les cannabinoïdes agissent sur les douleurs neuropathiques.

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation du THC sous forme orale, la plus ancienne datant de 1975 par Noyes *et al.* Les conclusions laissent penser que l'utilisation par voie orale n'est pas la plus efficace. Il faudrait utiliser au moins 15 mg de THC par prise, ce qui augmente le risque d'apparition d'effets indésirables. De plus le soulagement n'est pas immédiat car l'absorption est lente, et variable d'un individu à l'autre. Ainsi Grotenhermen écrit « *Bien que la morphine et le tramadol, soient des antidouleurs plus puissants, dans certains cas le cannabis et le Dronabinol sont plus efficaces. Toutefois, il convient d'ajouter que leur effet thérapeutique reste relativement imprévisible. Cela signifie que l'on ne sait souvent pas pourquoi le Dronabinol présente un effet thérapeutique chez un patient et pas chez un autre.* »

Par voie sublinguale (Sativex®), l'absorption se fait par les muqueuses buccales, très vascularisées, et les principes actifs arrivent sur leurs sites d'action sans avoir subi de dégradation. Des études menées en 2003 concluent à un soulagement de la douleur dans le cas :

- De douleurs cancéreuses (Notcutt *et al*)
- De douleurs chroniques centrales associées à une atteinte du plexus brachial (Bermann *et al.*)

Par contre une étude menée en 2006 (Holdcroft *et al.*) sur les douleurs post-opératoires conclue à une inefficacité du Sativex® dans le soulagement de la douleur.

L'activité antalgique des cannabinoïdes seuls a été évaluée comme étant de puissance égale à celle de la codéine. Les études *in vivo* sur les animaux ont montré que la morphine et les cannabinoïdes utilisés ensembles ont au moins un effet antalgique additif, voire synergique. Le principal intérêt de cette association est de pouvoir ainsi diminuer la dose de morphine. De plus, le cannabis pourra, de part ses propriétés anti émétiques, permettre de limiter les nausées induites par les opiacés.

En conclusion :

- Le cannabis a un intérêt dans le traitement des douleurs chroniques, en particulier dans les douleurs neuropathiques et les douleurs cancéreuses.
- La voie sublinguale paraît plus adaptée que la voie orale.
- La prise concomitante avec de la morphine augmente l'effet de celle-ci ce qui permet d'en diminuer la dose et de limiter ainsi les effets indésirables (nausées, sédation, constipation).

De plus, une étude réalisée par le Docteur Udo Schneider et ses collègues de la Faculté de médecine de Hanovre en 2003 a montré que le CT3 qui est un dérivé synthétique du métabolite non psychotrope du THC, le THC-COOH, est efficace dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. (44)

III.4.2 Anti émétique (45,46) (6)

Un antiémétique est un médicament qui agit contre les vomissements et les nausées. Le cannabis est intéressant dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anti cancéreuses et réfractaires aux anti-émétiques classiques. Et c'est d'ailleurs avec cette indication là qu'il réapparaît dans la pharmacopée américaine en 1987 (Marinol®).

Cette propriété thérapeutique a été très étudiée : il y a eu environ 40 études sur le sujet, la plupart menées dans les années 80-90. De plus, des études ont montré que l'utilisation du THC à faibles doses renforce l'efficacité d'autres médicaments antiémétiques si on les prend simultanément. Globalement, ces recherches ont permis de mettre en évidence l'efficacité des traitements à base de THC pour atténuer les nausées chez les patients qui suivent une chimiothérapie anticancéreuse. Dans les essais avec le Dronabinol, les doses variaient entre 7,5 et 20 mg par prise, renouvelées en moyenne tous les quatre heures.

Au début des années 70, quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que le cannabis leur permettait de réduire les effets indésirables provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication. Pour ce faire, ils ont utilisé principalement des cannabinoïdes purs, dont le THC et deux cannabinoïdes synthétiques, le nabilone et le lévo-nantradol. En 1975, des médecins de Boston ont publié pour la première fois les résultats d'une étude menée en double aveugle. Dans cette étude, 22 patients atteints d'un cancer qui n'ont pas pu être suffisamment soulagés par les médicaments antiémétiques habituels, ont reçu un traitement à base de THC (Sallan, 1975). Les résultats ont pu être exploités pour 20 de ces patients. L'action du THC a été décrite comme étant très efficace pendant près de 35 % du temps de la chimiothérapie et moyennement efficace pendant environ 45 % des cycles. Cela correspond globalement à un taux de réactions positives d'environ 80 %. En revanche, aucun effet n'a pu être observé sur les 20 % du temps restant.

En 2002, des tests sur animaux ont révélé que le cannabidiol (CBD) était également bénéfique dans le traitement des nausées (Mechoulam & Parker). Cela montre que certains cannabinoïdes, dépourvus d'effets psychotropes comme le cannabidiol, pourraient être utilisés contre les nausées liées aux chimiothérapies. « Uniquement centrées sur le THC et récemment sur le CBD, les recherches du passé sont largement obsolètes. Le cannabis thérapeutique n'est

pas qu'un composant isolé. Utiliser une association complexe de cannabinoïdes semble préférable » c'est la conclusion de la dernière publication du Professeur Mechoulam (Mechoulam et Parker, 2013).

« L'effet anti-émétique des dérivés du cannabis était jusqu'à présent connu, mais pas son mécanisme d'action » rappelle Marja Van Sickle, de l'Université de Calgary, au Canada. Avec ses collègues, elle a mis au jour l'implication du récepteur CB1 et le rôle des endocannabinoïdes, chez le furet (qui est un modèle animal proche de l'homme) pour le vomissement. Ils ont montré que l'activation des récepteurs CB1 par les agonistes delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), WIN 55,212-2 et méthanandamide, inhibait nausées et vomissements, et que cette action pouvant être contrée par un antagoniste sélectif des récepteurs CB1.

Depuis le début des années 90, de nouveaux médicaments, très efficaces en association avec les traitements anticancéreux, ont été introduits. Il s'agit des antagonistes à la sérotonine de type 5HT3, tels que l'ondansétron. Ces antagonistes sont très efficaces et dans beaucoup de cas, ils sont même plus bénéfiques que les produits naturels issus du cannabis. Cependant, un certain nombre de patients ne sont pas suffisamment satisfaits des « sétrons » pour atténuer leurs nausées. Parmi eux se trouvent des personnes qui pourraient être traitées avec des produits à base de cannabis. Par ailleurs, des résultats indiquent que le THC pourrait être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antiémétiques en vue de retarder l'apparition des nausées (Meiri, 2007).

III.4.3 Oréxigène (30) (47) (48)

Une substance oréxigène est une substance qui est susceptible de stimuler ou d'augmenter l'appétit. Cette propriété connue du cannabis est intéressante dans la prise en charge des patients avec des pathologies induisant une perte de poids, les deux principales étant le SIDA et les cancers. Et c'est d'ailleurs dans cette indication là que sont commercialisés le Marinol® et le Césamet®. L'effet oréxigène du cannabis s'observe à posologie faible ou modérée, ce qui permet de ne pas avoir d'effets indésirables.

Si le cannabis est utilisé pour prendre du poids, les scientifiques s'y sont aussi intéressés pour en faire perdre et réaliser des essais cliniques avec des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes comme éventuels anorexigènes chez les obèses.

