



**HAL**  
open science

# Le Cannabis sativa : une plante psychotrope ayant des intérêts thérapeutiques

Diane Bruneau

► **To cite this version:**

Diane Bruneau. Le Cannabis sativa : une plante psychotrope ayant des intérêts thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758250

**HAL Id: dumas-01758250**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758250v1>**

Submitted on 5 Jun 2018

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

*Sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

**THÈSE EN VUE DU  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée par

**Diane BRUNEAU**

Née le 01 mars 1991 à Redon

---

**Le *Cannabis sativa*:  
une plante  
psychotrope ayant  
des intérêts  
thérapeutiques**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 17 Mars 2016**

devant le jury composé de :

**Mr le Pr Laurent VERNHET**

Professeur à l'Université de Rennes 1 /  
Président du Jury

**Mme le Pr Sophie TOMASI**

Professeur à l'Université de Rennes 1 /  
Directeur de thèse

**Mme le Dr Gwenola BRILLEAUD**

Pharmacien d'officine / Membre du jury

## Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

## PROFESSEURS

1	BOUSTIE	Joël		HDR
2	BURGOT	Gwenola		HDR
3	DONNIO	Pierre Yves		HDR
4	FAILI	Ahmad		HDR
5	FARDEL	Olivier		HDR
6	FELDEN	Brice		HDR
7	GAMBAROTA	Giulio		HDR
8	GOUGEON	Anne		HDR
9	LAGENTE	Vincent		HDR
10	LE CORRE	Pascal		HDR
11	LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR
12	MOREL	Isabelle		HDR
13	SERGENT	Odile		HDR
14	SPARFEL-BERLIVET	Lydie		HDR
15	TOMASI	Sophie		HDR
16	URIAE	Philippe		HDR
17	VAN DE WEGHE	Pierre		HDR
18	VERNHET	Laurent		HDR

## PROFESSEURS ASSOCIES

1	BUREAU	Loïc		
2	DAVOUST	Noëlle		HDR

## PROFESSEURS EMERITES

1	CILLARD	Josiane		HDR
2	GUILLOUZO	André		HDR

## MAITRES DE CONFERENCES

1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline		HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud		
8	BUNETEL	Laurence		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène		
10	COLLIN	Xavier		
11	CORBEL	Jean-Charles		HDR
12	DAVID	Michèle		HDR
13	DELANDE	Olivier		
14	DELMAIL	David		
15	DION	Sarah	nouvelle MCF en cours de formation (étudiante de 5ème année HU)	
16	DOLLO	Gilles		HDR
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël		
21	LECUREUR	Valérie		HDR
22	LE FERREC	Eric		
23	LE PABIC	Hélène		

24	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
25	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise		
26	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
27	MINET	Jacques		HDR
28	MOURET-PLEIBER	Liza		
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie		HDR
33	RENAULT	Jacques		HDR
34	ROUILLON	Astrid		

### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

1	GICQUEL	Thomas		
---	---------	--------	--	--

### ATER

1	SMIDA	Imen		
2	PASCREAU	Gaëtan		
3	SAVARY	Camille		
4	ALHARETH	Khairallah		

# REMERCIEMENTS

**A Madame le professeur Sophie TOMASI,**

Pour avoir accepté de m'encadrer dans cette dernière étape de mes études en tant que directrice de thèse. Merci pour votre professionnalisme, votre disponibilité et votre gentillesse. Je tiens à vous témoigner ma plus vive reconnaissance et vous remercie d'être présente à ma présentation de thèse.

**A Monsieur le professeur Laurent VERNHET,**

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

**A Madame le Docteur Gwenola BRILLEAUD,**

Pour avoir accepté avec enthousiasme d'être membre du jury. Pour tes précieux conseils qui m'ont été très utiles pendant ma 6<sup>ème</sup> année. Je t'en remercie.

**A tous les Professeurs de la Faculté de Pharmacie de RENNES,**

Pour leurs enseignements de la théorie de ce métier.

**A l'équipe de la pharmacie du Loc,**

Merci pour m'avoir consacré du temps dans l'apprentissage du métier au sein de votre pharmacie lors de mon stage de sixième année.

**A l'équipe de la pharmacie du Golfe,**

Merci de m'avoir accueillie lors de mon stage d'initiation de première année.

**A l'équipe de la pharmacie Perineau,**

Pour mon premier emploi d'été c'était un plaisir de travailler avec toute l'équipe.

**A l'équipe de la pharmacie de Rohan,**

Pour mon premier emploi en tant que pharmacien, je vous remercie de m'avoir fait confiance. Je vous remercie de m'avoir intégrée dans votre équipe agréable et dynamique.

**A l'ensemble des Professeurs et Docteurs lors de la conférence internationale sur le cannabis médical à Strasbourg le 16 octobre 2015,**

Merci pour la qualité de leur intervention.

**A mes amis de Pharmacie,**

En particulier Jeanne Lucie, Camille, Carmen, Caroline, Pauline R, Pauline B, Clémence, Emeline avec qui j'ai vécu tant de bons moments. Merci pour votre amitié tout au long de ces études, pour votre soutien, et les soirées pharma...

**A ma coloc de Rennes, Tiphaine,**

Pour m'avoir supporté lors des périodes de stress et merci pour les beaux moments passés ensemble.

**A toi papa,**

Malgré nos caractères respectifs bien différents, je te remercie pour tes conseils et de m'avoir soutenue.

**A toi maman,**

Pour avoir pu compter sur toi à tout moment surtout lors de mon concours de 1<sup>ère</sup> année, à ta disponibilité, à tes encouragements qui m'ont fait avancer.

**A ma petite sœur et mon frère**

De m'avoir supporté pendant mes révisions et d'avoir su me changer les idées quand il le fallait.

**A mes grands-parents,**

Pour leurs encouragements et leurs soutiens.

**A mes copains de Vannes,**

Merci pour les moments forts inoubliables que nous avons partagés

# Liste des abréviations

A $\beta$  : amyloid beta

AC : adénylate cyclase

ADN : acide désoxyribonucléique

AEA : arachidonoyléthanolamine (anandamide)

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

2-AG : 2-arachidonoyl glycérol

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANG : angiopoiétine

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

ATV : aire tegmentale ventrale

BMC : bureau du Cannabis Médical

BHO : butane hash oil

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> : concentration de calcium intracellulaire

CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1

CB2 : récepteur cannabinoïde de type 2

CBD : cannabidiol

CBN : cannabinoïde

CDK1 : kinase cycline dépendante

CEPS : comité économique des produits de santé

CFU : unité formant colonie

COMT : catéchol-*O*-méthyltransférase

COX : cyclooxygénase

cm : centimètre

CT3 : acide ajulémique

CTZ: chemoreceptor trigger zone

CXCL: chemokine ligand  
CXCR chemokine receptor  
EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique  
ER: récepteur d'œstrogène  
ERK1/2: extracellular signal-related protein kinase  
FAAH: fatty acid amide hydrolase  
FAN: factor associated with neutral sphingomyelinase  
g : gramme  
GABA : acide *gamma* -aminobutyrique  
GIRK1 : canaux potassiques à rectification interne  
GPR55 : récepteur orphelin couplé aux protéines G  
HER2: human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
5-HT: 5-hydroxytryptamine  
ICAM: intercellular Adhesion Molecule  
IFN $\alpha$ : interféron alpha  
IL: Interleukine  
JNK: Jun (c-Jun N-terminal) kinase  
LOX: lipoxygénase  
LH: hormone lutéinisante  
MAP kinases: mitogen-activated protein kinases  
Met: méthionine  
mg: milligramme  
MGL monoacylglycérol lipase  
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
ml : millilitre  
MMPS : métalloprotéases matricielles  
NADA : *N*-arachidonoyldopamine  
NF $\kappa$ B : facteur nucléaire Kappa-B  
ng : nanogramme  
NK : natural killers  
NMDA : récepteur N-méthyl-D-aspartate  
NO : oxyde nitrique  
NVCC : nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie



8-OH THC : 8-hydroxy-tétrahydrocannabinol  
11-OH THC : 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol  
OMC : office pour le cannabis médical  
ONU : organisation des Nations Unis  
OPPS : Ottawa Prenatal Prospective Study  
PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1  
PKA: protéine kinase A  
PKB (Akt): protéine kinase B  
PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase  
PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor  
PR : récepteur de la progestérone  
PRLR : récepteur de la prolactine  
PTEN : Phosphatase and tensin homolog  
RCPG : récepteur couplé aux protéines G  
SAM : stupéfiants et accidents mortels  
SEC : système endocannabinoïdes  
SED : suppression de l'Excitation induite par la Dépolarisation  
SEP : sclérose en plaques  
SGT : syndrome de Gilles de la Tourette  
SID : suppression de l'Inhibition induite par la Dépolarisation  
SNC : système nerveux central  
SPTase : serine palmitoyltransférase  
THC :  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol  
THCA : acide tétrahydrocannabinolique  
TNF : facteur de nécrose tumorale  
TRKA : tropomyosin receptor kinase A  
TRPV1 : récepteur cationique vanilloïde de type 1  
 $\mu$ G : microgramme  
 $\mu$ L : microlitre  
Val : valine  
VCAM : vascular cell adhesion molecule  
VEGF : facteur vasculaire de croissance endothéliale  
VIH : virus de l'immunodéficience humain

# Sommaire

<i>Liste des figures et tableaux</i> .....	12
<i>Introduction</i> .....	13
<b>Partie I : Généralités</b> .....	15
<b>A- Le cannabis dans l'histoire</b> .....	16
<b>B- Aspects Botaniques</b> .....	18
1-Description .....	18
2- Composition chimique de <i>Cannabis sativa</i> .....	20
3- Les différentes formes d'utilisations .....	24
a) L'herbe.....	24
b) Le haschich.....	25
c) L'huile de cannabis.....	26
d) L'huile essentielle de cannabis.....	26
<b>C- Les différents modes d'utilisations</b> .....	27
1- L'ingestion .....	27
2- L'inhalation .....	28
<b>D- Epidémiologie</b> .....	30
1- La consommation de cannabis en Europe .....	30
2- La consommation de cannabis en France.....	31
a) Consommation chez les adolescents.....	31
b) Consommation chez les adultes.....	31
3- Les motifs de consommation et d'arrêt.....	32
<b>E- Aspects pharmacocinétiques</b> .....	33
1- Absorption .....	33
a) Administration par inhalation.....	33
b) Administration orale .....	34
2- Distribution .....	34
3- Métabolisme .....	35
4- Elimination.....	36

**Partie II : Aspects pharmacologiques..... 38**

**A- Les récepteurs aux cannabinoïdes.....39**

1- Structures et localisations des récepteurs CB1 et CB2 ..... 39

    a) Récepteurs CB1 ..... 40

    b) Récepteurs CB2 ..... 41

2- Transduction du signal médié par les récepteurs cannabinoïdes CB1/CB2..... 42

    a) Inhibition de l'adénylate cyclase ..... 42

    b) Action sur la perméabilité des canaux ioniques ..... 43

    c) Activation de la voie des MAP kinases ..... 44

3- Les autres récepteurs aux cannabinoïdes ..... 45

**B-Les ligands cannabinoïdes .....46**

1- Les endocannabinoïdes ..... 46

    a) L'anandamide ..... 47

    b) Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)..... 48

    c) Mécanisme de signalisation rétrograde ..... 48

    d) Activité tonique du système des endocannabinoïdes ..... 50

    e) Potentiel thérapeutique du système endocannabinoïde ..... 50

2- Les ligands exogènes naturels ..... 52

3- Les cannabinoïdes synthétiques ..... 53

**Partie III : Les effets néfastes du cannabis..... 57**

**A- Effet à court terme .....58**

1- Effets somatiques ..... 58

2- Effets sur le psychisme..... 59

3- Effet sur la conduite ..... 60

**B- Effet à long terme .....61**

1- Effets somatiques ..... 61

2- Effets sur le psychisme..... 62

**C- Polytoxicomanie et cannabis .....66**

1-Tabac et cannabis ..... 66

2-Alcool et cannabis ..... 66

3-Autre drogues et cannabis ..... 67

**D- Phénomène de dépendance - tolérance au cannabis .....67**

1- Dépendances psychiques et physiques au cannabis ..... 67

2- Tolérance au cannabis .....	69
<b>E- Dépistage .....</b>	<b>70</b>
1-Le sang .....	70
2-L'urine .....	70
3-La salive .....	71
4-Les cheveux .....	71
<b>F- Cannabis et grossesse .....</b>	<b>72</b>
1- Au cours de la grossesse jusqu'à l'accouchement .....	72
2- Période post-natale .....	73
 <b>Partie IV : Les intérêts thérapeutiques du cannabis.....</b>	 <b>75</b>
 <b>A-Usage du cannabis sur le marché .....</b>	 <b>76</b>
1- Cannabis et extraits naturels de cannabis .....	76
a) La plante .....	76
b) Les extraits de la plante .....	80
2- Les cannabinoïdes de synthèse.....	82
a) Le Marinol® (dronabinol) .....	82
b) Le Césamet® (nabilone).....	83
c) Précautions d'emploi .....	84
 <b>B- Indications thérapeutiques du Cannabis .....</b>	 <b>86</b>
1- Un Rôle important en Cancérologie.....	86
a) Traitement curatif du cancer .....	87
b) Traitement des symptômes associés au cancer.....	98
2- Les autres indications du cannabis .....	102
a) Effet antalgique (non cancéreuse) .....	102
b) Symptômes associés aux VIH .....	105
c) Activité sur le système nerveux.....	105
d) Glaucome.....	110
e) Asthme .....	110
f) Maladies inflammatoires .....	111
g) Maladies cardio-vasculaires .....	112
 <b>Conclusion .....</b>	 <b>115</b>
 <b>Références bibliographiques.....</b>	 <b>117</b>

# Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Planche botanique de <i>Cannabis sativa</i> L. ....	18
Figure 2 : Feuille de <i>Cannabis sativa</i> .....	19
Figure 3 : Fleur de <i>Cannabis sativa</i> .....	19
Figure 4 : Structure des principaux cannabinoïdes .....	22
Tableau 1: Détermination des chimiotypes de <i>Cannabis sativa</i> d'après leur teneur1 (%) en différents cannabinoïdes .....	24
Figure 5 : La marijuana .....	24
Figure 6 : Résine de cannabis .....	25
Figure 7: Huile de cannabis .....	26
Figure 8 : Un vaporisateur stylo .....	30
Figure 9: Principales voies métaboliques du $\Delta^9$ -THC chez l'homme .....	35
Figure 10 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.....	39
Figure 11 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes (CB1) dans le cerveau .....	41
Figure 12 : Transduction du signal suite à l'activation du récepteur CB <sub>1</sub> couplé à une protéine G <sub>i/o</sub> . ....	42
Figure 13 : Le système endocannabinoïde : potentiel thérapeutique .....	51
Tableau 2: Teneur en THC et cannabidiol des différentes variétés de cannabis médical commercialisées par Bedrocan.....	77
Tableau 3: Présence de bactéries et de champignons (en cfu/gramme) dans les échantillons étudiés .....	79
Figure 14 : Mécanismes induisant l'apoptose .....	87
Figure 15: Mécanismes induisant l'apoptose par la voie des MAP kinases .....	88
Figure 16 : Inhibition de l'invasion tumorale et de la prolifération métastatique par les cannabinoïdes .....	89
Figure 17 : Mécanismes intracellulaires de l'action antitumorale des cannabinoïdes dans les gliomes. ....	92
Figure 18 : Mécanisme des cannabinoïdes médié par le récepteur : action anti-tumorale vis à vis des cellules du cancer du sein hormono-sensibles .....	95
Figure 19 : Action anti-tumorale des cannabinoïdes vis à vis du cancer du sein HER2 positif .....	97

# Introduction

Le cannabis est la drogue la plus consommée au monde. Cette plante est connue et cultivée par l'Homme depuis l'antiquité. Elle était utilisée aussi bien pour ses qualités alimentaires (les graines) que pour ses fibres (textiles), mais également pour ses effets thérapeutiques. Les propriétés psychotropes du cannabis étaient également connues avant l'ère chrétienne et déjà utilisées lors de rites et de cérémonies de guérison.