Les cannabinoïdes stimulent la prise alimentaire par l'intermédiaire des récepteurs CB1 centraux. Chez la souris obèse, l'administration de rimonabant, antagoniste sélectif des récepteurs CB1, induit une hypophagie transitoire qui ne suffit cependant pas à expliquer la perte de poids prolongée. Ce qui laisse supposer l'existence d'effets périphériques des récepteurs CB1 sur le métabolisme énergétique. Cette hypothèse fait actuellement l'objet d'études.

Il est admis aujourd'hui que les cannabinoïdes ont un rôle sur la lipogénèse adipocytaire. En effet, les récepteurs CB1 sont présents au niveau des adipocytes et leur activation permet de diminuer la lipolyse en inhibant le cycle d'oxydation des acides gras dans la mitochondrie.

Les résultats de quatre essais en phase III évaluant l'efficacité du rimonabant sur des patients obèses sont concordants avec les données expérimentales. Une posologie de 20 mg de rimonabant par jour permet une perte de poids de 5 à 10% par rapport au placebo.

Cette molécule a été commercialisée en France en 2007 sous le nom commercial de Acomplia®. Son utilisation a été très encadrée et pour cause, certains effets indésirables type troubles de l'humeur et risque suicidaire auxquels s'ajoute le risque de mésusage (maigrir uniquement à des fins esthétiques chez des patients non obèses). Cependant le rapport bénéfice/risque se révélant insuffisant il est rapidement retiré du marché, dès 2008.

Luigi Bellocchio a publié une thèse en Octobre 2010 sur le rôle du récepteur cannabinoïde de type 1 sur des populations neuronales spécifiques dans la régulation de l'équilibre énergétique. Il fait partie du NeuroCentre Magendie U 862 INSERM de l'Université de Bordeaux 2.

Il y explique que le système endocannabinoïde est maintenant reconnu comme « un important modulateur de la prise alimentaire et de la balance énergétique » ; et que les récepteurs cannabinoïdes de type 1 et ses ligands endogènes, le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) et l'anandamide sont largement présents au sein du cerveau ainsi qu'au niveau des organes périphériques impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique (le foie, le tissu adipeux, les muscles squelettiques, le pancréas et le tractus gastro-intestinal). La stimulation pharmacologique des récepteurs CB1 conduit généralement à une augmentation de la prise et du stockage énergétique, donc permet la prise de poids. Tandis que les antagonistes CB1 exercent les effets opposés.

Il a été prouvé que les antagonistes CB1 n'exercent que des effets anorexigènes transitoires, ceux-ci disparaissant après quelques semaines de traitement chez l'animal et quelques mois chez des patients obèses.

Tandis qu'avec les agonistes CB1 on obtient des résultats différents en fonction des doses :

- des doses faibles à modérées augmentent la prise alimentaire chez l'animal
- de fortes doses diminuent les comportements d'ingestion

Ceci s'explique par le fait que « les récepteurs CB1 sont exprimés sur différentes populations neuronales, dont les neurones GABAergiques et glutamatergiques corticaux ».

Et il a été ainsi démontré que « les récepteurs CB1 localisés au niveau du striatum ventral sont associés à une action hypophagique via une inhibition de la transmission GABAergique. Alors que, au contraire, les récepteurs CB1 cérébraux modulant les transmissions excitatrices sous-tendent l'effet orexigène bien connu des cannabinoïdes ».

III.4.4 Anti spasmodique (37)

L'action antispasmodique des cannabinoïdes est une propriété reconnue. Le laboratoire GW Pharmaceuticals qui commercialise le Sativex® a parrainé beaucoup d'essais cliniques sur les effets de ce dernier dans les symptômes de la sclérose en plaques (spasticité, mais aussi douleurs neuropathiques et contrôle de la vessie). Dont une en 2010 qui concluait que le Sativex® était bien toléré et permettait bel et bien de réduire la spasticité chez les patients testés. Le Sativex® est aujourd'hui commercialisé et indiqué comme traitement contre les contractures sévères (spasticité) chez les patients adultes atteints de la sclérose en plaques qui n'ont pas répondu de manière adéquate à d'autres médicaments anti-spasticité et qui démontrent une amélioration cliniquement significative des symptômes de la spasticité liée au cours d'un premier essai de thérapie.

III.4.5 Effet antitumoral (37) (48) (49) (50)

Les propriétés antiprolifératives du cannabis sont connues depuis des décennies. L'activité antinéoplasique du THC a été montrée avant même que le système endocannabinoïde n'ait été découvert. De même, il est de fait maintenant que les endocannabinoïdes tels que l'anandamide et le 2-AG inhibent la prolifération cellulaire cancéreuse. Les récepteurs des

cannabinoïdes sont surexprimés de manière significative dans certains cancers, et l'activation *in vitro* de ces récepteurs réduirait la prolifération cellulaire dans différentes tumeurs (sein, prostate, cancer colorectal, gliome, mélanome, leucémie).

Diverses études se sont intéressées aux mécanismes possibles de cette action anti tumorale. Il semblerait que les cannabinoïdes exercent leurs effets anti néoplasiques par deux mécanismes principaux :

- **Induction de l'apoptose** (= mort cellulaire programmée)
- **Inhibition de l'angiogénèse** (= processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. L'angiogénèse est notamment impliquée dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases)

III.4.5.1 Induction de l'apoptose

Un céramide est un sphingolipide résultant de la combinaison d'un acide gras avec la sphingosine *via* une liaison amide. On trouve de telles molécules en abondance dans les membranes cellulaires, où elles entrent notamment dans la constitution des sphingomyélines. Les céramides ne jouent pas qu'un rôle structural dans les membranes biologiques, et ont également des fonctions de signalisation lipidique. Ainsi les céramides exercent des effets biologiques variables tels que la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaire.

L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes induit une rupture de la sphingomyéline et augmente ainsi de façon importante le taux de céramide dans la cellule. De plus, il semblerait que l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes génère des élévations aiguës de céramide au travers d'une synthèse *de novo* accrue.

III.4.5.2 Induction de l'angiogénèse

Il est de notoriété que le processus d'angiogénèse est impliqué dans la croissance des tumeurs malignes et dans le développement des métastases : bloquer ce processus est donc une approche anti tumorale prometteuse. L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes entraîne une diminution de l'expression des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF (vascular endothelial growth factor). Ainsi les cannabinoïdes diminuent les taux de VEGF et VEGFr surexprimés dans les tumeurs et les cellules endothéliales vasculaires, ce qui permet de réduire l'angiogénèse, la migration des cellules cancéreuses et la formation de métastases.

Une autre propriété très intéressante des cannabinoïdes a été mise en avant par les études du docteur Guzman et son équipe : les cannabinoïdes semblent agir de façon sélective sur les cellules tumorales. Autrement dit, ils détruisent les cellules tumorales, mais pas les cellules saines. Cependant, dans certaines études, l'utilisation d'une concentration élevée de cannabinoïdes induisait l'apoptose de cellules du système immunitaire (monocytes, macrophages et lymphocytes non transformés). Ce problème d'immunosuppression doit donc être examiné attentivement.