Depuis le début du XXème siècle, au vu de ses propriétés psychotropes, des règles ont commencé à s'instaurer autour de son utilisation jusqu'à la réprimer totalement à la fin des années 60 par les Conventions Internationales sur les Stupéfiants. En dépit de cette classification, des recherches scientifiques se sont tout de même intéressées au cannabis. Ainsi, le professeur Raphael Mechoulam et son équipe ont identifié les premiers cannabinoïdes (le cannabidiol en 1963 et le THC en 1964) puis, ont participé à la découverte de leurs mécanismes d'action en 1990 via les récepteurs CB1 et CB2. C'est ensuite, en 1992, que va avoir lieu la découverte de ligands endogènes, les endocannabinoïdes. Ainsi, on découvre que ce système endocannabinoïde complexe intervient dans de nombreux domaines comme la douleur, la spasticité... C'est ainsi que se sont développés des traitements à base de cannabinoïdes de synthèse qui ont vu le jour aux Etats-Unis dans les années 80 et dont l'utilisation s'est ensuite étendue à travers le monde.

Aujourd'hui, de plus en plus d'Etats s'opposent donc aux Conventions Internationales en autorisant l'usage du cannabis thérapeutique. Le cannabis médical est de plus en plus un sujet de débat public dans un nombre croissant de pays dans le monde. Beaucoup de pays comme le Canada, l'Allemagne, les Pays Bas, l'Espagne, plusieurs états des États Unis, la République Tchèque, l'Autriche et Israël utilisent le potentiel thérapeutique du cannabis. Par contre, la situation dans d'autres pays restent difficiles tels qu'en France.

Dans cette thèse, nous développerons donc dans un premier temps les généralités concernant la plante *Cannabis sativa*, puis nous nous intéresserons à l'aspect pharmacologique de cette plante (les récepteurs cannabinoïdes ainsi que leurs différents ligands). Nous verrons par ailleurs l'usage du cannabis en tant que drogue avant de traiter la dernière partie sur les bienfaits de cette plante et de ses métabolites justifiant ainsi son utilisation thérapeutique et en particulier sa place en cancérologie.

# **Partie I : Généralités**



## **A- Le cannabis dans l'histoire** (1) (2) (3)

Les premières indications concernant l'usage toxicomanogène du cannabis étaient mentionnées dans le traité de pharmacopée chinoise Pen Ts'ao 2800 ans avant J.C. Le cannabis était déjà indiqué pour certaines affections, il y a 5000 ans par l'empereur Shen Nung en tant que traitements adjuvants. Etant donné que les chinois disposaient de substances psychoactives beaucoup plus puissantes, le cannabis a été peu utilisé comme un stupéfiant en Chine.

De Chine, l'usage du cannabis s'est répandu vers l'Inde et les pays voisins. Le cannabis était considéré comme herbe sacrée (bhanghu) par les Indiens. Les pouvoirs enivrants et hallucinogènes de cette herbe sont employés par les religieux désireux d'atteindre l'union avec les divinités au cours de rites et de cérémonies. Le cannabis faisait aussi partie du matériel thérapeutique de la médecine indienne traditionnelle. On lui attribuait des vertus sédatives, relaxantes, anxiolytiques et anticonvulsivantes. On lui reconnaissait aussi des propriétés analgésiques, antipyrétiques et antibactériennes. On l'utilisait enfin pour stimuler l'appétit et soulager les diarrhées.

Après la campagne de Napoléon en Egypte et la conquête des Indes par les anglais, le cannabis fait son arrivée en Europe aux environs du XIXème siècle. Durant l'invasion de l'Egypte par Napoléon en 1798, deux français De Sacy et Rouer vont s'intéresser à cette plante et sur les effets de l'inhalation de la fumée de haschich. Après une étude en France, le célèbre psychiatre Moreau de Tour s'en serva pour soigner ses malades. Il publia « Du haschich et de l'aliénation mentale » en 1845.

Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, le « Club des haschichins » composé de membres comme Baudelaire, Gauthier et Dumas se fait une notoriété. Leurs récits mettront en avant les bienfaits du haschich qui selon eux, permettrait d'utiliser au maximum leurs capacités intellectuelles. Charles Baudelaire a su décrire les différents paliers de l'ivresse cannabique.

A cette même période au milieu du XIXème, les propriétés thérapeutiques du Chanvre commencent à intéresser le Royaume-Uni. Un jeune professeur de la faculté de médecine de Calcutta, WB O'Shaughnessey fait un rapport sur l'utilisation thérapeutique du cannabis. Après des expérimentations animales, il utilisa le cannabis dans le traitement de la rage, des rhumatismes, de l'épilepsie et du tétanos. Dès son retour en Europe, ce médecin continua de prescrire du cannabis à ses patients ; de même que le médecin personnel de la reine Victoria d'Angleterre prescrivit du cannabis comme antalgique.

Fin XIXème, les prescriptions médicales de cannabis déclinent. En effet, les effets narcotiques du produit sont de plus en plus mis en évidence par les spécialistes. Dans le même temps, l'usage des opiacés dans la prise en charge de la douleur fut un autre facteur justificatif du déclin du cannabis. En 1937, le " Marihuana Tax Act ", loi américaine introduite à la demande du Bureau Fédéral des Narcotiques, met en évidence le potentiel addictif de la marijuana, responsable, selon les auteurs de ce rapport, des crimes, psychoses et d'une détérioration générale de l'état mental. Le cannabis sera retiré de la pharmacopée américaine en 1941.

En 1960, le comité sur la toxicomanie de l'ONU déclare que les préparations à base de cannabis sont obsolètes et qu'il n'y a plus aucune justification médicale à leur usage. Les investigations scientifiques ont recommencé dans les années 1970, à la suite des vagues successives de consommation de la génération hippie et des GI's revenus du Vietnam.

Depuis quelques années, dans quelques pays, la marijuana est à nouveau considérée comme traitement adjuvant de la douleur chez les cancéreux chroniques ou comme stimulant de l'appétit chez les sidéens. Son usage médical reste interdit en France depuis plus de 40 ans.

## B- Aspects Botaniques

### 1- Description (1) (4) (5)

#### Classification botanique :

Embranchement : Phanérogames

Sous-embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Ordre : Urticales

Famille : Cannabinacées

Genre : Cannabis

Espèce : *Cannabis sativa*



Figure 1 : Planche botanique de *Cannabis sativa* L. (6)

Le cannabis est une plante herbacée, annuelle, dioïque : les pieds mâles et pieds femelles sont distincts, les premiers se distinguant des seconds par leur taille plus petite et leur aspect plus grêle.

La plante présente des tiges dressées et des feuilles alternes, palmées, comportant de 3 à 9 folioles dentées.



Figure 2 : Feuille de *Cannabis sativa* (7)

Les fleurs sont petites, de couleur verte. Les fleurs mâles sont composées de cinq sépales et de cinq étamines verts alors que les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues, entremêlées de bractées.

Après fécondation, les fleurs livrent chacun un akène ovoïde, lisse, brun à gris luisant. Ces graines constituent le chènevis.



Figure 3 : Fleur de *Cannabis sativa* (8)

*Cannabis sativa* est représenté par deux variétés principales :

- *Cannabis sativa sativa* (chanvre textile ou type « fibre »)
- *Cannabis sativa indica* (chanvre indien ou « type drogue »)

La variété *Cannabis sativa sativa* est cultivée en Europe pour ses fibres (utilisées pour la fabrication de tissus ou de cordages) et pour ses graines oléagineuses. Ces plantes peuvent atteindre 2 à 3 mètres, voire jusqu'à 6 mètres dans des conditions idéales.

Dans les pays chauds ou dans des conditions de culture appropriées, la plante chanvre s'adapte progressivement en évoluant vers une variété plus petite, plus trapue que la variété *sativa sativa* de départ et en ne produisant que très peu de fibres. Afin de se protéger contre la dessiccation, elle produit une « résine » présente en abondance dans les feuilles et les sommités florales. Il s'agit de la variété *Cannabis sativa indica* mieux adaptée à ces conditions climatiques et dont la résine produite est riche en substances psychoactives.

La teneur en résine sécrétée par les poils spécialisés situés au niveau des sommités florales est très variable selon l'origine géographique de la plante et les pratiques culturales. Aussi, la teneur en  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) de la plante varie-t-elle de 1 à 10 %. Chaque poil sécréteur se termine par une tête globuleuse où s'accumule la résine et qui se détache aisément de son support.

## 2- Composition chimique de *Cannabis sativa*

La plante renferme plus de 450 composants dont une soixantaine de cannabinoïdes. On retrouve également des huiles essentielles à composés terpéniques (le myrcène, le limonène, le *p*-cymène, les pinènes, l'alpha-terpinéol, le bornéol, l'eugénol...), des flavonoïdes, du sucre, des acides gras (les plus abondants sont l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide palmitique), des minéraux, de la cellulose, des composés azotés (amines, ammoniums, alcaloïdes dérivés de la spermidine...) (5) (9).

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 (10).

Les constituants les plus intéressants de la plante sont les **cannabinoïdes**. Ce sont des corps liquides, instables, huileux, visqueux et insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'alcool et les lipides.

### Biosynthèse des phytocannabinoïdes

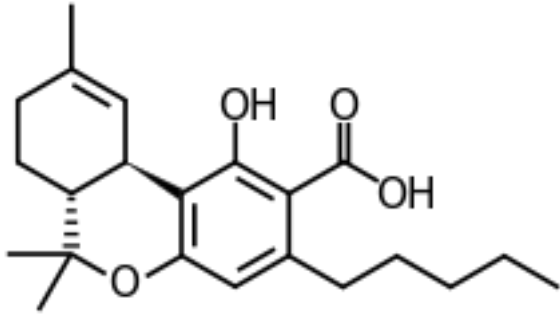
Ces composés sont issus de la condensation d'un dérivé isoprénique de type pyrophosphate de géranyle sur un dérivé phénolique de type l'olivétol pour former le cannabigérol. À partir de celui-ci, s'enclenche une série de réactions chimiques (oxydation et réarrangement allylique) qui conduisent à des phénols cycliques comprenant 21 atomes de carbone, successivement le cannabidiol, puis le tétrahydrocannabinol (5) (11).

### Les principaux cannabinoïdes de la plante (5) (12)

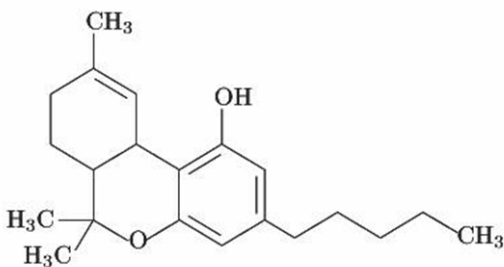
Ce sont des terpénophénols dont les principaux représentants sont :

- Le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ou THC découvert en 1964 grâce aux travaux de Mechoulam et Gaoni à Jérusalem.
- Son isomère le  $\Delta$ -8-tétrahydrocannabinol (présent en quantités nettement plus faibles)
- Le cannabidiol ou CBD
- Le cannabinoïde ou CBN
- L'acide tétrahydrocannabinolique (THCA). Ce dernier n'est pas actif, mais est transformé en THC lors de sa combustion.

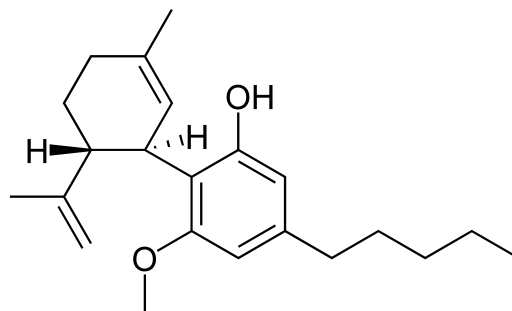
- Le cannabigérol (non psychoactif mais qui aurait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides.



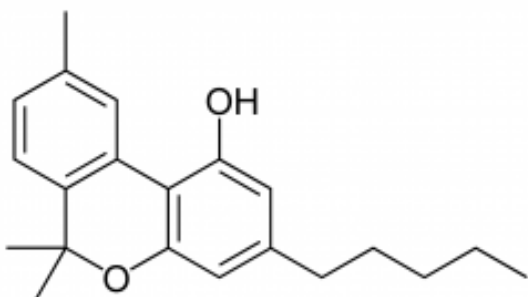
Acide tétrahydrocannabinolique



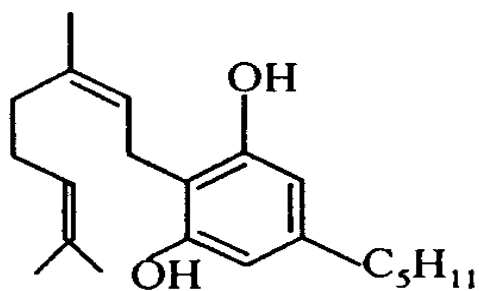
tétrahydrocannabinol



cannabidiol



cannabinol



cannabigérol

Figure 4 : Structure des principaux cannabinoïdes (13)

- Le delta 9-tétrahydrocannabinol (THC), est à l'origine de l'essentiel des propriétés psychoactives du chanvre. Il est considéré comme le principe actif du cannabis ayant une

forte activité pharmacologique. 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. 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 (5) (12).

- Le cannabidiol (CBD) est un composé abondant dans la résine. Il ne possède pas d'effet psychotrope et semble faire preuve de propriétés intéressantes au plan pharmacologique (anti-inflammatoire, antalgique, anxiolytique, voire antipsychotique). De plus, il permet de contrebalancer les effets du THC (11).

- Le cannabinol n'est pas présent dans la plante fraîche mais est le produit de l'oxydation du THC. En effet, la molécule de THC instable, perd quatre atomes d'hydrogène pour former le CBN ; ce processus est facilité par la chaleur et la lumière. Le cannabinol est légèrement psychoactif (environ 10 fois moins puissant que le THC) et aurait des propriétés sédatives (11).

Les teneurs en  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol, en cannabidiol et en cannabigérol dans la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa* (voir tableau 1). D'une manière générale, la seule détermination du THC suffit pour différencier le type « drogue » du type « fibre » (5). En Europe, seule les variétés « fibre » contenant moins de 0,3 % de THC sont autorisées.



Chimiotype			
	Drogue	Intermédiaire	Fibre
$\Delta 9$ -THC	> 2	> 0,5	< 0,3 < 0,1
Cannabidiol	0	> 0,5	> 0,5 < 0,1
Cannabigérol	-	-	< 0,1 > 0,5

Tableau 1: Détermination des chimiotypes de Cannabis sativa d'après leur teneur<sup>1</sup> (%) en différents cannabinoïdes (5).

<sup>1</sup> : teneur rapportée à la matière sèche

### 3- Les différentes formes d'utilisations

Sur un plan pratique, le cannabis se présente sous trois formes différentes aux usagers : l'herbe, le haschich et l'huile de cannabis.

#### a) L'herbe



Figure 5 : La marijuana (14)

L'herbe est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. Son odeur est forte et caractéristique (1).

La marijuana est caractérisée par une faible teneur en THC, de l'ordre de 2 à 6 %. Depuis quelques années apparaissent aux Pays-Bas des variétés d'herbe de cannabis fortement dosées en THC, issues de nombreux croisements et de sélection des variétés les plus puissantes. Les taux en THC varient fréquemment entre 15-20% pouvant atteindre 25%.

## b) Le haschich



Figure 6 : Résine de cannabis (15)

La résine encore appelé « hasch » ou « shit », est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes ». Le haschich présente une plus forte teneur en THC de 5 à 40 % (1). Il est souvent mélangé à du tabac. Le haschich peut parfois être coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques et dangereuses pour la santé. Ces substances visent à augmenter le poids et le volume du produit et par conséquent son prix, ou bien pour améliorer l'apparence du haschich lorsque celui-ci est de mauvaise qualité (16).

Le rendement d'un pied femelle de cannabis cultivé en extérieur est estimé à 100 grammes de drogues (feuilles + fleurs), contre 200 grammes pour une culture en intérieur. Pour produire un kilogramme de résine, au Maroc, il faut récolter 50 kilogrammes d'herbe donc environ 500 pieds.

### c) L'huile de cannabis



Figure 7: Huile de cannabis (17)

C'est un liquide visqueux de couleur verte foncé à noirâtre. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60% de THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes (1).

### d) L'huile essentielle de cannabis

L'huile essentielle de cannabis est un liquide légèrement jaune et transparent. Elle est obtenue par distillation à la vapeur de plantes de cannabis fraîchement coupées. L'huile essentielle ne contient pas de THC mais est responsable de l'odeur caractéristique des produits du cannabis, ce qui permet aux chiens renifleurs de les identifier comme nous l'avons vu précédemment (1).

## C- Les différents modes d'utilisations (5) (18) (19)

### 1- L'ingestion

- Le bhang

La plus ancienne façon d'absorber les principes actifs du cannabis consiste à en faire une boisson rituelle, le bhang. Absorbé depuis des temps par les fidèles du culte de Shiva, le bhang est encore préparé en Inde aujourd'hui. La macération des feuilles de cannabis dans du lait aromatisé à la cardamome permet ainsi de préparer cette boisson traditionnelle.

- La teinture mère

Avant la prohibition, les teintures de cannabis étaient courantes dans les pharmacies. A l'époque actuelle et bien qu'elles soient moins connues, les teintures retrouvent lentement leur gloire passée. La teinture mère s'obtient à partir de la plante sèche. La première opération consiste à ne garder que les feuilles et les fleurs. La teinture mère s'obtient en mélangeant la plante sèche avec de l'alcool éthylique de 40 à 90 %.

- La tisane

Certains patients choisissent d'absorber leur médicament sous forme de tisane. Au Pays-Bas, l'office pour le cannabis médical (OMC) préconise ce mode d'absorption (ainsi que les vaporisateurs). A la Jamaïque, où la « ganja » est considérée comme une herbe sainte, les mères de familles l'utilisent fréquemment pour préparer une tisane, en cas de rhume, de fièvre, de fatigue ou de stress.

Le THC est pratiquement insoluble dans l'eau, si bien que la tisane en contient peu. En revanche, elle contient d'autres cannabinoïdes, et en particulier une quantité importante d'un précurseur du THC, l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA). Celui-ci jouerait un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

Il s'agit d'une décoction ; autrement dit, elle se prépare en faisant bouillir un gramme de cannabis préalablement séché (soit une petite cuillère à café) dans un demi-litre d'eau,

pendant un quart d'heure. La tisane doit être absorbée rapidement car, même réfrigérée, elle a déjà perdu près de la moitié de ses principes actifs au bout de vingt-quatre heures.

- L'extrait gras (ou beurre de cannabis)

Le THC n'est pas soluble dans l'eau, mais il se dissout dans les corps gras (et dans l'alcool). La confection de préparations alimentaires à base de cannabis passe par la préparation d'un extrait gras (à partir de beurre ou d'huile de coco) qui se fige à des températures froides, ce qui permet de le séparer facilement de la plante.

Cet extrait gras peut servir de base à la confection de diverses préparations dont le majoun, ou dawamesc, confiserie traditionnelle de type orientale.

- Le majoun

Il est préparé en ajoutant à l'extrait gras des quantités variables de miel, d'amandes et de pistaches pilées, de farine grillée, ainsi que des épices. Dans le Maghreb, cette préparation est parfois utilisée pour fourrer des dates préalablement dénoyautées.

- Les brownies

Aux Etats Unis, quelques dames dont Mary Jane Rathbun, plus connue sous le surnom de « Brownie Mary » ont défrayé la chronique en confectionnant des biscuits au cannabis qu'elles distribuaient à des patients pour un usage thérapeutique (20). Brownie Mary, décédée en 1999, était bien connue à San Francisco pour sa distribution de brownies à des malades du sida (elle persévéra malgré trois arrestations par la police fédérale).

## 2- L'inhalation

C'est la façon la plus répandue d'absorber le cannabis à l'heure actuelle. Partie du Mexique, la coutume de fumer la marijuana pure s'est répandue aux Etats-Unis et au Canada. En revanche, le *kief*, traditionnel dans le Maghreb, est un mélange de tabac et de cannabis

finement hachés, qui se fume dans une pipe. La coutume de fumer le cannabis mêlé au tabac est passée de l’Afrique du Nord en Europe.

- Le joint

On prélève un fragment de fleur de cannabis. Les feuilles ainsi que les brindilles, même très fines, et les graines qui pourraient s’y trouver, sont soigneusement ôtées. L’herbe ou le haschich est alors émietté, puis roulé, en une cigarette, le joint. En Europe, le joint contient souvent du tabac.

- La pipe

La préparation est la même que pour le joint, mais la matière végétale est placée dans une pipe à petit foyer, la *sepsi*. Les pipes à eau, parfois nommées chicha, hookah ou narghilé, présentent l’avantage d’éliminer de la fumée une partie de ses substances agressives pour les poumons (dont les cendres et les aldéhydes).

- Le vaporisateur

Toutes les fumées contiennent de nombreux composés irritants ou toxiques pour les poumons, c’est pourquoi différents modes d’absorption alternatifs dont les vaporisateurs sont en train de s’imposer.

Les vaporisateurs permettent de chauffer la matière végétale, préalablement broyée, à une température optimale de 178°C. A cette température, il n’y a pas de combustion, donc pas de dégagement de fumée, et donc pas de goudrons toxiques. Ainsi, au lieu de brûler, les principes actifs sont « vaporisés », c’est à dire transformés en un aérosol inhalable. Le cannabis est préparé comme pour un joint ou une pipe ; il est émietté en particules fines et de taille identique, avant d’être placé dans le réceptacle du vaporisateur.

La « vapeur » produite protège l’utilisateur des produits toxiques générés par la combustion ; mais comme cette vapeur est absorbée au niveau des poumons, son action est aussi instantanée que celle de la fumée. Quel que soit le mode d’inhalation retenu, il faut savoir que l’absorption des principes actifs est proportionnelle au temps que l’utilisateur garde la fumée ou la « vapeur » dans les poumons avant de l’exhaler.

Aujourd'hui, la technologie a permis de créer des vaporisateurs portables qui sont petits, efficaces, faciles à utiliser et discrets (21). Il s'agit d'un vaporisateur stylo (voir figure 8). Ceci permet aux consommateurs de cannabis d'en consommer dans toutes les situations. L'un des principaux avantages du vaporisateur stylo est qu'il est prêt à l'emploi très rapidement. Au lieu d'attendre 2 minutes que la chambre de chauffage monte en température, la plupart des vaporisateurs stylos sont prêts en moins de 5 secondes (21).



Figure 8 : Un vaporisateur stylo (21)

- Le dabber

Une nouvelle méthode pour administrer les cannabinoïdes, sous le nom de BHO (butane hash oil), « dab », gagne en popularité parmi les utilisateurs de marijuana. L'huile de cannabis est beaucoup plus concentrée que le meilleur des haschichs traditionnels : son taux de THC est de 70%, voire d'avantage. On l'inhale à l'aide d'un petit outil qui contient une très fine aiguille (souvent en titane), que l'on chauffe électriquement ou avec un briquet à flamme bleue. Le dab est vaporisé aussitôt qu'il entre en contact avec l'aiguille chauffée à blanc.

## **D- Epidémiologie**

### **1- La consommation de cannabis en Europe (22) (23)**

Entre 1990 et le début des années 2000, l'emploi du cannabis a augmenté de façon importante. Plus de 70 millions d'Européens ont consommé au moins une fois dans leur vie du cannabis (soit un adulte sur cinq) et 12,5 millions en ont consommé au cours du dernier

mois, soit 4% de l'ensemble des 15-64 ans. Cette consommation concerne principalement les jeunes adultes (15-24 ans) de sexe masculin.

Le cannabis est consommé journalièrement par environ 4 millions d'Européens dont 3 millions pour la seule tranche d'âge 15-34 ans.

## 2- La consommation de cannabis en France

### a) Consommation chez les adolescents

Le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents.

En 2014, près de 50% des jeunes de 17 ans déclarent avoir fumé du cannabis au cours de leur vie. Plus d'un sur quatre (25,5 % - 21,9 % des filles et 29,1 % des garçons) déclare avoir consommé du cannabis au cours du dernier mois. La consommation de cannabis a essentiellement lieu le week-end (16).

La découverte du cannabis est précoce à l'adolescence, car 13% des jeunes en ont consommé avant 13 ans, 60% avant 15 ans et 91% avant 16 ans (22).

### b) Consommation chez les adultes (24)(25)(26)

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée en France. Pour la tranche d'âge 18-64 ans, on considère que 42 % de la population ont déjà eu recours au cannabis (50 % parmi les hommes et 33 % parmi les femmes) et 11 % déclarent en avoir consommé au cours de l'année (15 % parmi les hommes, 7 % parmi les femmes).

La proportion de consommateurs au cours du mois atteint 6 %, ces usages étant principalement le fait des plus jeunes générations : 17 % des 18-25 ans ont fumé du cannabis au cours du dernier mois, 8 % en consomment régulièrement et 4 % quotidiennement. Dans la période des années 1990 l'usage du cannabis a presque doublé, puis à partir de 2000 la consommation s'est stabilisée. A partir de 2011, la consommation du cannabis est repartie à la hausse.



La France est l'un des pays les plus concernés en Europe. En effet en 2014, 17,0 millions de personnes certifiaient avoir consommé du cannabis au cours de leur vie, 4,6 millions au cours de l'année, 1,4 million au moins 10 fois au cours du mois et 700 000 quotidiennement.

On remarque que la population masculine consomme plus volontiers du cannabis que la population féminine.

De plus, la consommation actuelle de cannabis touche particulièrement les plus jeunes (28 % pour les 18-25 ans, 34 % des hommes et 23 % des femmes). La consommation diminue par la suite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2 % des 55-64 ans. Respectivement 11 % et 6 % des hommes et des femmes de la tranche 18-25 ans sont des consommateurs réguliers de cannabis.

Sur l'ensemble des 18-64 ans, l'expérimentation de cannabis est passée de 33 % à 42 % entre 2010 et 2014. Cette hausse est principalement portée par un effet de stock. Cette hausse s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France, et notamment de l'autoculture et de la production locale d'herbe, avec plus de 140 000 pieds de cannabis saisis en 2013, contre 55 000 en 2010. En parallèle, le marché de la résine demeure très dynamique avec un niveau de saisies important.

### 3- Les motifs de consommation et d'arrêt (27)

Concernant les personnes âgées de 15 à 64 ans ayant déjà consommé du cannabis mais ne l'ayant pas fait au cours des douze derniers mois, une majorité donne comme raison principale de l'arrêt de leur consommation le désintérêt (78,8 %). Les autres raisons invoquées s'avèrent nettement moins fréquentes : les principales sont le fait de ne pas avoir aimé la première fois (4,2 %), l'absence d'opportunité (3,9 %), la peur pour la santé (3,9 %), un dégoût des drogues dans leur ensemble (2,6 %), le fait de ne plus ressentir de plaisir (2,3 %), de se trouver trop vieux (1,9 %), la peur de la dépendance (1,4 %), ou enfin le décalage par rapport à son milieu social (0,9 %).