La première étude clinique avec du THC pour traiter des patients atteints de glioblastome a été menée à l'hôpital de Ténériffe (Espagne). Les résultats ont été publiés dans la revue scientifique *British Journal of Cancer* en 2007. Les patients testés étaient atteints d'un glioblastome contre lequel les thérapies conventionnelles avaient échouées. Le temps de survie moyen des patients était de 24 semaines et près de deux ans pour deux d'entre eux. Le THC a été administré directement dans la tumeur au travers d'un petit cathéter. La dose initiale de 20 à 40 mg par jour a été augmentée de 80 à 180 mg par jour. Les patients ont été traités de 10 à 64 jours et ce traitement était très bien toléré. Les tumeurs des neufs patients présentaient des niveaux de récepteurs CB1 et CB2 différents qui ne purent être mis en corrélation avec la durée de survie. En raison du protocole de l'étude, il n'a pas été possible de faire de corrélation entre les effets du THC et le temps de survie, en effet un groupe témoin de personnes sans traitement, ou avec un traitement différent, aurait été nécessaire au protocole.

GW Pharmaceuticals a commencé un essai clinique en phase 2a pour le traitement des récurrences de glioblastome. Cette étude prend en compte 20 patients et est en deux parties :

- une phase ouverte pour évaluer l'innocuité et la tolérance des cannabinoïdes en combinaison avec le témozolomide (traitement standard du gliome),
- et une phase en double aveugle avec un critère d'évaluation principal de survie sans progression de 6 mois.

L'objectif de l'étude est d'évaluer la tolérance, l'innocuité et la pharmacodynamie d'un mélange de deux cannabinoïdes (THC et CBD) en combinaison avec le témozolomide.

III.4.6 Glaucome (6,51)

Le glaucome est une maladie chronique due à la destruction progressive des fibres du nerf optique sous l'influence de divers facteurs dont le plus fréquent est l'élévation anormale de la pression intra oculaire.

Le traitement est essentiellement médical et doit être poursuivi à vie. Il existe à l'heure actuelle différents types de collyres visant à diminuer la pression intra oculaire.

Au début des années 70, le Docteur Robert Hepler et le Docteur Ira Frank (Los Angeles) ont mené des recherches sur l'effet du cannabis sur l'œil et ont découvert par hasard que l'inhalation de cannabis diminuait la pression intraoculaire. Lors de ces études, chez les onze volontaires ayant consommé du cannabis à un dosage de 18 mg de THC, la pression intraoculaire a diminué en moyenne de 25 % une heure après l'inhalation (Hepler, 1971). Chez deux participants pratiquement aucune modification n'a pu être observée, tandis que chez les autres, une diminution significative, pouvant atteindre 45 % a été constatée.

D'autres essais ont été conduits avec le THC sous forme de collyres, puisque de nombreux récepteurs cannabinoïdes se trouvent au niveau des yeux. Cependant le THC n'est pas soluble dans l'eau et il est difficile de trouver un excipient adapté. Les essais d'applications locales n'ont pas eu le succès thérapeutique attendu et actuellement aucun traitement de ce type n'est disponible.

Des études (Pate, 2001) ont montré que le THC agit en :

- réduisant la production du liquide intraoculaire
- augmentant l'écoulement du liquide intraoculaire

De plus, les cannabinoïdes ont d'autres effets bénéfiques (Hampson, 2001) :

- un effet dilatateur des petits vaisseaux permettant ainsi une meilleure irrigation sanguine
- rôle de capteur de radicaux libres
- antagoniste de la libération de glutamates (*le glutamate est l'un des neurotransmetteurs libéré en grande quantité lors d'une mauvaise circulation sanguine, accompagnée d'un manque d'oxygène et de substances nutritives cela peut conduire à une dégénérescence progressive du nerf optique*).

C'est la raison pour laquelle, les cannabinoïdes offrent également un bénéfice thérapeutique considérable en cas de glaucome dit « sans tension ». Dans ce cas, il est toujours conseillé de baisser préventivement la pression intraoculaire, même si elle se situe à un niveau normal.

Dans certains pays, dont plusieurs états américains, le cannabis peut être utilisé pour soigner le glaucome, en complément ou après échec des thérapeutiques classiques. Le problème de la marijuana pour le traitement du glaucome est l'incapacité de séparer les actions cliniques potentielles des effets indésirables neuropsychologiques. Le Sativex® n'a pas été évalué chez les patients glaucomateux et ne peut donc être utilisé à cet effet.

Une étude randomisée en double aveugle de 2006 (Tomida) a testé les effets de l'administration de faibles doses de THC et CBD sur la pression intra oculaire (PIO). Les patients reçoivent soit 5 mg de THC, soit 20 mg de CBD soit 40 mg de CBD soit un placebo. Deux heures après l'administration sublinguale de 5 mg de THC, la pression intra oculaire a significativement diminuée par rapport au groupe placebo. La forte dose de CBD a amené une élévation de la PIO qui revient à son état initial au bout de 4h tandis que la faible dose de CBD n'a amené aucune modification de la PIO. En conclusion : une dose unique de 5 mg de THC réduit temporairement la PIO et est bien tolérée par la majorité des patients. L'administration sublinguale de 20 mg de CBD ne réduit pas la PIO tandis que 40 mg de CBD produit une augmentation transitoire.

III.4.7 Epilepsie (37) (52)

L'épilepsie est une maladie neurologique qui évolue par crises. L'épilepsie est due à une activation brutale d'un grand nombre de neurones cérébraux avec un déséquilibre des voies excitatrices et inhibitrices. Elle se manifeste sous différentes formes pouvant aller de la simple « absence » jusqu'à la crise généralisée (perte de conscience et convulsions).

Il existe de nombreux médicaments anti épileptiques actuellement disponibles, cependant dans certains cas, il est difficile, malgré un traitement, de contrôler les crises. De plus, ils occasionnent des effets secondaires gênants pour le patient (sédation, prise de poids, alopecie).

Le laboratoire GW Pharmaceuticals, en collaboration avec l'Université de Reading au Royaume-Uni, étudie le potentiel des cannabinoïdes dans l'épilepsie et sont en train de développer deux molécules :

- Epidiolex® (cannabidiol) : ce médicament a pour but d'être utilisé dans l'épilepsie pédiatrique et plus particulièrement dans deux syndromes : le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. En novembre 2013, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé l'utilisation de l'Epidiolex® comme médicament orphelin pour le syndrome de Dravet, cette autorisation est attendu pour le syndrome de Lennox-Gastaut d'ici 2015. Le laboratoire cherche l'approbation d'une indication plus large en pédiatrie pour l'épilepsie réfractaire aux traitements actuels.
- GWP42006 : c'est un cannabinoïde non psycho actif qui a démontré sa capacité à traiter des crises dans les modèles précliniques de l'épilepsie avec, de manière significative, moins d'effets secondaires que les médicaments antiépileptiques existants. Cette molécule est actuellement en test clinique de phase 1.

En Europe, on semble plus réservé, le docteur Jean Philippe RIVIERE publie un article sur le site internet VIDAL où il dit « si les antagonistes du récepteur CB1 augmentent le risque de crises d'épilepsie, les études réalisées avec des agonistes chez les patients épileptiques ne paraissent pas concluantes, pour le moment, sur la réduction des crises et symptômes. »

III.4.8 Effet anti inflammatoire (6,49)

Les récepteurs CB2 aux cannabinoïdes sont essentiellement localisés au niveau du système immunitaire ce qui laisse suggérer que ce récepteur à un rôle dans l'homéostasie du système immunitaire (production de cytokines pro- et anti inflammatoires, migration, prolifération et activation de cellules immunitaires).