Les motivations des individus ayant consommé au cours de l'année apparaissent quant à elles plus contrastées. Les principales raisons sont la curiosité (21,9 %), la recherche de la détente (19,9 %), l'envie de goûter (13,9 %), d'essayer (11,0 %). Le pouvoir de socialisation attribué

au cannabis permet de distinguer un deuxième groupe de raisons invoquées : l'envie de s'amuser (10,3 %), la complicité avec d'autres personnes (8,9 %), la conformité (« Pour faire comme tout le monde » : 8,4 %), la convivialité (7,5 %). Notons que 7,2 % disent avoir recherché le plaisir, 2,7 % l'ivresse, 2,2 % avoir fumé pour oublier leurs problèmes, 1,6 % pour être « défoncé » et 1,1 % pour trouver le sommeil.

## **E- Aspects pharmacocinétiques**

### **1- Absorption**

Les deux principaux modes d'utilisation du cannabis sont l'ingestion ou l'inhalation.

L'activité dépend fortement de la voie d'administration : en effet, elle est nettement plus importante (3 à 4 fois) en cas d'inhalation. Cette différence d'activité s'explique par une meilleure biodisponibilité du THC par inhalation (16).

#### **a) Administration par inhalation (28).**

La biodisponibilité du THC après inhalation varie de 2 à 56%, ceci étant en partie dû à la variabilité intra et interindividuelle dans la dynamique d'inhalation, qui contribue à l'incertitude de la dose délivrée. Le nombre, la durée et l'espacement des bouffées, le volume d'inhalation ainsi que le temps de rétention de la fumée, influencent largement le degré d'exposition à la drogue.

L'absorption du THC se fait très rapidement. En effet, le THC peut être détecté dans le sang quelques secondes après le début d'inhalation. Ainsi, les effets sur le système nerveux apparaissent dès les premières secondes.

Les concentrations sanguines augmentent rapidement et les pics sont atteints sept à dix minutes après le début d'inhalation. Il existe des variabilités individuelles quant à la valeur du pic de 150 à 300 nanogrammes par ml. La valeur des pics est dose dépendante.

Les effets maximaux sont observés entre 15 minutes et une demi-heure après la consommation et s'abolissent en 2 à 3 heures.

## b) Administration orale (19)

Le THC est facilement absorbé au niveau digestif, grâce à sa bonne liposolubilité qui lui permet de traverser aisément les membranes des cellules du tube digestif. Cependant, cette absorption est plus lente de 2 à 4 heures qu'après inhalation, ce qui explique la rareté de l'usage oral dans les pays occidentaux. De ce fait, les effets sur le système nerveux central ne sont maximaux que plus tardivement après l'ingestion : entre 2 heures et 3 heures. De même, ces effets sont alors bien moindres : il faut une dose orale environ cinq fois supérieure à la dose inhalée pour déterminer une action comparable. En effet, une fraction importante des substances actives est détruite dans l'estomac. Au total, la fraction de THC résorbée par voie orale est d'environ 6 %.

## 2- Distribution (19) (29)

La plupart des cannabinoïdes et donc le THC, sont très lipophiles. Après sa résorption, le THC est véhiculée par les lipoprotéines. Cette forte lipophilie se traduit par une liaison aux protéines plasmatiques proche de 100%, ce qui explique le volume de distribution très important (de 4 à 14 litres par kilo pour le THC).

Le THC ensuite quitte rapidement le secteur vasculaire et va se fixer dans les organes riches en lipides, notamment le cerveau, les poumons et le foie.

La fixation tissulaire du THC est donc forte et responsable, avec le métabolisme hépatique, d'une diminution rapide des concentrations plasmatiques après arrêt de l'administration. Les tissus moins vascularisés, notamment le tissu adipeux, accumulent le THC plus lentement, lorsque celui-ci se redistribue à partir du compartiment vasculaire. Lors d'une exposition prolongée à la drogue, le THC et ses dérivés se concentrent dans les graisses et peuvent y être

retenus durant de longues périodes. Des cannabinoïdes ont été détectés dans des biopsies de tissu adipeux, quatre semaines après la dernière consommation de cannabis.

Chez la femme enceinte, le THC passe facilement la barrière placentaire grâce à sa lipophilie et est retrouvé dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations sanguines fœtales observées sont égales, voire supérieures, à celles mesurées chez la mère.

### 3- Métabolisme (30) (31)

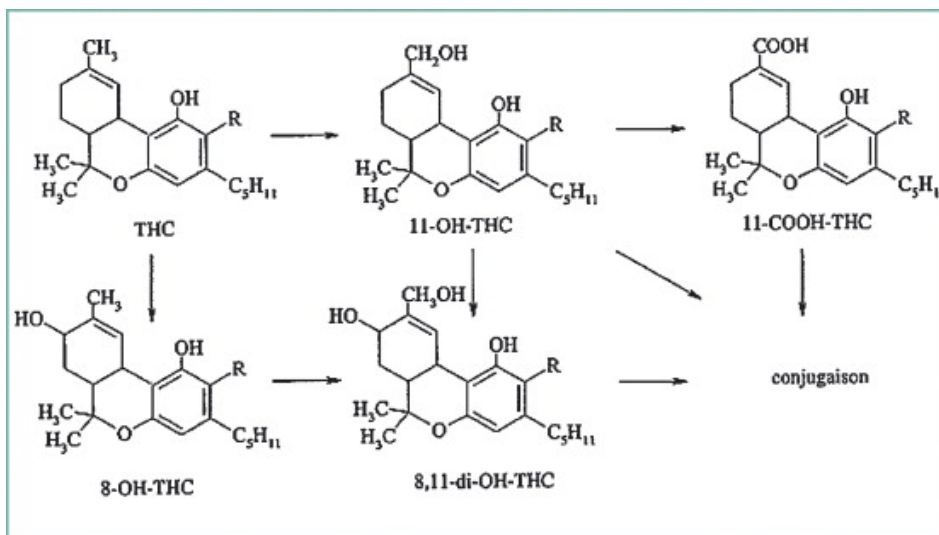


Figure 9: Principales voies métaboliques du  $\Delta^9$ -THC chez l'homme (30).

Le THC est transformé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques inductibles, les microsomes. La métabolisation du THC provoque l'apparition de plus de cent métabolites, mais les composés prédominants sont les suivants :

-le 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol (**11-OH THC**) est un **métabolite actif** dont les propriétés psychotropes sont équivalentes à celles du THC. Des études chez l'animal ont montré que son principal transporteur dans le sang était l'albumine tandis que le THC est essentiellement lié aux lipoprotéines. La pénétration du dérivé hydroxylé dans le cerveau est donc plus aisée et plus importante que celle du THC. Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du THC est hydroxylé (principalement en 11-OH THC) au niveau

de la muqueuse intestinale, ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH THC supérieure à celle du THC.

-le 8-hydroxy-tétrahydrocannabinol (8-OH THC) est un métabolite potentiellement psychoactif mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de ses très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide.

Le 11-OH THC et le 8-OH THC sont métabolisés respectivement en 8,11-di-OH-THC, un métabolite inactif.

Le 11-OH THC est également oxydé pour donner **un métabolite inactif**, le 11-nor-9-carboxy-THC (métabolite acide, **THC-COOH**). Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du THC, les concentrations en THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de THC décroissent.

A noter que le THC est un inhibiteur enzymatique de cytochrome P450. Ainsi l'association de cannabis avec de l'alcool ou certains médicaments (le fentanyl, l'amitriptyline, les anticoagulants oraux, les contraceptifs oraux, divers antibiotiques...) peut modifier la cinétique de ces produits, en augmentant notamment leur activité car ils sont alors insuffisamment dégradés (4).

## 4- Elimination (16)(22)(32)

Le THC et ses catabolites subissent un cycle entérohépatique. Concrètement, une fois éliminés dans l'intestin *via* le flux biliaire, ils sont absorbés à nouveau au travers de la muqueuse intestinale, passent dans le sang et agissent encore.

De même, s'agissant de l'élimination urinaire, les cannabinoïdes sont partiellement réabsorbés au niveau des tubules des reins.

Ces retards à l'élimination s'expliquent par la grande lipophilie des cannabinoïdes, facilitant leur diffusion à travers les membranes des cellules. Une conséquence en est leur activité prolongée dans l'organisme.

La demi-vie du THC (il s'agit de la durée de temps requise pour éliminer la moitié de la dose présente dans l'organisme) est d'environ huit à dix jours chez un adulte ne souffrant pas d'insuffisance hépatique. Ceci signifie qu'une semaine après avoir consommé une certaine quantité de cannabis, la moitié de la quantité absorbée par l'organisme y réside encore ; deux semaines plus tard, il en persiste la moitié de cette moitié, soit un quart, etc. L'élimination est lente, beaucoup plus lente que pour les autres drogues. Lorsque le consommateur utilise avec régularité du cannabis, le THC s'accumule donc, notamment dans le cerveau.

L'élimination se fait essentiellement dans les selles (principalement sous forme de 11-OH-THC) mais elle est aussi réalisée par voie urinaire (principalement sous forme de THC-COOH) et, le cas échéant, dans le lait maternel. Il est possible de détecter, en laboratoire, des traces de cannabinoïdes dans l'urine longtemps après utilisation de cannabis : entre une et trois semaines selon le degré d'imprégnation.

Il est important de noter que la vitesse d'élimination des cannabinoïdes dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence de consommation ; la variabilité interindividuelle est donc importante. Il a été démontré, comme pour l'élimination de l'alcool, que les fumeurs réguliers métabolisent le THC plus rapidement que les sujets n'en ayant jamais consommé auparavant.

Abordons dès à présent, la manière dont les cannabinoïdes interagissent chez l'homme et les mécanismes pharmacologiques à l'origine de ses effets sur l'organisme.

## **Partie II : Aspects pharmacologiques**

Nous savons désormais que le cannabis est composé de phytocannabinoïdes. La synthèse chimique de ces derniers est également possible. Cependant, vers quelles cibles du corps humain sont-ils destinés à se fixer ? Et quels sont les effets attendus ?

## A- Les récepteurs aux cannabinoïdes

### 1- Structures et localisations des récepteurs CB1 et CB2

Les cannabinoïdes (naturels ou de synthèse) exercent leurs effets pharmacologiques en se fixant à des récepteurs cellulaires spécifiques, il s'agit des récepteurs aux cannabinoïdes, c'est à dire les récepteurs CB1 et CB2 (32).

Les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> appartiennent à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires et sont couplés aux protéines G de type Gi/Go. Ils possèdent une extrémité amino-terminale, trois boucles extracellulaires, une extrémité carboxy-terminale et trois boucles intracellulaires (figure 10).

Les récepteurs CB1 et CB2 présentent entre eux 44 % d'homologie, ce qui est probablement à l'origine de la difficulté de stimuler l'un sans entraîner d'action sur l'autre type (33).

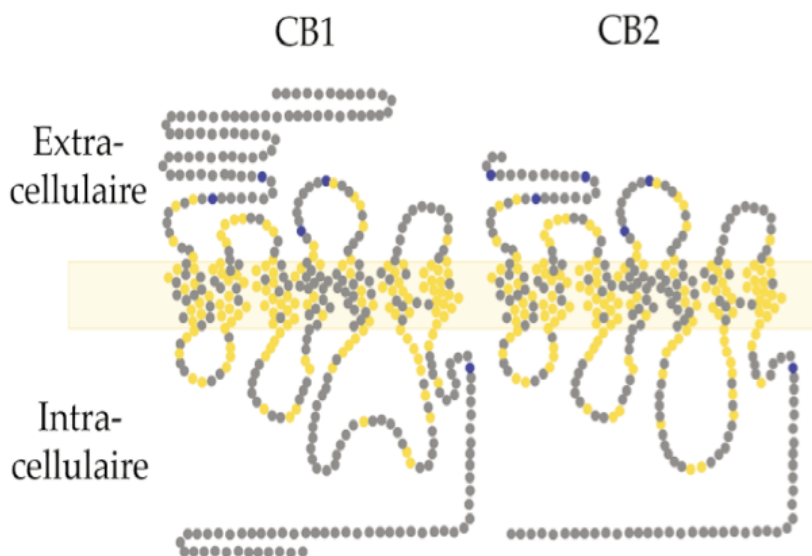


Figure 10 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (34).



## a) Récepteurs CB1

Le récepteur CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau du rat, est exprimé essentiellement dans le système nerveux central (cerveau) et périphérique. En 1990, Matsuda et coll. ont publié le séquençage du premier récepteur au cannabis chez le rat ; c'est un récepteur membranaire classique (comportant 473 acides aminés) à sept traversées, interagissant avec les protéines G et comportant plusieurs sites potentiels de glycosylation (35).

La distribution des CB1 dans le cerveau humain correspond aux structures anatomiques impliquées dans les effets principaux du cannabis sur la mémoire, les perceptions sensorielles et les contrôles moteurs. En effet, on en retrouve une grande densité au niveau du cervelet où ils jouent un rôle dans la motricité, dans les ganglions de la base, dans le cortex cérébral (siège de l'intégration de l'activité volontaire) dont principalement le cortex préfrontal (centre de l'intégration des fonctions cognitives) (35).

On le retrouve également dans l'hippocampe où ils interviennent dans la mémorisation, l'apprentissage et la réponse au stress. De plus, le récepteur CB1 est situé au niveau des fibres et terminaisons nerveuses sensorielles où ils jouent un rôle dans la douleur (34). On le retrouve aussi en petite quantité dans l'amygdale, le bulbe olfactif, le cortex cingulaire, et le noyau accumbens. Il est présent à un faible taux dans le thalamus, et l'arée postrema (36).

En revanche, le récepteur CB1 est peu exprimé au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaires et respiratoires, ce qui explique la faible toxicité somatique aiguë des dérivés du cannabis (22).

De plus, l'ARNm de CB1 est également présent dans d'autres tissus périphériques tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, la vessie, l'intestin, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Cependant, le niveau d'expression est nettement plus faible que dans le cerveau (37).

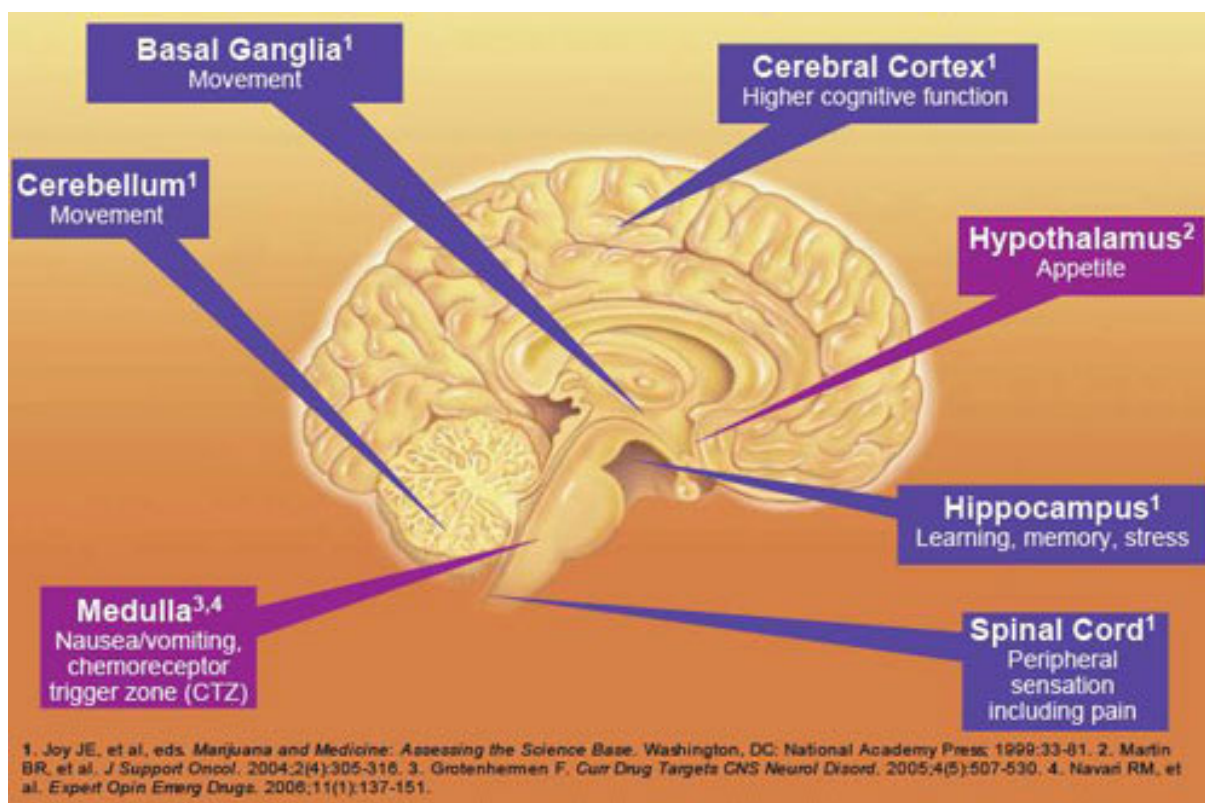


Figure 11 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes (CB1) dans le cerveau (38)

## b) Récepteurs CB2

Un deuxième type de récepteur de cannabis (CB2) fut isolé trois ans après le récepteur CB1 par une équipe de l'université de Cambridge, celle du biologiste moléculaire Sean Munro (39).

Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont quant à eux peu nombreux au niveau du cerveau, mais sont principalement situés sur les tissus lymphoïdes et le système immunitaire en général (33). En effet, on retrouve ce récepteur dans les cellules de l'immunité comme les monocytes et lymphocyte B, les lymphocytes T des amygdales et de la rate, les natural killers (NK).

Le récepteur CB2 ne participe donc pas à l'action psychotrope du THC.

## 2- Transduction du signal médié par les récepteurs cannabinoïdes CB1/CB2

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois voies de signalisation intracellulaires: l'adénylate cyclase (AC), la voie des MAP kinases, et certains canaux ioniques (34). Cependant, les récepteurs CB2 ne modulent pas l'activité des ions calciques ni celles des canaux potassiques de la rectification entrante, contrairement au récepteur CB1.

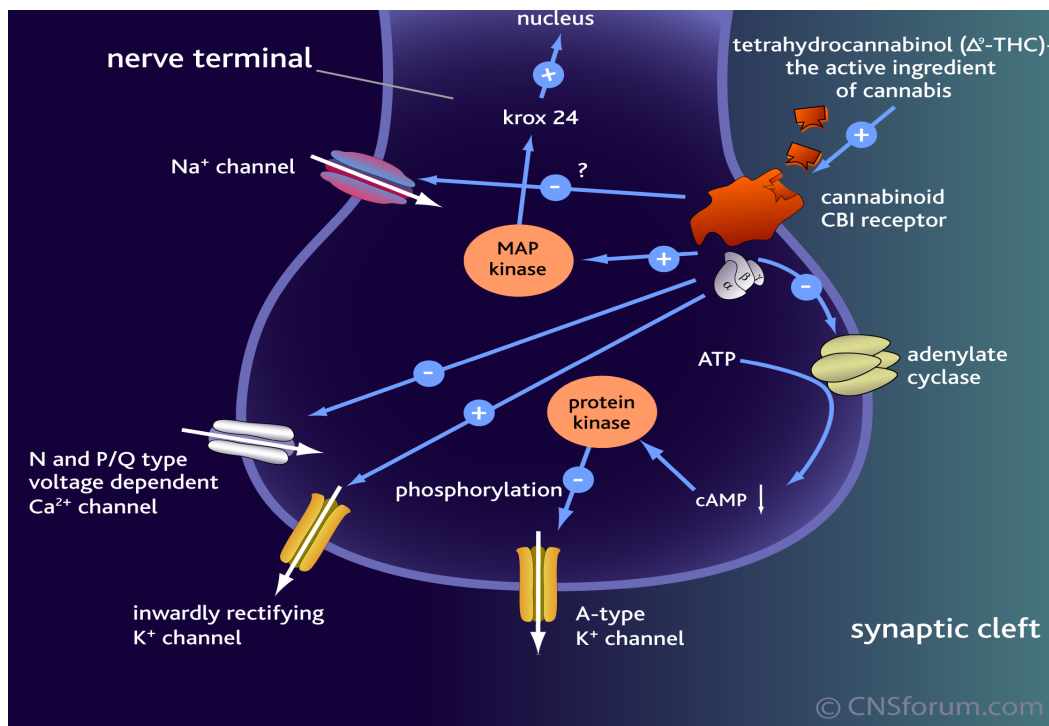


Figure 12 : Transduction du signal suite à l'activation du récepteur CB<sub>1</sub> couplé à une protéine  $G_{i/o}$ . (40)

### a) Inhibition de l'adénylate cyclase (34) (41)

Les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés négativement au système adénylate cyclase par une protéine  $G_{i/o}$ . Ainsi, la fixation d'un agoniste sur un récepteur cannabinoïde va entraîner l'inhibition de l'adénylate cyclase. Il y a alors une diminution de la production d'AMPc

(adénosine monophosphate cyclique), un messager secondaire intracellulaire. La conséquence est une diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA). Lorsque la PKA est activé, elle maintient le canal potassique voltage-dépendants de type A en position fermée. Les ions potassium restent ainsi à l'intérieur du neurone. Par voie de conséquence, en inhibant la PKA, le canal potassique reste en position ouverte, et on assiste à une fuite du potassium vers l'extérieur du neurone.

## b) Action sur la perméabilité des canaux ioniques (34) (42)

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 inhibe l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et active les canaux potassiques à rectification interne (GIRK1) ainsi que des courants potassiques sortant de type A.

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. Ainsi, l'inhibition des canaux calciques 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. Les effets sur la transmission synaptique entraînent une mise sous silence de la synapse. En effet, en bloquant les canaux de type N, le THC inhibe de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Il y a une inhibition du relargage de l'acétylcholine dans l'hippocampe, de la noradrénaline au niveau de l'hippocampe, du cortex, du cervelet et au niveau des terminaisons nerveuses périphériques. De plus, on constate une inhibition de la transmission glutamatergique dans l'hippocampe.

Cliniquement parlant, cette activité se traduit de façon diverse selon les régions du cerveau concernées :

- au niveau de l'hippocampe et du cervelet, il perturbe la mémorisation immédiate et la coordination motrice ;
- au niveau de l'amygdale, il induit des réactions anxieuses ;

- au niveau du cortex préfrontal, il diminue le contrôle inhibiteur et entraîne donc une désinhibition des comportements ;
- au niveau de la voie méso-cortico-limbique, il augmente le tonus dopaminergique, d'où ses effets gratifiants susceptibles de conduire au développement d'une dépendance.

Dans le cas particulier du noyau accumbens, structure qui contient le système de la récompense et de la dépendance, les RCB<sub>1</sub> sont positionnés sur les neurones gabaergiques. Leur stimulation entraîne donc une diminution de l'acide *gamma*-aminobutyrique (GABA) dans l'espace synaptique. Les neurones dopaminergiques présents en très grand nombre dans cette zone, normalement inhibés à l'état basal par le GABA, vont donc voir lever leur inhibition physiologique. Cela va se traduire par une libération accrue de dopamine, probablement à mettre en relation avec les effets addictifs observés avec ces composés.

### c) Activation de la voie des MAP kinases (34) (37) (43)

Les récepteurs CB1 et CB2 activent de façon dose-dépendante d'autres voies de signalisation telles que les MAP Kinases (Mitogen-activated protein kinases) qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, en particulier au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale.

Les cannabinoïdes sont capables d'activer plusieurs membres de la famille des MAP Kinases qui sont abondamment présents dans le cerveau :

- ERK1/2 (*extracellular signal-related protein kinase*), impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique.
- Jun (*c-Jun N-terminal*) kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression de gènes et dans les processus de mort cellulaire par apoptose.
- Protéine kinase B (PKB ou Akt), impliquée essentiellement dans la survie cellulaire.
- NFκB (*nuclear factor kappa B*), impliquée dans l'inflammation.

L'activation de la voie des MAP kinases va déclencher une cascade de phosphorylations aboutissant à l'activation de multiples facteurs de transcription tels que krox 24, c-fos ou cjun.

On observe également une augmentation de médiateurs comme les céramides. Cela implique l'intervention de la protéine cytoplasmique FAN (factor associated with neutral sphingomyelinase activation) : il s'agit d'un facteur pro apoptotique associé à une sphingomyelinase permettant la dégradation de la sphingomyéline en céramide. Ce dernier est impliqué dans le cycle et la prolifération cellulaire. En plus, le céramide est un second messenger important puisque il permet l'activation de la serine palmitoyltransferase (SPTase) *via* sa synthèse *de novo*, qui va à son tour induire la dégradation des acides gras en céramide. L'augmentation du taux intracellulaire de céramide permet d'inhiber la voie de survie tumorale PI3K/AKT (ou PI3K/PKB) et d'agir sur la voie des MAP-kinases, notamment sur la protéine ERK engagée dans la régulation du cycle cellulaire.

En conclusion, on observe que les récepteurs cannabinoïdes induisent une signalisation cellulaire assez complexe. Si l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux ioniques prédomine dans les cellules du système nerveux central, c'est l'activation des cascades kinases (MAPK) qui est sollicitée par les cannabinoïdes dans les cellules immunitaires et tumorales. La voie des MAP kinases représenterait un champ potentiel de recherche très prometteur au niveau thérapeutique.

### 3- Les autres récepteurs aux cannabinoïdes

De nombreuses études pharmacologiques suggèrent l'existence de récepteurs, autres que CB1 et CB2, qui semblent être activés par les cannabinoïdes, plus particulièrement deux récepteurs :

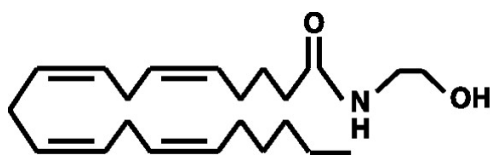
- le **récepteur cationique vanilloïde de type1** (« transient receptor potential vanilloid type 1 », TRPV1) présent dans le cerveau. Il est activé par plusieurs ligands endogènes dont l'anandamide (AEA), mais pas par le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (34).

Le récepteur vanilloïdien de type 1 (TRPV1) est un intégrateur polymodal des stimuli de la douleur. Il joue un rôle dans la modulation de différentes formes de douleurs. TRPV1 est présent sur les neurones et les astrocytes du SNC, les cellules musculaires lisses et l'urothélium. Au niveau des muscles lisses, TRPV1 module la vasoconstriction. Au niveau de l'urothélium, des recherches en cours suggèrent une modulation de l'activité de la fonction urinaire (34) (44).

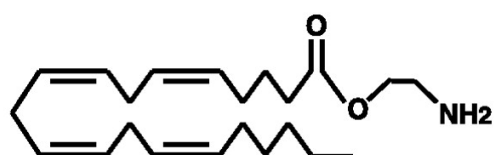
- le **récepteur orphelin couplé aux protéines G** « GPR55 » est présent principalement dans le cerveau. Il est aussi exprimé dans l'intestin et les glandes surrénales. GPR55 est activé par les endocannabinoïdes AEA (arachidonylethanolamine) et 2-AG, mais aussi par le THC. Son rôle dans les neuropathies a été mis en évidence dans un modèle de souris transgéniques invalidées pour le récepteur GRP55<sup>-/-</sup> et résistantes à la douleur (45).

## B-Les ligands cannabinoïdes

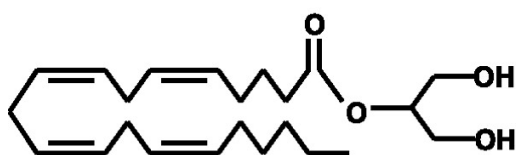
### 1- Les endocannabinoïdes



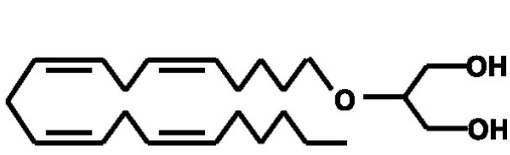
**Anandamide**



**Virodhamine**



**2-Arachidonoylglycerol**



**Noladin ether**

La mise en évidence des récepteurs aux cannabinoïdes a suivi la découverte de ligands endogènes pour ces récepteurs, qu'on appela endocannabinoïdes. Dans l'encéphale, les endocannabinoïdes ont un rôle de neuromodulation. Tous les endocannabinoïdes dérivent d'acides gras polyinsaturés et se différencient des phytocannabinoïdes au niveau de leur structure biochimique. Au nombre des endocannabinoïdes connus pour l'instant on peut citer l'anandamide (*N*-arachidonoyl-éthanamide, AEA), le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), le 2-éther d'arachidonoylglycérol (noladine-ether), le *O*-arachidonoyléthanolamine (virodhamine), et la *N*-arachidonoyldopamine (NADA). L'anandamide et la NADA ne se fixent pas seulement aux récepteurs CB mais présentent aussi en partie les propriétés de la capsaïcine, un composant extrait des cosses de piment du Chili, stimulant les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). Ils sont ainsi impliqués, comme antalgique, dans la douleur. L'anandamide et le 2-AG, qui furent découverts en premier lieu, bénéficient de recherches plus poussées (46) (47).