Nous savons que les maladies inflammatoires sont induites par une réaction du système immunitaire à une agression. Chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et dans des modèles animaux de ces maladies, une surexpression des récepteurs aux cannabinoïdes et une augmentation du taux

d'endocannabinoïdes ont été observées : ceci résulte d'une réponse adaptative de l'organisme afin de rétablir l'homéostasie locale.

Dans les MICI, qui regroupent, entre autre, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, une activation irrégulière du système immunitaire est observée, notamment un taux trop important de cytokines pro-inflammatoires, ce qui contribue au développement du processus inflammatoire.

Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré le rôle bénéfique du récepteur CB2 dans l'inflammation intestinale :

- des agonistes sélectifs (JWH-015) du récepteur inhibent la production d'IL-8 (interleukine 8 : cytokine pro-inflammatoire),
- cet effet n'est pas observé avec des agonistes sélectifs du récepteur CB1,
- cet effet est bloqué par des antagonistes du récepteur CB2.

Il a également été montré qu'un agoniste sélectif du récepteur CB2, le JWH-133, diminue l'inflammation du côlon dans un modèle de colite.

Il semblerait que l'activation des récepteurs CB2 induise :

- une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1 et IL-6)
- une activation de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10)

Ce qui permet ainsi de rétablir l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires.

De nombreuses études soutiennent le rôle important du récepteur CB2 dans le maintien de l'homéostasie durant une inflammation et font de ce récepteur une cible attractive pour les nouvelles approches thérapeutiques anti-inflammatoires dans le traitement des MICI mais également de l'arthrite rhumatoïde.

Les propriétés anti-inflammatoires du THC-COOH, l'un des principaux métabolites du THC, ont également été mises en évidence (Burstein, 2001). Son mécanisme d'action est assez similaire à celui de l'aspirine, en plus spécifique, car il ne bloque que la cyclooxygénase 2 (COX2). C'est la raison pour laquelle le THC-COOH n'entraîne pas les effets secondaires connus de l'aspirine, à savoir des lésions intestinales pouvant aller jusqu'aux saignements. Des essais cliniques avec un produit de synthèse dérivé du THC-COOH, appelé CT-3 ou acide ajulémique, ont montré que cette substance réduit les inflammations et les douleurs chez des patients atteints d'arthrite (Karst, 2003).

Le laboratoire GW Pharmaceuticals a réalisé une étude de phase II sur le Sativex® pour le traitement de la douleur et la raideur causées par l'arthrite rhumatoïde (Blake *et al.* 2006). Cette étude est la première à utiliser un médicament à base de cannabis pour traiter l'arthrite rhumatoïde et a constaté que le Sativex® a un effet significatif sur soulager la douleur.

Le laboratoire a aussi développé une molécule : le GWP42003 et en a démontré les propriétés anti-inflammatoires dans un certain nombre de modèles animaux reconnus de l'inflammation, notamment de l'intestin et des articulations. Un essai clinique de phase 2a sur 62 patients est en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de GWP42003 par rapport au placebo pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les patients réfractaires aux aminosalicyles (5 ASA).

III.4.9 Maladie d'Alzheimer (6,53,54) (55)

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par une altération progressive de la mémoire et du comportement. Cette maladie entraîne un retentissement important sur la qualité de vie des malades : la détérioration progressive des fonctions intellectuelles entraîne des manifestations psychologiques et des troubles du comportement conduisant à une perte d'autonomie. Le stade terminal est la démence sénile.

La maladie d'Alzheimer résulte d'un processus pathologique qui entraîne le développement de deux types de lésions au niveau du système nerveux central :

- les dégénérescences neurofibrillaires : il s'agit de l'apparition, au sein des neurones, d'anomalies de la protéine Tau
- les plaques amyloïdes ou « plaques séniles » : il s'agit du dépôt, en dehors des neurones, de la protéine β amyloïde.

Ces lésions envahissent progressivement les différentes zones du cerveau. Elles sont longtemps silencieuses puis entraînent des manifestations visibles au fur et à mesure qu'elles se multiplient.

L'arsenal thérapeutique disponible est faible : 3 anticholinestérasiques (Exelon®, Aricept®, Reminyl®) et un agoniste des récepteurs NMDA (Ebixa®). Soit 4 médicaments seulement

pour soigner cette maladie, sans compter que la Commission de transparence à juger leur service médical rendu faible.

Des recherches sur d'éventuels effets bénéfiques des cannabinoïdes dans cette maladie ont été réalisées. La première date de 1997 (Volicer). Il s'agissait, au départ, d'analyser les effets du Dronabinol sur l'appétit et la prise de poids. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, le refus de s'alimenter est fréquent. Cependant, durant cette étude, il est apparu que l'intensité des troubles du comportement diminuait. Il est un peu tôt pour en tirer des conclusions, l'étude n'étant menée que sur 15 patients, mais à l'époque, les chercheurs sont déjà persuadés que le Dronabinol représente « un nouveau moyen thérapeutique fortement prometteur » dans la lutte contre les troubles du comportement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

En 2003, une étude similaire a été présentée devant le congrès de la Société américaine de gériatrie. Parmi 9 patients testés, tous atteints de la maladie d'Alzheimer, le traitement avec du Dronabinol a permis de réduire considérablement l'agitation chez 6 patients et a augmenté les facultés intellectuelles chez 3 patients. Au début de l'essai, le Dronabinol a été administré à la posologie 2,5 mg deux fois par jour. Ensuite, les doses ont été augmentées jusqu'à un maximum 5 mg deux fois par jour. En parallèle, chaque patient a poursuivi son traitement initial.

Si les cannabinoïdes paraissent utilisables pour traiter des symptômes de la maladie d'Alzheimer tels que le manque d'appétit ou l'agitation, il a aussi été démontré dans une étude de 2002 (Milton) qu'ils pouvaient protéger les cellules nerveuses de l'effet toxique des beta-amyloïdes, ce qui pourrait permettre de prévenir le développement de la maladie d'Alzheimer. « Mon hypothèse de base est que l'amyloïde-beta se fixe dans les neurones et les tue par un processus de phosphorylation. Les cannabinoïdes empêchent cette action toxique. » a déclaré lors d'un communiqué de presse Nathaniel Milton, directeur de l'étude sur les troubles du comportement liés à la maladie d'Alzheimer.

En 2006, une étude californienne (Eubanks *et al.*) a indiqué que le THC inhibe l'enzyme responsable de l'agrégation des plaques amyloïdes. « Nos résultats expliquent le mécanisme par lequel la molécule de THC peut directement influencer la pathologie de la maladie d'Alzheimer », concluent les chercheurs. « Le THC et ses analogues peuvent fournir une

option thérapeutique améliorée pour la maladie d'Alzheimer en traitant simultanément les symptômes et la progression de la maladie ».

Une autre étude menée en 2007 (Campbell et Gowran) conclue que « les cannabinoïdes offrent une approche à multiples facettes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en produisant une neuroprotection et en réduisant la neuro-inflammation ».