Ainsi, les études concernent principalement l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG).

#### a) L'anandamide (48) (49)

Le premier cannabinoïde endogène, l'anandamide, a été identifié dans un cerveau de porc en 1992 par le pharmacologue américain William A. Devane et son équipe. Elle doit son nom au sanskrit « *Ananda* » signifiant béatitude ou félicité. C'est l'endocannabinoïde le plus étudié à ce jour. Il s'agit d'un amide d'acide gras, synthétisé à partir des bicouches membranaires internes à la cellule par l'action de deux enzymes du métabolisme des phospholipides (la *N*-acyltransférase et la phospholipase D). Ces enzymes sont activées par l'augmentation intracellulaire de calcium, qui elle, est liée à l'activité neuronale (la dépolarisation membranaire entraînant une brusque entrée de calcium dans la cellule).

L'anandamide se fixe sur les récepteurs CB1, CB2 ainsi que sur les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). Selon les tissus considérés, celui-ci agit comme agoniste partiel ou total. Il se lie avec un peu plus d'affinité au CB1 par rapport aux récepteurs CB2.

Les niveaux de concentration en anandamide dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Cette substance est



notamment synthétisée dans les zones de forte expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex.

## b) Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)

Le 2-AG est le deuxième endocannabinoïde à avoir été isolé dans des intestins canins par Mechoulam et ses collaborateurs en 1995. Il s'agit d'un ester d'acide gras (50).

Le 2-AG se lie aux CB1 et aux CB2. Dans le cerveau, les concentrations de 2-AG sont 170 fois supérieures à celle de l'anandamide. Contrairement à l'anandamide, le 2-AG est un agoniste entier du récepteur CB2. D'après des expériences de structure-activité, le CB2 serait originellement le « récepteur 2-AG» (34).

Le 2-AG, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du THC. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que celles du THC ou de l'anandamide.

## c) Mécanisme de signalisation rétrograde (22) (51) (52)

L'anandamide et le 2-AG sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones postsynaptiques, puis ils sont libérés par exocytose dans la fente synaptique. Par contre, les endocannabinoïdes sont synthétisés «à la demande», après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques et diffusent librement après leur production. L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs intervient au moyen d'un mécanisme de signalisation rétrograde : en effet, les endocannabinoïdes synthétisés et libérés depuis les neurones postsynaptiques se répandent vers l'arrière à travers la fente synaptique et se lient aux récepteurs CB<sub>1</sub> situés sur les terminaisons présynaptiques. Ainsi, l'anandamide et le 2-AG inhibent la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine et les neuropeptides (enképhaline et endorphine). Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements et l'influence exercée par les endocannabinoïdes sur l'acide GABA et sur l'acétylcholine est bénéfique dans le traitement de troubles neuromusculaires comme les spasmes ou les crampes.

Les endocannabinoïdes vont être ensuite dégradés par des systèmes enzymatiques dont la « fatty acid amide hydrolase » (FAAH) et la mono acyl glycérol lipase pour le 2-AG seulement. Le catabolisme des endocannabinoïdes fait aussi intervenir des oxydations à l'aide de la cyclooxygénase (COX) et des lipoxygénases 12 et 15 (LOX).

Ainsi, les endocannabinoïdes appartiennent au groupe des principaux neurotransmetteurs d'inhibition et vont jouer un rôle important sur la transmission synaptique :

- L'expression « **Suppression de l'Inhibition induit par la Dépolarisation** » (SID), exprime le fait que la libération d'endocannabinoïdes par une dépolarisation postsynaptique entraîne la stimulation de récepteurs CB1 situés sur les terminaisons des neurones GABAergiques avec pour conséquences une diminution de la libération du GABA et donc une diminution des influx inhibiteurs car le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur principal au sein du SNC. Si l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de certains neurones, cela ne signifie pas pour autant que les cannabinoïdes soient dans tous les cas inhibiteurs des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits, certaines voies inhibitrices peuvent elles-mêmes être inhibées par les cannabinoïdes qui provoqueront ainsi un effet d'excitation de populations neuronales.

- L'expression « **Suppression de l'Excitation induite par la Dépolarisation** » (SED) est utilisée en référence à l'inhibition de la libération de glutamate, le principal acide aminé excitateur au sein du SNC. En effet, les récepteurs CB1 sont présents non seulement au niveau des terminaisons présynaptiques inhibitrices, mais également excitatrices (glutaminiergiques par exemple).

Par leurs propriétés de modulation de la libération de neurotransmetteurs et par l'importance de leurs taux et de leurs localisations, les endocannabinoïdes semblent jouer un rôle important dans la régulation de l'activité des circuits neuronaux où ils sont présents.

#### d) Activité tonique du système des endocannabinoïdes (53)

Quand on prend le soin de les administrer isolément, on peut noter que les effets résultants des antagonistes liés aux récepteurs CB au cours des différents systèmes de tests correspondent à des actions agonistes inverses. Cela signifie qu'ils ne bloquent pas seulement les effets des endocannabinoïdes mais qu'ils sont responsables d'effets inverses de ceux des cannabinoïdes agonistes ; à savoir une plus grande sensibilité à la douleur, ou des nausées et vomissements, ce qui laisse supposer que le système des endocannabinoïdes présente une tonicité basale à activité variable.

Cette tonicité pourrait s'expliquer par une libération permanente d'endocannabinoïdes ou par une partie des récepteurs CB qui seraient constamment (constitutionnellement) actifs. Une activité tonique du système des endocannabinoïdes a été mise en évidence dans différentes situations. Ainsi par exemple, on a pu retrouver un taux d'endocannabinoïdes accru dans le circuit cérébral du signal de la douleur (substance grise périaqueducatale) lors de stimuli douloureux. De plus, une augmentation des récepteurs CB a été mesurée sur le modèle animal du rat porteur de douleurs neurologiques chroniques, et le modèle souris victime d'inflammation intestinale.

#### e) Potentiel thérapeutique du système endocannabinoïde (54) (55)

Le système endocannabinoïdes (SEC) représente aujourd'hui une nouvelle cible thérapeutique (figure 13). Il est actuellement un sujet potentiel de recherche ayant permis aux scientifiques de mettre au point de nouvelles approches pharmacologiques pour interférer avec le SEC :

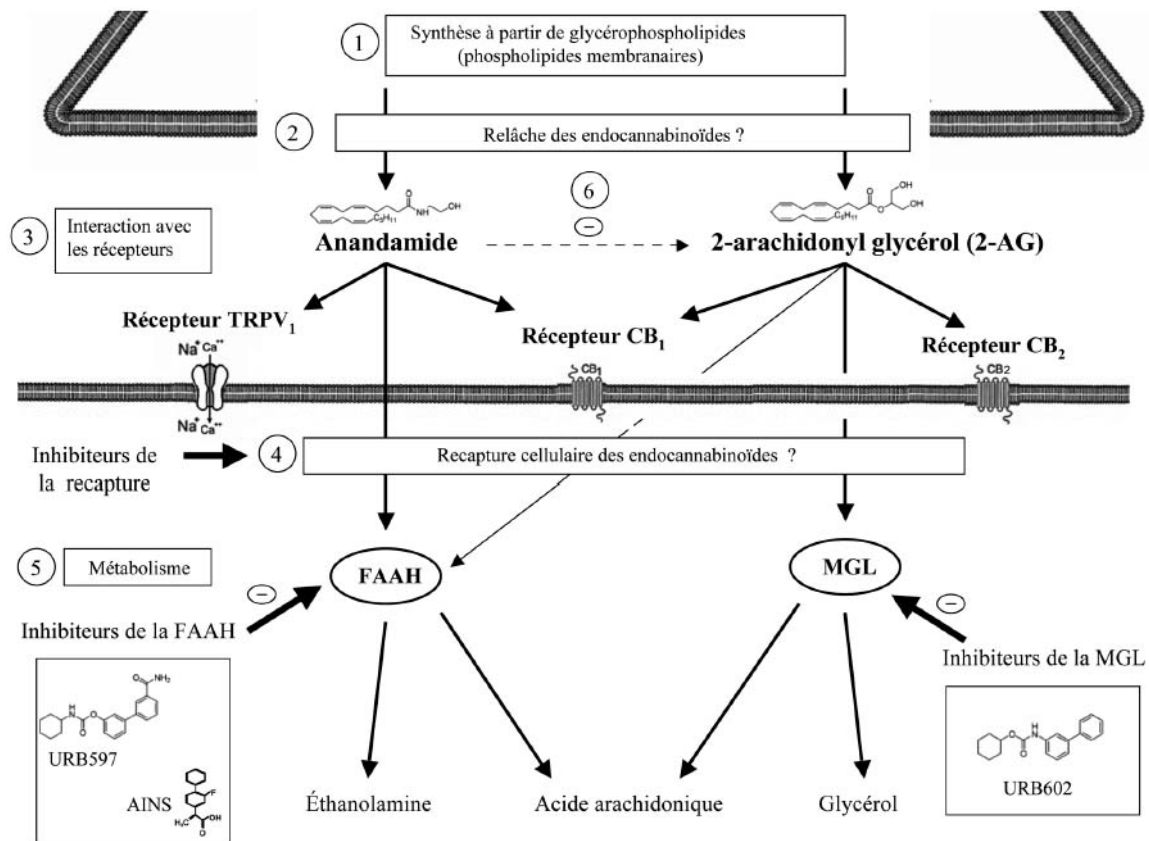


Figure 13 : Le système endocannabinoïde : potentiel thérapeutique (54)

La modulation pharmacologique du système cannabinoïde peut s'effectuer à plusieurs niveaux :

- Tout d'abord, la **synthèse «à la demande» des endocannabinoïdes** à partir de phospholipides membranaires peut être régulée au niveau physiologique et sous certaines conditions pathologiques. Cependant, il n'existe actuellement aucun agent pharmacologique modulant sélectivement la synthèse des endocannabinoïdes.

- Ensuite, plusieurs agents pharmacologiques ont été développés dans le but de moduler l'**interaction des endocannabinoïdes avec les récepteurs cannabinoïdes** CB1 et CB2, ainsi que les récepteurs TRPV1 (ou récepteurs vanilloïdes dont la capsaïcine est un substrat). Il s'agit de ligands synthétiques, agoniste ou antagoniste des récepteurs CB1 et CB2.

- De plus, suite à l'interaction avec les récepteurs, les endocannabinoïdes seraient soumis à un phénomène de recapture cellulaire. En effet, il a été proposé que la **recapture de l'anandamide soit bloquée par différents inhibiteurs** (AM404, VDM11) mais des données supplémentaires sont nécessaires à la compréhension de ce phénomène.

- Le métabolisme des endocannabinoïdes est une étape très importante au niveau des possibilités thérapeutiques. Ainsi, l'hydrolyse de l'anandamide se réalise par l'intermédiaire d'une amidohydrolase des acides gras ou fatty acid amidohydrolase (FAAH) pour former de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine. Le 2-AG est quant à lui hydrolysé en acide arachidonique et en glycérol principalement par une enzyme nommée monoacylglycérol lipase (MGL). Cependant, plusieurs évidences suggèrent que le 2-AG pourrait également être métabolisé par la FAAH. Ainsi, depuis quelques années, **des inhibiteurs de la FAAH** sont développés tels que l'URB597 afin de bloquer le catabolisme rapide de l'AEA et prolonger sa durée d'action, offrant ainsi une nouvelle piste thérapeutique très prometteuse.

## 2- Les ligands exogènes naturels

Les ligands naturels sont les cannabinoïdes que l'on retrouve dans le *Cannabis sativa*. Plus de 70 cannabinoïdes naturels ont été isolés du cannabis, mais la plupart d'entre eux n'ont aucune activité psychotrope (22).

Le  **$\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ou THC** est le composé du cannabis doté de la plus forte activité pharmacologique (48), en se liant aux récepteurs endocannabinoïdes (CB1 et CB2). Il est également responsable de l'essentiel des effets psychoactifs du cannabis médiés par l'activation des récepteurs CB1 du cerveau. Ceci ont fortement limité son utilisation clinique (12).

L'action du **cannabidiol** est multiple. Il peut agir comme antagonisme au niveau des récepteurs CB1 et CB2, et donc avoir des effets opposés au THC sur la fonction cérébrale et bloquer les effets psychoactifs de ce dernier (12). Il a également été démontré que le CBD agissait comme un agoniste du récepteur sérotoninergiques 5-HT1A : ce récepteur régule

l'expression de la sérotonine dans le système nerveux central, ce qui peut expliquer ses propriétés anxiolytique et antidépresseur (56). Le CBD pourrait aussi inhiber la dégradation de l'anandamide, augmentant ainsi ses niveaux endogènes et sa bioactivité.

On retrouve également le **cannabinol**, un constituant relativement mineur dans le cannabis frais, car il s'agit d'un produit d'oxydation du THC. La concentration en CBN augmente quand le THC se dégrade durant le stockage. C'est un agoniste partiel au récepteur CB1 et CB2, avec environ 10% de l'activité du THC. Il possède une faible activité psychotrope par rapport au THC (12).

On peut citer également les acides cannabidioliques et le cannabigérol.

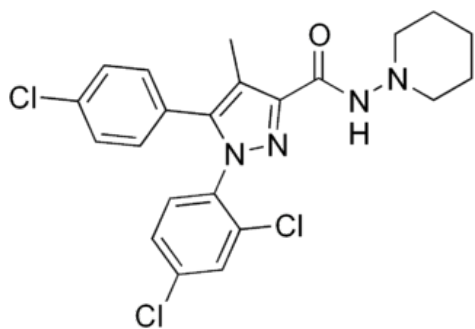
### 3- Les cannabinoïdes synthétiques

A côté des préparations végétales ou extraites de végétaux, des cannabinoïdes obtenus par synthèse chimique, ont été développés comme agents thérapeutiques potentiels. Ils sont utilisés comme agonistes ou antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes synthétiques sont donc capables de se lier aux mêmes récepteurs que le THC. Cependant, ils ne lui sont pas forcément apparentés sur le plan structural. Actuellement, on en dénombre 130 en Europe parmi lesquels 34 ont été répertoriés sur le sol français (16) (57).

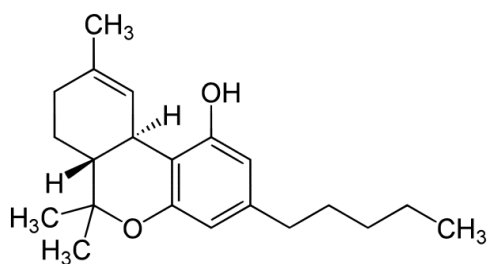
#### ➤ Les cannabinoïdes synthétiques en application clinique

- Le rimonabant (Acomplia®) est le premier antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB1, commercialisé pour réduire l'appétit et traiter l'obésité (58). Celui-ci a été retiré du marché en 2008 pour avoir été à l'origine d'effets indésirables psychiques graves à type de dépression et de tentatives de suicide.

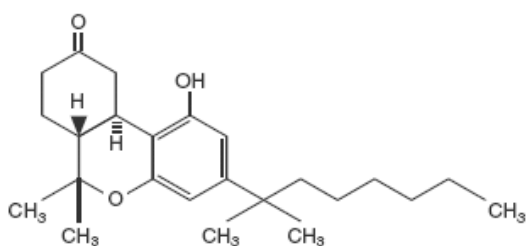


Rimonabant (SR141716A)

• Le Dronabinol (Marinol®) et le Nabilone (Cesamet®), tous les deux commercialisés, sont des agonistes aux récepteurs cannabinoïdes (18). Nous détaillerons ces deux molécules dans la partie thérapeutique.



Dronabinol



Nabilone

➤ Les cannabinoïdes synthétiques appliqués en recherche fondamentale (59)

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le fonctionnement du système cannabinoïde et le développement scientifique de méthodes de synthèse ont permis d'élaborer de nombreux cannabinoïdes de synthèse. Ces molécules sont utilisées dans les expérimentations animales et humaines. Parmi ces molécules synthétiques, certaines sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 comme le CP55940, WIN552122, HU210, AM251. D'autres sont spécifiques des récepteurs CB2 comme le JWH133, HU308, AM1241. On retrouve également des antagonistes au récepteur comme le SR 141711, et plus spécifiquement des antagonistes au CB1 (le SR 141716A) ou des antagonistes au CB2 (le SR144528 et AM630).

Par exemple, des scientifiques de l'université de Californie (60) ont mis en évidence lors d'une expérimentation cellulaire menés chez des souris, une réduction de prolifération de cellules cancéreuses ainsi qu'une réduction de la douleur lié au cancer suite à l'activation du récepteur CB2 par un cannabinoïde synthétique sélectif AM1241 ainsi qu'un cannabinoïde synthétique non sélectif WIN,212-2.

D'autres travaux menés à l'université Complutense de Madrid ont mis en évidence que le cannabinoïde synthétique HU210 (un agoniste synthétique du  $\Delta$ -9-THC découvert en 1988) ainsi que le Dronabinol ont montré une diminution de la capacité de survie des cellules du rhabdomyosarcome (un cancer des cellules musculaires situées dans le squelette) (61).

Ces molécules constituent donc un sujet potentiel de recherche pour de diverses applications thérapeutiques mais focalisé essentiellement sur la correction des effets psychotropes des cannabinoïdes naturels avec la sauvegarde de l'action pharmacologique agoniste ou antagoniste vis-à-vis des récepteurs aux cannabinoïdes.

En conclusion, nous avons vu que les cannabinoïdes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire du système endocannabinoïde, composé de ligands endogènes et de récepteurs spécifiques. Le THC est un agoniste des récepteurs CB. Il exerce donc des actions



comparables aux endocannabinoïdes type anandamide. Toutefois, son action survient de façon dérégulée par rapport aux besoins physiologiques de l'organisme, contrairement à l'action des neuromédiateurs endogènes chez un sujet sain. De plus, son action est prolongée et non régulable en raison du stockage important du THC au sein du tissu lipidique constituant le cerveau. Le THC est la molécule responsable des effets psychotropes de la plante. Nous allons ainsi voir les effets néfastes que peut procurer cette plante.

## **Partie III : Les effets néfastes du cannabis**

Le cannabis entraîne des effets aigus consécutifs à une prise du produit et des effets à long terme qui n'apparaîtront le plus souvent qu'après des années d'utilisation chronique. Ces effets peuvent être dus au cannabis et en particulier à son principe actif le  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol; mais aussi aux substances résultant de sa combustion (goudrons en particulier) avec peut-être un rôle non élucidé des produits ajoutés de façon intentionnelle (produits de coupe, association de substances psychoactives) ou involontaire (contaminants du type herbicides comme le paraquat, moisissures de type *Aspergillus*) (3).

## **A- Effet à court terme**

En ce qui concerne les effets aigus, leur intensité varie selon la quantité consommée, la qualité du produit, l'ancienneté de la consommation (62), la tolérance du sujet, son état d'esprit du moment, et le contexte dans lequel s'inscrit la consommation. Bien entendu, ils varient aussi selon qu'il a été pris isolément ou associé à d'autres produits psychotropes.

### **1- Effets somatiques**

Les principaux effets somatiques observables après une consommation isolée :

- des effets cardio-vasculaires, qui varient en fonction de la concentration en THC. On constate une tachycardie qui peut être responsable de palpitations. La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées (34).
- une toxicité pulmonaire aiguë voisine de celle du tabac (34), avec la possibilité de réactions inflammatoires, de syndromes obstructifs, etc. Le THC induit par ailleurs une modification de la perméabilité alvéolaire se traduisant par une dilatation bronchique.

- des effets oculaires sont fréquents avec hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivale ; une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive (34).
- On peut également noter une augmentation de l'appétit. Le sujet peut aussi avoir une sensation de bouche sèche par diminution de la sécrétion salivaire ainsi que des troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale (23).

## 2- Effets sur le psychisme

Les effets aigus du cannabis sur le psychisme sont représentés par :

- des modifications de la perception du temps et des distances (63).
- des perturbations sensorielles (64): perception exacerbée des sons et surtout des modifications de la vision associées à une mydriase, une diplopie et un nystagmus.
- une diminution de la vigilance associée à une sédation pouvant aller jusqu'à la somnolence, voire l'endormissement. Les récepteurs CB1 interviendraient également dans la modulation des rythmes circadiens, par inhibition des systèmes excitateurs, contribuant à l'apparition du sommeil (34).
- un effet psychoactif agréable entraînant un état de relaxation, une légère euphorie, un bien-être et une conscience accrue de soi.
- des hallucinations et délires possibles notamment avec les nouveaux produits pouvant être très concentrés en cannabinoïdes (34).
- une diminution des performances intellectuelles, motrices et cognitives (34).
- des perturbations de la mémoire immédiate pouvant persister après plusieurs jours. Elles sont susceptibles d'entraîner d'importantes perturbations de l'activité scolaire ou universitaire.

- des crises d'angoisse aiguë, bien qu'exceptionnelles, au cours desquelles un véritable état de panique peut s'installer.

### 3- Effet sur la conduite

Les effets du THC sur l'aptitude à la conduite automobile ont été étudiés lors d'études épidémiologiques réalisées auprès de consommateurs de cannabis impliqués dans des accidents de la route et dans des environnements expérimentaux. Les expériences ont été réalisées lors d'épisodes de conduite réelle ou sur simulateurs afin de mesurer l'influence de cette drogue sur la cognition et sur les habiletés liées à l'aptitude à la conduite (65).

Les effets du THC observés sur les performances de conduite comprennent un temps de freinage plus long, une déviation latérale plus importante et une variabilité de la vitesse augmentée.

L'étude française *Stupéfiants et accidents mortels* (SAM), qui a évalué plus de 10 000 conducteurs impliqués dans des accidents mortels en France entre 2001 et 2003, a trouvé 7% de conducteurs positifs au cannabis comparé à 21,4 % positifs à l'alcool et a montré une corrélation positive entre la positivité au THC et le risque de responsabilité lors des accidents (66). La positivité au THC était également associée avec les accidents de la route nocturnes.

D'après les observations médicales et juridiques, il est clair que la consommation de cannabis augmente le risque d'accidents de la route. Ce risque semble dépendant de la dose consommée, et surtout de l'association avec l'alcool et les autres drogues psychotropes (66).

## **B- Effet à long terme**

### **1- Effets somatiques**

Parmi les effets somatiques imputables à une consommation régulière et importante, on note principalement :

- Des manifestations cardiovasculaires (34):

Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque : on constate une hypotension et une bradycardie.

De plus, les nombreux constituants retrouvés dans la fumée de cannabis, autres que le THC, comme le monoxyde de carbone ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont impliqués dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques.

- Des manifestations bronchopulmonaires (45) :

L'exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques comme la bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. Une laryngite chronique liée au cannabis fumée est également décrit.

- Des manifestations endocriniennes (45):

Une administration chronique de THC chez le rat mâle entraîne une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire, des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité. Le cycle ovulatoire est altéré chez la souris femelle.

Chez l'homme, une consommation chronique de cannabis peut entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes, sans preuve actuelle d'hypofertilité associée. Diverses perturbations endocriniennes (réduction des concentrations sanguines de testostérone, d'hormones hypophysaires comme la LH) ont été décrits. De plus, une consommation régulière par les femmes enceintes se traduit généralement par une diminution de la taille et du poids des fœtus (67).

- Un pouvoir cancérigène de la fumée de cannabis supérieur à celui de la fumée de tabac :

Les cannabinoïdes ne sont pas des substances cancérigènes, mais la fumée produite par la combustion du cannabis contient de très nombreuses substances toxiques (goudrons, naphtylamines, benzène, benzanthracène, benzopyrène, nitrosamines, etc.) qui sont des agents cancérigènes reconnus. Ainsi par exemple, la teneur en benzopyrène est 70 % plus élevée dans la fumée de cannabis que dans la fumée de tabac. Ce pouvoir cancérigène est augmenté par l'effet bronchodilatateur du THC, qui induit une rétention accrue des goudrons dans les alvéoles pulmonaires. L'usage du cannabis sous forme de cigarettes est donc particulièrement toxique à terme : tout comme celui du tabac, il induit des cancers des voies respiratoires et de la sphère oro-pharyngée (68).

## 2- Effets sur le psychisme

Les effets chroniques sur le psychisme sont dominés par :

- Un **syndrome amotivationnel**, fréquemment observé :

Ce syndrome a été décrit par McGlothlin et West dès 1968 ; il associe les signes suivants (16):

- Apathie
- Apragmatisme
- Perte de la capacité de projection dans l'avenir
- Perte de l'élan vital
- Désintérêt
- Manque d'ambition
- Diminution de l'efficacité intellectuelle
- Intolérance aux frustrations
- Troubles mnésiques
- Troubles de la concentration

Le champ relationnel et les capacités de communication se réduisent. Les difficultés se manifestent souvent initialement dans le domaine scolaire ou professionnel. Le risque à long

terme est celui d'une désinsertion sociale progressive du consommateur chronique de cannabis. On le rencontre souvent dans les cas de consommation de grandes quantités de cannabis, durant un temps prolongé.

- Des **syndromes de désorganisation de la pensée**, psychotiformes, pouvant survenir même chez des sujets sans antécédent psychiatrique (16).

- Une augmentation du **risque de développement ou d'aggravation de la schizophrénie** (69), ainsi qu'un risque suicidaire augmenté chez les schizophrènes consommateurs de cannabis (70). Nous allons ainsi nous intéresser sur l'usage du cannabis chez les sujets schizophrènes et les sujets non schizophrènes, ainsi que sur l'influence des facteurs génétiques sur la schizophrénie.

- usage du cannabis chez des sujets non schizophrènes (68) (69)

La schizophrénie est une maladie multifactorielle et le cannabis ne peut être incriminé d'en être la seule cause. 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.

- consommation de cannabis par les sujets schizophrènes (68) (69)

Les patients schizophrènes présentent plus fréquemment que la population de référence des conduites addictives à l'égard du tabac mais aussi du cannabis. On constate en France que 54% des schizophrènes ont expérimenté l'usage du cannabis au moins une fois et 26% en font un usage abusif.

Les attentes revendiquées par les sujets schizophrènes sont identiques à celles avancées par les usagers en population générale : quête de détente, de bien être, d'euphorie, d'intégration sociale par désinhibition, mais aussi recherche d'effets sédatifs et antidépresseurs. La



consommation de cannabis constituerait donc une automédication des signes déficitaires de la schizophrénie (anhédonie, difficultés affectives et relationnelles, pauvreté idéatoire, etc.) ou de certains effets indésirables consécutifs aux traitements médicamenteux.

La consommation de cannabis aggrave la symptomatologie de la schizophrénie : les idées délirantes et les illusions sensorielles, notamment les hallucinations qui sont plus fréquentes. On constate également que les rechutes cliniques sont plus fréquentes, et donc le patient est plus souvent hospitalisé, et le risque suicidaire est également accru. De plus, le cannabis pourrait perturber l'activité de certains médicaments antipsychotiques en diminuant le taux de leurs métabolites actifs dans le plasma.

- influence des facteurs génétiques sur la schizophrénie

### **La schizophrénie et le gène catéchol-*O*-méthyltransférase (*COMT*)**

La catéchol-*O*-méthyltransférase (*COMT*) régule la décomposition des catécholamines, notamment des neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. Une mutation faux-sens du codon 158 dans le gène *COMT*, induisant une substitution de la méthionine (Met) par la valine (Val) (Val158Met), entraîne une enzyme dont l'activité est plus faible et un catabolisme de la dopamine conséquemment plus lent (71).

Ainsi, les changements dans la tonicité et la signalisation dopaminergique joueraient un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Caspi et coll. (72) ont fait un suivi d'une cohorte épidémiologique de naissances constituée de 1 037 enfants de manière longitudinale au cours des 30 premières années de vie. Ils ont conclu que le génotype homozygote *COMT* Val/Val interagissait avec la consommation de cannabis débutée à l'adolescence, mais non avec la consommation débutée à l'âge adulte, pour prédire l'émergence d'une psychose à l'âge adulte (72).

-Les porteurs de l'allèle Val étaient les plus sensibles aux expériences psychotiques provoquées par le  $\Delta^9$ -THC (surtout s'ils obtenaient un résultat élevé selon une évaluation du

risque de psychose) et étaient aussi plus sensibles aux défaillances de la mémoire et de l'attention provoquées par le  $\Delta^9$ -THC, comparativement aux porteurs de l'allèle Met.