« Nos résultats indiquent que les cannabinoïdes parviennent à empêcher le processus neurodégénératif survenant dans la maladie », conclue également une étude menée en 2005 (Ramirez *et al.*). Il est intéressant de noter que l'administration d'un cannabinoïde non psychotrope : le cannabidiol a également atténué la perte de mémoire dans un modèle de la maladie chez les souris.

III.4.10 Asthme (6,44)

Le THC et d'autres cannabinoïdes possèdent des propriétés bronchodilatatrices. Ainsi, à partir du milieu du XIX^{ème} siècle et jusqu'au début du XX^{ème} siècle les préparations à base de cannabis étaient utilisées dans le traitement de l'asthme. En Inde, le cannabis est utilisé couramment depuis de nombreux siècles pour calmer la toux. Des cigarettes au cannabis étaient même commercialisées !



Figure 30 : emballage d'un paquet de « cigarettes thérapeutiques » commercialisées au XIX^{ème} siècle (30)

Les études sur le sujet sont anciennes et remontent aux années 1970 mais ont bel et bien déterminé que le THC avait un effet bronchodilatateur. On ne connaît pas le mécanisme de cet effet, qui semble différent de celui des médicaments actuellement utilisés comme bronchodilatateurs dans l'asthme.

Une étude clinique datant de 1975 (Tashkin) a testé le cannabis sur des patients asthmatiques. Ils ont comparé chez 14 volontaires asthmatiques l'effet de la fumée de cannabis (2% de THC), la prise orale de THC (15 mg) et l'action de l'isoprénaline (0,5%). Les résultats montrent que le cannabis fumé et le THC ingéré produisent un effet bronchodilatateur significatif qui dure au moins 2 heures. Les effets de la fumée de cannabis sont proches de ceux d'une dose clinique standard efficace d'isoprénaline. Le cannabis fumé a également permis de calmer un bronchospasme expérimental volontairement induit chez trois sujets asthmatiques. Le cannabis fumé semble donner des résultats de manière plus rapide.

Williams et son équipe ont comparé un aérosol contenant 0,2 mg de THC avec un autre à base de salbutamol dosé à 0,1 mg chez 10 sujets asthmatiques. Les deux ont permis d'améliorer la fonction respiratoire de manière significative. Cependant le début d'action était plus rapide pour le salbutamol, mais les effets sont devenus équivalents au bout d'une heure.

Néanmoins, il n'est pas recommandé de fumer du cannabis à cause de son effet irritant sur les muqueuses qui aggrave le phénomène d'inflammation. En revanche, il peut très bien être utilisé par voie orale, l'idéal serait de disposer d'un aérosol de THC.

III.4.11 Diabète (37) (56) (44)

Le diabète est une maladie chronique qui se manifeste par une glycémie trop élevée si aucun traitement n'est appliqué. Cela peut être est du :

- soit à l'incapacité du pancréas à produire des quantités suffisantes d'insuline (diabète de type 1, se manifestant généralement dès l'enfance),
- soit à l'incapacité des cellules à réagir à l'insuline produite : on parle d'insulino-résistance (diabète de type 2).

Dans une étude menée aux Etats Unis, des chercheurs ont montré que les personnes fumant du cannabis pendant une période de jeûne avaient un taux d'insuline inférieur de 16% à celui de non consommateurs. Le Docteur Murray A. Mittleman, chercheur principal de cette publication appartenant au centre de recherche sur l'épidémiologie cardiovasculaire au centre médical Beth Israel Deaconess de Boston, explique que ceci représente la « première étude enquêtant sur la relation entre l'utilisation de cannabis et le taux d'insuline en période de jeûne ». Le docteur Murray ajoute que « des études épidémiologiques antérieures ont démontré une prévalence plus faible d'obésité et de diabète chez les consommateurs de cannabis par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, ce qui suggère une relation entre les cannabinoïdes et les processus métaboliques périphériques. ».

Et plus particulièrement, des chercheurs du centre hospitalier universitaire de Hadassah, à Jérusalem, ont étudié les effets du cannabidiol (CBD) sur l'évolution du diabète chez des souris génétiquement modifiées appelées souris NOD. Ces souris ont développé à l'âge de 4 à 5 semaines une insulite lymphocytaire (infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans entraînant une inflammation), suivie d'un diabète au bout de 14 semaines en moyenne. L'injection répétée de CBD (5mg/kg) a permis de réduire significativement la fréquence d'apparition d'un diabète (86% vs 30%). De plus, chez les souris qui ont déclenché un diabète malgré les injections de CBD, le début de la maladie a quand même été clairement retardé.

Lors d'un autre test, les souris ayant reçu un traitement à base de CBD ont été observées pendant 26 semaines. Les cinq souris contrôlées placebo ont toutes développé un diabète, contrairement aux trois des cinq rongeurs traités avec du CBD pendant le même laps de temps.

Les chercheurs ont également observé que le traitement à base de CBD a fait diminuer de 70% la production de deux cytokines pro-inflammatoires : le TNF alpha et l'IFN gamma chez les souris NOD.

Les chercheurs ont conclu que les effets de modulation du système immunitaire observés avec le CBD pourraient « mener à une application clinique dans le diabète de type 1, voir dans d'autres maladies auto immunes ».

Des chercheurs sud-africains (Gallant *et al.* 2009) ont étudié les effets d'un extrait de cannabis sur la sensibilité à l'insuline d'adipocytes résistants à cette même hormone. La conclusion a

été que la capacité d'absorption du glucose a été améliorée chez les cellules exposées à l'extrait, « laissant ainsi supposer un effet antidiabétique du cannabis ».

Le cannabis, et plus particulièrement un de ces constituants : le CBD, pourrait donc être intéressant dans le traitement du diabète grâce à deux actions :

- modulation du système immunitaire
- diminution de l'insulino-résistance

Le laboratoire GW Pharmaceuticals avait déclaré dans un communiqué de presse en 2008 avoir eu des résultats très prometteurs lors d'études précliniques et lors d'un essai de phase I avec un antagoniste des récepteurs CB1 : le GWP42004 dans le traitement du diabète de type 2. Les essais de phase II ont commencé au début de l'année.

III.4.12 Hépatite C (57) (58) (59)

Les cannabinoïdes présenteraient deux intérêts dans le traitement de l'hépatite C :

- L'amélioration du résultat du traitement antiviral grâce à une meilleure observance des patients
- L'utilisation d'antagonistes du récepteur CB1 permettrait de diminuer la réplication du virus de l'hépatite C

Des chercheurs de l'université de Californie ont publié en 2006 un article sur le sujet dans *l'European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Leur étude montre que les patients atteints du virus de l'hépatite C et consommant du cannabis régulièrement tiennent plus souvent leur traitement jusqu'à la fin que les non fumeurs. En effet, fumer du cannabis permettrait aux patients de mieux tolérer les effets secondaires du traitement (notamment le syndrome pseudo-grippal et les douleurs musculaires/articulaires) et d'améliorer ainsi l'observance et donc l'efficacité du traitement.

Le docteur Diana Sylvestre et ses collègues ont ainsi testé 71 patients traités par interféron et ribavirine, qui est le traitement de référence de l'hépatite C. 22 patients ont consommé du cannabis en plus du traitement pendant l'étude. Au total, 24% des patients ont interrompu la thérapie avant la fin, dont seulement un consommateur de cannabis par rapport au 16 non

consommateurs. Les chercheurs ont conclu que « la consommation modérée de cannabis est utile pour certains patients parce qu'elle aide à mieux supporter et aussi à pouvoir tenir dans la durée ce traitement lourd ».

Des études ont montrés que, chez les personnes atteintes d'hépatite C, l'usage quotidien de cannabis pourrait favoriser le développement d'une fibrose du foie. En revanche, une consommation modérée de cannabis n'aurait pas d'effet sur le développement d'une fibrose.

Notamment des chercheurs français ont étudié (Hezode C. *et al.* 2004) cela chez 195 patients atteints d'une hépatite C. Ils ont étudié plusieurs sous groupes en fonction de :

- La consommation de cannabis (non consommateur, usager occasionnel : 7 cigarettes/mois, consommateur quotidien : 107 cigarettes/mois)
- La consommation d'alcool (plus de 30g d'alcool par jour ou non)
- L'âge (plus ou moins de 40 ans)

Tableau 9 : Pourcentage des participants de l'étude qui ont développé une fibrose hépatique

	- de 40 ans	+ de 40 ans	- de 40 ans	+ de 40 ans
	- de 30g d'alcool	- de 30g d'alcool	+ de 30g	+ de 30 g
Non consommateur /usager occasionnel	20 %	35%	38%	76%
Consommateur régulier	37%	71%	50%	50%

On remarque que quelque soit l'âge et la consommation d'alcool, la consommation régulière de cannabis augmente la probabilité de développer une fibrose.

Remarque : Les résultats du dernier sous-groupe sont surprenants.

En conclusion, les chercheurs recommandaient aux personnes atteintes d'une hépatite C chronique d'éviter une consommation quotidienne de cannabis. La consommation occasionnelle semble n'avoir pas d'impact majeur sur la pathologie.

A la suite de cette étude, des chercheurs se sont intéressés au rôle du système endocannabinoïde dans le développement de fibrose du foie. Des recherches sur les animaux ont démontré que le développement de fibrose était probablement régulé par les récepteurs aux cannabinoïdes. Notamment, des souris sans récepteurs CB1 ont moins développé de fibrose du foie que les souris normales. (Grenard P. *et al.* 2004).

Continuant sur cette piste, les résultats d'une étude australienne, publiés en juillet 2014 (Shahidi *et al.*), ont conclu que l'utilisation d'antagonistes aux récepteurs CB1 dans un modèle cellulaire inhibe la production de virus de l'hépatite C (HCV). Les chercheurs pensent que les antagonistes des récepteurs CB1 pourraient constituer une nouvelle classe d'antiviraux contre le HCV.

Une autre étude chinoise menée à 2014 a publié des résultats similaires : les expériences menées sur des cellules hépatiques ont montré que le traitement avec un antagoniste des récepteurs CB1 a amélioré les désordres du métabolisme du glucose et a inhibé la réplication du virus de l'hépatite C. De plus, l'activation du système endocannabinoïde a augmenté la réplication du virus de l'hépatite C.

III.4.13 Schizophrénie (37) (6) (60) (61)

Des études suggèrent que les cannabinoïdes, et notamment le cannabidiol (CBD), peuvent avoir une utilité potentielle dans la schizophrénie en tant qu'anti psychotique.

Le laboratoire GW Pharmaceuticals a fait des études sur une molécule : le GWP42003 qui a montré « des effets anti psychotique notables dans des modèles pré cliniques reconnus de la schizophrénie ». Le mécanisme du GWP42003 ne semble pas mettre en jeu les récepteurs dopaminergiques D2 comme les antipsychotiques classiques et aurait donc le « potentiel d'offrir une nouvelle option de traitement dans ce domaine ». Un essai de phase 2a a été lancé au début de l'année.

Des scientifiques du Centre Psychiatrique Rockland d'Orange-burg de New York ont montré l'amélioration des symptômes de schizophrénie chez 4 patients ayant reçu du Dronabinol (Schwarcz, 2009).

Ils ont sélectionnés des patients réfractaires aux traitements habituels. Sur 200 patients atteints 4 ont été choisis et traiter avec du Dronabinol selon le schéma suivant :

- Semaine 1 : 2,5 mg deux fois par jour
- Semaine 2 : 5 mg deux fois par jour
- Semaine 3 : 10 mg deux fois par jour

Il a fallu huit semaines à l'un des patients pour ressentir une amélioration alors que les autres ont réagi plus rapidement. Les chercheurs ont noté que « ces améliorations semblent se produire chez trois patients sur quatre au cœur du processus psychotique et pas seulement au niveau calmant ». Ces résultats suggèrent que « le rôle des cannabinoïdes dans les psychoses pourrait être plus complexe que supposé au départ. Ils ouvrent une nouvelle voie quant au rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la schizophrénie ».

Des chercheurs se sont intéressés au lien entre la dopamine et l'anandamide. En effet, il a été montré que la stimulation des récepteurs D2 à la dopamine induit une libération importante d'anandamide. Or nous savons qu'un des rôles de la dopamine est de faciliter l'activité motrice, l'hypothèse naît donc que le système cannabinoïde est lui aussi impliqué dans le contrôle des mouvements.

Un test avec un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes a permis de confirmer en partie l'hypothèse. En effet, en présence de l'antagoniste, les mouvements induits par la stimulation des récepteurs D2 étaient amplifiés. Les chercheurs pensent alors que l'anandamide relargué par la stimulation des récepteurs D2 a « un rôle de frein qui contrôle et régularise l'activité stimulante de la dopamine ».

Ces résultats peuvent permettre de mieux comprendre certaines maladies psychiatriques, par exemple la schizophrénie ou le syndrome de Gilles de la Tourette, où nous savons qu'il y a une activité dopaminergique excessive dans certaines zones du cerveau. L'hypothèse naît alors que si le système endocannabinoïde est mis en jeu par la dopamine, les taux cérébraux d'anandamide doivent être plus élevés chez les individus atteints de ces maladies. Effectivement, une étude récente a montré que le liquide céphalo-rachidien de patients schizophrènes contient une concentration d'anandamide plus élevée que celui des sujets sains.

Ces données ne permettent pas encore de tirer des conclusions mais suggèrent que le système endocannabinoïde est impliqué dans certaines maladies mentales, et pourrait donc être la cible de nouveaux médicaments anti psychotiques.

Les chercheurs se sont ainsi intéressés au cannabidiol. En effet, ce composant du cannabis inhiberait modérément la dégradation de l'anandamide. Le cannabidiol est un composant non

psycho actif du cannabis qui se lie avec une affinité très faible aux récepteurs cannabinoïdes. Des études ont montré que le cannabidiol inhibe la dégradation intra cellulaire de l'anandamide par inhibition de l'enzyme FAAH. Les expérimentations animales ont montré que le blocage de la dégradation de l'anandamide atténue les comportements de types psychotiques induits chez les rongeurs.

Une étude clinique randomisée a été menée en double aveugle : cannabidiol vs amisulpride. L'objectif primaire de l'étude était de déterminer si le cannabidiol donné pendant 28 jours était non inférieur à l'amisulpride dans le traitement de patients atteints de schizophrénie. L'hypothèse de base était que l'amélioration de la signalisation de l'anandamide par l'administration du cannabidiol devrait se traduire par une amélioration des symptômes psychotiques. La conclusion de l'étude est que les effets cliniques de l'amisulpride et du cannabidiol n'ont révélé aucune différence significative. Ces résultats suggèrent donc que le cannabidiol est aussi efficace dans l'amélioration des symptômes psychotiques que l'amisulpride. De plus, par rapport à l'amisulpride les chercheurs ont trouvé que le traitement par cannabidiol induisait moins de symptômes extra pyramidaux, moins de prise de poids et un taux de prolactine plus bas (ce qui laisse penser qu'il y aura moins de galactorrhée et troubles sexuels). De manière générale, le cannabidiol a été bien toléré et n'a pas affecté de manière significative les fonctions cardiaques et hépatiques.

Les chercheurs ont complété l'étude par l'analyse de la relation entre le taux d'anandamide dans le sérum et les symptômes psychotiques. Ils ont mis en évidence un lien significatif entre l'augmentation du taux d'anandamide dans le sérum et la diminution des symptômes psychotiques chez des patients traités avec le cannabidiol. « Ces résultats suggèrent l'existence d'un lien fonctionnel entre les effets antipsychotiques du cannabidiol et sa capacité à inhiber la dégradation de l'anandamide ». L'inhibition de la dégradation de l'anandamide représente donc potentiellement un nouveau mécanisme à exploiter dans le traitement de la schizophrénie.

Il existe des études cliniques et rapports de cas qui montrent des effets positifs des cannabinoïdes dans le traitement d'autres maladies psychiatriques comme les troubles du sommeil, l'anxiété, les troubles bipolaires et les états dépressifs. Le THC serait aussi efficace pour traiter les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) et pourrait réduire les symptômes de stress post-traumatique.

Conclusion

« Les drogues ne sont pas interdites parce qu'elles sont dangereuses, mais elles sont dangereuses parce qu'elles sont interdites » c'est à Georges Apap, magistrat anti prohibitionniste décédé l'an dernier, que l'on doit cette célèbre formule. Si cette phrase semble un peu radicale ou simpliste, pour ce qui est du cannabis en France, elle est malheureusement véridique, dans le sens où la France mène une politique de répression très sévère autour du cannabis, et pourtant reste le pays d'Europe le plus consommateur !

Cependant, même si, dans l'opinion publique, le cannabis est considéré comme une « drogue douce », car les phénomènes de tolérance et dépendance bien qu'existants, soient faibles, les conséquences de la consommation de cannabis sur la santé sont indéniables. Il est vrai que les effets délétères du cannabis s'observent plutôt à long terme : sur le système cardiovasculaires et respiratoires ainsi que sur le plan oncologique. Cependant elles sont liées à une consommation chronique, ce qui n'est pas le cas de la majorité des jeunes, qui le consomme plutôt dans un cadre festif et ponctuel. Les consommateurs de cannabis ont ainsi du mal à voir le danger que peut représenter le cannabis pour leur santé. Les campagnes de sensibilisation se multiplient dans ce but, et axe aussi leur propos sur le principal problème à court terme de la consommation de cannabis : la conduite automobile. En effet, sur une consommation ponctuelle, les effets sur la santé sont limités, à part un risque de « bad trip » réversible et quelques rares cas de pharmacopsychose, le danger immédiat est surtout le risque d'accident de la route. Cependant il ne faut pas oublier, que chez des sujets « vulnérables », la consommation précoce et importante de cannabis peut s'avérer être le facteur déclenchant d'une schizophrénie.

Ainsi, on ne peut déceimment pas dire que le cannabis est sans danger, d'autant plus que la teneur en THC des *joints* ne cesse d'augmenter au cours des années. Mais il est vrai que certaines drogues licites telles que le tabac, l'alcool et certains médicaments sont bien plus toxiques. D'autant plus, que contrairement aux produits précédents, le chanvre possède de nombreuses vertus thérapeutiques. Certaines connues depuis la nuit des temps et redécouvertes récemment ont donné naissance à des médicaments : le Marinol®, le Césamet® (anti émétique et oréxigène) et le Sativex® (douleurs spastiques chez les patients atteints de sclérose en plaques). Si ces médicaments sont commercialisés depuis des années dans certaines régions du monde, en France, le Marinol® n'est disponible que sur ATU et le Sativex® ne fera son apparition qu'au début de l'année 2015.

Le cannabis a longtemps été « diabolisé » car il n'était considéré que comme une drogue, au sens péjoratif du terme, c'est-à-dire comme une substance psycho active dangereuse utilisée à des fins récréatives par les jeunes, le tout aggravé par la « théorie de l'escalade ». Ce phénomène a longtemps ralenti les recherches et bloqué l'accès au cannabis en tant que médicament. Ceci est à l'heure actuelle en train de changer puisque plusieurs médicaments dérivés du cannabis sont désormais sur le marché et que certains pays autorisent l'accès au cannabis naturel à des fins thérapeutiques. De plus, les recherches sur le cannabis se multiplient et donnent des résultats prometteurs dans le traitement d'un grand nombre de pathologies.

Les avancées scientifiques dans la connaissance du système endocannabinoïde ne cessent de croître et mettent en évidence des rôles intéressants des récepteurs CB1 et CB2. Ainsi le cannabis a montré des propriétés thérapeutiques intéressantes dans des pathologies pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est faible : les douleurs chroniques neuropathiques, les syndromes épileptiques chez l'enfant, la maladie d'Alzheimer, l'hépatite C. La découverte des propriétés anti tumorales et anti inflammatoires offrent des perspectives nouvelles dans la prise en charge de nombreuses pathologies telles que les MICI, les maladies auto immunes et les cancers. Le problème est d'arriver à trouver une forme d'administration efficace et permettant une bonne tolérance. L'idéal serait d'arriver à la séparation entre les effets thérapeutiques et les effets indésirables.

En termes de cannabis thérapeutique, la France est indéniablement en retard par rapport au reste du monde. Certains diront qu'elle était « réservée » voir opposée à l'usage thérapeutique du cannabis. Mais ceci est en train de changer et le décret du 5 juin 2013 en est la preuve. Désormais la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés est possible.

Pour ma part, je pense qu'il est indispensable de distinguer l'usage thérapeutique et l'usage récréatif d'un produit. Il est tout à fait possible d'autoriser l'usage thérapeutique d'une drogue sans dépénaliser son usage récréatif. Ainsi, la morphine qui a longtemps, et est encore, utilisée par les toxicomanes pour se droguer et devenue au fil du temps un excellent analgésique prescrit couramment. Donc si le cannabis peut être un anticancéreux, un traitement contre l'hépatite C ou un traitement révolutionnaire contre la maladie d'Alzheimer, pourquoi ne pas lui laisser sa chance ?

Bibliographie

1. Blais R. Flore pratique. Paris: P.U.F.; 1986.
2. Millet N. Petite encyclopédie du cannabis. Bègles: Castor astral; 2010.
3. Galland J-P. Fumée clandestine. Paris (France): Editions du Léopard; 1992.
4. Clarke RC. La botanique du cannabis. Paris: Léopard; 2004.
5. Julienne M. Le cannabis?: comprendre vite et mieux. Paris: Belin; 2013.
6. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009.
7. Hadengue T, Verlomme H, Michka. Le livre du cannabis: le XXI^e siècle sera-t-il psychédélique? une anthologie. Genève: Georg; 1999.
8. Hostettmann K. Les plantes qui deviennent des drogues. Lausanne: Favre; 2002.
9. Touzinaud L. Etude ethno-pharmacologique de l'utilisation du cannabis. Bordeaux; 2000.
10. Ollat H, Pirot S. Neuropsychiatrie: tendances et débats. Système endocannabinoïde central. 2008;(33):25 à 35.
11. Documentation française: aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis. Académie des sciences; 1997 mars. Report No.: 39.
12. Piazza P-V. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. 2 janv 2014;343(6166):94-8.
13. Protection naturelle contre le cannabis [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.youtube.com/watch?v=GhTJvX18wcs&feature=youtube_gdata_player (consulté en septembre 2014)
14. Richard D, Senon J-L. Le cannabis: que sais-je? Paris: Presses universitaires de France; 2010.
15. Cannabis: l'enquête. Courrier International. juin 2007;40 à 44.
16. Le Nezet O. Drogues et addictions, données essentielles. OFDT; 2013 p. 214 à 225.
17. Rapport européen sur les drogues. OEDT; 2014.
18. Clavreul L. Drogues: l'échec des politiques répressives chez les jeunes [Internet]. Le Monde.fr. 2012. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/05/31/drogues-la-consommation-des-jeunes-a-la-hausse_1710206_1651302.html (consulté en septembre 2014)

19. Rapport mondial sur les drogues. Résumé analytique. ONUDC (office des nations unis contre la drogue et le crime); 2014.
20. Cannabis: bientôt en vente libre. Courrier International. sept 2013;
21. Etienne J. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? INSERM; 2001.
22. Coscas S. La revue du praticien : Dossier cannabis. déc 2013;1419 à 1440.
23. Sur la route, le cannabis est une drogue mortelle Campagne d'information et de sensibilisation des jeunes [Internet]. Sécurité routière | Tous responsables. Disponible sur: <http://www.securite-routiere.gouv.fr/medias-outils/espace-presse/publications-presse/sur-la-route-le-cannabis-est-une-droque-mortelle-campagne-d-information-et-de-sensibilisation-des-jeunes> (consulté en septembre 2014)
24. Beck F, Legleye S, Peretti-Watel P. Penser les drogues: perceptions des produits et des politiques publiques. OFDT; 2002.
25. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis: définitions et état des lieux en Europe. Saint-Denis: OFDT; 2013 janv.
26. Aux Etats-Unis, le cannabis gagne du terrain [Internet]. Le Monde.fr. 2014. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/07/28/aux-etats-unis-le-cannabis-gagne-du-terrain_4463889_4355770.html (consulté en septembre 2014)
27. Une poignée de pays autorisent la consommation de cannabis [Internet]. Le Monde.fr. 2014. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/international/article/2014/01/02/une-poignee-de-pays-autorisent-la-consommation-de-cannabis_4342191_3210.html (consulté en octobre 2014)
28. Schall S. Chanvre et cannabis. Toulouse: Plume de carotte; 2012.
29. Galland J-P. Fumée clandestine [tome 2]. Paris: Éd. du lézard; 1995.
30. Michka. Cannabis médical: du chanvre indien au THC de synthèse. Paris: Mama éd.; 2011.
31. Rosenthal E, Mikuriya T, Gieringer D, Lavaquerie F-G, Lebeau B. Du cannabis pour se soigner : guide pratique. Paris: L'Esprit frappeur; 2003.
32. Ratel H. Cannabis sur ordonnance: ce qu'il soigne vraiment. nov 2003;50 à 55.
33. Le Sativex, médicament à base de cannabis, autorisé en France [Internet]. Le Monde.fr. 2014. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/09/le-sativex-medicament-a-base-de-cannabis-autorise-en-france_4344958_1651302.html (consulté en septembre 2014)
34. ANSM [Internet]. Disponible sur: ansm.sante.fr (consulté en octobre 2014)
35. Marinol [Internet]. Disponible sur: www.marinol.com (consulté en octobre 2014)
36. Césamet [Internet]. Disponible sur: www.cesamet.com (consulté en octobre 2014)

37. GW Pharmaceuticals [Internet]. Disponible sur: www.gwpharm.com
38. Hecketsweiler C. Sclérose en plaques : « Le Sativex offre une alternative précieuse » [Internet]. Le Monde.fr. 2014. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/10/sclerose-en-plaques-le-sativex-offre-une-alternative-precieuse_4345960_1651302.html (consulté en août 2014)
39. Bedrocan [Internet]. Disponible sur: <http://www.bedrocan.nl> (consulté en octobre 2014)
40. Michka. Le cannabis est-il une drogue ? : petite histoire du chanvre. Genève: Georg éditeur; 1993. 273 p.
41. CanniMed – Canada's Medical Marijuana - [Internet]. Disponible sur: <http://cannimed.ca/pages/about-cannimed-ltd> (consulté en octobre 2014)
42. Gérard M. Cannabis thérapeutique: où en est l'Europe? [Internet]. Le Monde.fr. 2014. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/09/cannabis-therapeutique-ou-en-est-l-europe_4345134_1651302.html (consulté en septembre 2014)
43. Clerc D. Propriétés antalgiques et intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes. Nantes; 2008.
44. International Association for Cannabinoid Medicines [Internet]. Disponible sur: <http://www.cannabis-med.org> (consulté en septembre 2014)
45. Mechoulam R, Parker L, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. 2002;
46. Sharkey K, Darmani N, Parker L. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. 2013;
47. Bellochio L. Rôle du récepteur cannabinoïde de type 1 sur des populations neuronales spécifiques dans la régulation de l'équilibre énergétique. [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.neuroscience.univ-bordeauxsegalen.fr/fr/formation-doctorale/archives-des-theses/theses-2010/luigi-bellochio.html> (consulté en octobre 2014)
48. Buy A. Cannabis sur ordonnance: actualités pharmaceutiques et réglementaires. Bordeaux; 2004.
49. Leleu-Chavain N. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques -. Médecine/Sciences. 2013;
50. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancers agents. Nat Rev. 2003;
51. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. J Glaucoma. oct 2006;15(5):349-53.
52. Rivière JP. Le cannabis thérapeutique bientôt prescrit par les médecins français? [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/actualites>

53. Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *Br J Pharmacol.* nov 2007;152(5):655-62.
54. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm.* déc 2006;3(6):773-7.
55. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 23 févr 2005;25(8):1904-13.
56. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity.* mars 2006;39(2):143-51.
57. Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2006;18(10):1057-63.
58. Shahidi M, Tay ESE, Read SA, Ramezani-Moghadam M, Chayama K, George J, et al. Endocannabinoid CB1 antagonists inhibit hepatitis C virus production, providing a novel class of antiviral host-targeting agents. *J Gen Virol.* nov 2014;95(Pt 11):2468-79.
59. Sun L-J, Yu J-W, Wan L, Zhang X-Y, Shi Y-G, Chen M-Y. Endocannabinoid system activation contributes to glucose metabolism disorders of hepatocytes and promotes hepatitis C virus replication. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* juin 2014;23:75-81.
60. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e94.
61. Piomelli D. La recherche. Du cannabis au médicament. 1999;(323).

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