-Les porteurs homozygotes de l'allèle Val, mais non les sujets possédant le génotype homozygote Met, présentaient une augmentation dans l'incidence des hallucinations après avoir été exposé au cannabis, cependant ce résultat était conditionnel à des preuves psychométriques de risque de psychose.

-Les patients hétérozygotes Val/Met semblaient aussi plus sensibles aux effets du cannabis que les homozygotes Met, mais moins sensibles que les homozygotes Val.

### **La schizophrénie et le gène *AKT1* (73)**

D'autres études ont mis l'accent sur le rôle de *AKT1*, un gène qui code une protéine kinase participant aux cascades de signalisation des récepteurs de la dopamine et des cannabinoïdes, et jouant un rôle dans la régulation du métabolisme cellulaire, le stress cellulaire, la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose, de même que la régulation de la taille et la survie cellulaire des neurones.

Les personnes présentant un polymorphisme homozygote C/C au niveau du gène *AKT1* couraient un risque environ deux fois plus élevé de recevoir un diagnostic de trouble psychotique après avoir consommé du cannabis de manière quotidienne ou hebdomadaire.

À l'inverse, les personnes hétérozygotes C/T ne couraient qu'un risque légèrement plus élevé de développer une psychose liée au cannabis, comparativement aux homozygotes T/T qui ont servi de groupe témoin.

Les conclusions présentées laissent entendre que l'utilisation de cannabis, de même que l'exposition au  $\Delta^9$ -THC seul ne serait pas bénéfique, et pourrait en fait être dangereuse pour les personnes qui souffrent de troubles psychotiques ou qui pourraient avoir une prédisposition génétique ou des antécédents familiaux de psychose ou de schizophrénie.

## C- Polytoxicomanie et cannabis

La polyconsommation désigne le fait de consommer, avec une certaine fréquence, plusieurs substances psychoactives. Lorsque plusieurs produits sont consommés lors d'une même occasion, on parle d'usage concomitant.

### 1-Tabac et cannabis (74)

En Europe, le cannabis est souvent mélangé avec du tabac lorsqu'il est fumé. Dans cette association, les effets psychostimulants de la nicotine du tabac corrigent les effets psycholeptiques, sédatifs du THC.

On constate que :

- La nicotine majore l'action du THC sur le circuit de récompense. Ainsi, le tabagisme associé contribue à renforcer l'installation de la dépendance au cannabis ; le phénomène inverse est également probable.
- Le cannabis est un co-facteur de risque pour les complications cardiovasculaires du tabagisme.
- Les effets toxiques du tabac et du cannabis sont probablement synergiques sur l'appareil respiratoire. Le risque de cancer est plus important.

### 2-Alcool et cannabis (74) (16)

Le cannabis incite à la consommation d'alcool. Cela est bien montré chez des rats ayant à leur disposition deux biberons : le premier est rempli avec de l'eau alors que le deuxième contient une solution hydro-alcoolique. Les souris ont une préférence pour l'eau de façon exclusive, mais lorsqu'on leur administre régulièrement du THC, on les voit bientôt détourner leur consommation vers la solution alcoolisée. On constate également que lorsqu'on bloque les récepteurs CB1 au moyen du rimonabant, on observe une diminution de la consommation d'alcool chez les rats devenus dépendants à l'alcool. De même, on observe que chez les souris

privées de leurs récepteurs CB1 (CB1 -/- ), leur consommation d'alcool est moins importante que les souris ayant leurs récepteurs CB1 (souche sauvage, wild type).

En associant l'alcool et le cannabis, les effets psycholeptiques, sédatifs ébriants se potentialisent.

### 3-Autre drogues et cannabis (75)

On constate qu'une grande majorité des toxicomanes à l'héroïne a été préalablement des utilisateurs du cannabis. Cependant, il n'existe pas de preuves permettant d'affirmer que l'usage de cannabis ait un lien de causalité avec l'usage ultérieur d'autres drogues illicites.

Il s'agit bien souvent de trajectoires de vie et de facteurs de risques (personnalité, contextes, etc.) qui prédisposent certaines personnes à utiliser d'autres drogues. Un point commun entre le cannabis et les autres drogues est leur caractère illicite. Elles peuvent donc être proposées par un même dealer. Ces consommateurs sont en contact avec des personnes qui vendent d'autres drogues comme l'héroïne. Leur probabilité d'être exposé et incité à essayer d'autres produits est donc plus élevée que pour les non-consommateurs.

## **D- Phénomène de dépendance - tolérance au cannabis**

### 1- Dépendances psychiques et physiques au cannabis

Les substances psychoactives (dont le cannabis) vont stimuler le système dopaminergique mésocorticolimbique pour induire un renforcement positif. Ce système est formé de neurones dopaminergiques : leurs corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du mésencéphale et leurs axones se projettent en particulier sur le noyau accumbens ou le cortex

préfrontal. Cette augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal s'explique par un mécanisme de désinhibition (76).

L'aire tegmentale ventrale est une région où le phénomène de « Depolarization induced suppression of inhibition » a été mis en évidence. Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de dépolarisation (stimulation neuronale), des endocannabinoïdes peuvent être synthétisés au niveau des dendrites des neurones dopaminergiques et exercer leur fonction de messagers rétrogrades en activant des récepteurs CB1 situés sur les interneurons GABAergiques voisins avec, pour conséquence, une diminution de la libération de GABA et une désinhibition des neurones dopaminergiques (77).

Lorsqu'on administre du THC, celui-ci va stimuler directement, de manière plus intense et prolongée les récepteurs CB1, inhibant fortement la libération de GABA et entraînant une activation prononcée des neurones dopaminergiques. Cette activation a un effet de renforcement positif, conduisant au désir de reproduire l'expérience (77).

Ainsi, l'accroissement de la libération de dopamine, dans la coque (« shell ») du noyau *accumbens* et dans le cortex préfrontal, est un maillon essentiel du « système de récompense ». Ceci apparente la dopamine à l'amine du plaisir (77).

Les manifestations cliniques du sevrage chez les consommateurs de cannabis ne sont pas prononcées, sans doute du fait d'une grande rémanence du THC dans l'organisme, en relation avec l'important stockage dans les lipides que permet sa grande lipophilie et la lente libération de ceux-ci. Ainsi les récepteurs CB1 ne connaissent pas d'arrêt brutal de leur stimulation. Pourtant des manifestations de sevrage ont été détectées chez des fumeurs de cannabis (74) ; il s'agit d'anxiété, d'irritabilité, d'une baisse de l'humeur et de l'appétit, de gastralgies....

L'avènement d'un antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141716, a permis de lever brutalement la stimulation des récepteurs CB1 opérée par le THC, déterminant chez le rat (78), chez la souris ou chez le chien, des manifestations de sevrage.

## 2- Tolérance au cannabis

La tolérance se caractérise par une diminution des effets produits recherchés pour une même dose de drogue, incitant l'usager de drogue à augmenter les doses afin de reproduire des effets identiques en intensité.

### ➤ In vitro (79)

L'étude de Kouznetsova montre l'existence d'une désensibilisation des récepteurs cannabinoïdes. En effet, elle a prouvé que l'inhibition présynaptique de la transmission glutamatergique induite par les cannabinoïdes diminue après l'exposition prolongée d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes (WIN 55 212 2), dans les cellules de l'hippocampe en culture.

### ➤ Chez l'animal

L'étude de Rubino et coll (80) rapporte chez le rat l'existence d'une tolérance au THC et à l'anandamide. En effet, après une exposition chronique des rats au Cp 55,940 (agoniste cannabinoïde), apparaît une diminution de l'activité de la protéine G couplé au CB1 dans le striatum de l'hippocampe. La protéine Gi/Go retrouve une activité normale après l'utilisation d'un antagoniste CB1 (SR141716 A).

Oviedo et coll (81), ont mis en évidence une diminution du nombre des récepteurs cannabinoïdes (CB1) dans certaines structures cérébrales, telles que le striatum, le système limbique, après administration chronique de cannabinoïdes chez le rat.

### ➤ Chez l'homme

Jones et al (82) ont utilisé des doses allant de 70 à 210 mg de THC par jour chez des sujets, pendant trente jours. Ils évoquaient une diminution progressive de l'effet du cannabis suggérant une tolérance. Cette découverte a été retrouvée par Georgotas et Zeidenberg (83), qui donnait une dose moyenne de 210 mg de THC aux volontaires, pendant un 1 mois. Durant cette période, les sujets ont trouvé que la marijuana avait moins d'effets psychoactifs. Dans

l'étude de Haney, (84) les consommateurs réguliers de cannabis, après abstinence de 3 ou 4 jours, sont plus irritables et présentent des troubles gastriques et de l'anxiété.

## **E- Dépistage** (16) (34)

Il est possible de détecter de très faibles quantités de cannabinoïdes, et notamment de THC, dans divers milieux biologiques.

### **1-Le sang**

Il est possible d'y rechercher le THC lui-même, avec un taux de positivité fixé en France à 1ug /L. Le délai de positivité s'étend sur 6 à 8 heures. En général, trois heures après la dernière consommation, le dosage est inférieur à 1 ug /L, en raison de l'importante fixation du THC dans le compartement lipidique de l'organisme.

Le sang est le liquide biologique de choix dans tout contexte médico-légal, incluant les accidents de la voie publique. Il vise à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis. L'analyse sanguine permet en effet de doser les différentes formes psychoactives ou non du cannabis ainsi que d'effectuer une analyse quantitative dont les résultats peuvent donner lieu à une interprétation. Elle peut aussi donner une estimation du temps écoulé entre la dernière consommation et le moment du prélèvement.

### **2-L'urine**

Le dosage dans les urines apparaît aujourd'hui comme le prélèvement le plus approprié pour effectuer le dépistage rapide d'une consommation de cannabis. Il ne détecte cependant que le THC- COOH qui est la forme non psychoactive. De plus, il ne permet pas de préjuger du temps écoulé entre le moment de la consommation et celui du recueil des urines, le THC-COOH pouvant y être présent de plusieurs jours à plusieurs semaines après le prélèvement.

Le seuil de positivité recommandé dans l'urine est de 50 ng de THC-COOH par millilitre de sang.

### 3-La salive

Le dosage dans la salive a fait l'objet de nombreuses études. Il pourrait constituer un bon test de dépistage en raison de la présence du THC, c'est-à-dire la forme active, dans la salive. On disposerait alors d'un examen non invasif permettant de mettre en évidence un usage récent. Cependant, il n'existe à ce jour aucun test rapide adapté à ce milieu biologique.

Le seuil légal de positivité est établi en France à 15 ng/ml de salive. Le délai de positivité s'étend sur quelques heures.

Elle est actuellement l'objet de nombreuses recherches. En effet, les principaux avantages de ce milieu biologique sont qu'il est facilement accessible et que l'on peut y retrouver la plupart des xénobiotiques. Néanmoins plusieurs problèmes persistent. Tout d'abord, les tests conçus pour l'urine sont inutilisables avec la salive du fait qu'ils sont orientés vers les métabolites alors que la salive contient essentiellement les produits parents, mais aussi parce qu'ils entraînent de nombreuses réponses faussement positives. De plus, en ce qui concerne le cannabis, le passage des cannabinoïdes du milieu sanguin vers la salive est très faible. En conséquence, la recherche de cannabis dans la salive ne peut intéresser que les cannabinoïdes présents par séquestration bucco-dentaire. Un lavage buccal préalable suffirait donc pour rendre vaine toute tentative de dépistage.

### 4-Les cheveux

Les cheveux offrent la possibilité de rechercher et de doser non seulement le THC mais encore le cannabinoïde et le cannabidiol ainsi que le métabolite acide du THC. Le délai de positivité est indéfini, tant que le cheveu n'est pas coupé, d'où l'intérêt médico-légal de la technique.



Ainsi, si l'analyse des cheveux ou autres phanères ne permet pas de mettre en évidence une consommation datant de quelques heures, elle présente néanmoins un intérêt considérable. En effet la recherche de cannabinoïdes dans les cheveux, par analyse séquentielle (en coupant les cheveux en segments de 1 cm), renseigne sur le vécu toxicomaniaque d'un individu. Ceci pourrait être d'une grande utilité pour confirmer un usage régulier de cannabis ou encore pour vérifier que le sujet a arrêté de consommer lorsqu'il s'agira de restituer un permis de conduire après suspension de celui-ci pour infraction à la législation.

Il est à noter que les méthodologies utilisables pour l'analyse des cheveux et autres phanères sont longues (faisant appel à la chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse) et donc réalisables que par des laboratoires spécialisés.

## **F- Cannabis et grossesse**

### **1- Au cours de la grossesse jusqu'à l'accouchement**

Le THC, principale molécule psychoactive du cannabis, passe librement la barrière hématoplacentaire et peut rester dans le corps jusqu'à 30 jours avant excrétion, prolongeant ainsi l'exposition fœtale (16). Sa concentration dans le sang fœtal est au moins égale à celle de la mère. Les concentrations en monoxyde de carbone retrouvées lors de l'inhalation de cannabis sont aussi à prendre en compte, sachant que la marijuana produit des niveaux de monoxyde de carbone cinq fois supérieurs à ceux produits par la cigarette. Ceci a pour conséquence une augmentation de la carboxyhémoglobine pouvant affecter l'oxygénation fœtale ainsi que son développement (85).

La consommation de cannabis par la mère durant la grossesse entraîne des troubles de croissance chez le fœtus (taille, poids et périmètre crânien) (86). De plus, on été rapporté une réduction de la durée de gestation avec accouchement prématuré, une augmentation des contractions et des complications durant le travail obstétrical (85) (87). Ceux-ci semblent être corrélés à la durée de consommation durant la grossesse. En effet, une consommation

régulière et importante de cannabis pendant la grossesse perturbe son déroulement alors que les enfants nés de mères fumeuses légères à modérées, c'est-à-dire ayant une consommation occasionnelle, aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne la durée de gestation, le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien des nouveaux-nés.

Concernant les malformations congénitales, les études de tératogénicité restent contradictoires, aussi bien sur le modèle animal que dans l'espèce humaine (16).

## 2- Période post-natale

- Chez les nouveau-nés de mères consommatrices de cannabis durant la grossesse, des anomalies du comportement ont été retrouvées. On retrouve des tremblements associés à des sursauts exagérés, des troubles du sommeil avec une altération des pleurs. (87). Fried et Smith ont montré, dans deux études de cohorte dénommée « Ottawa Prenatal Prospective Study » (OPPS), des troubles de l'attention, troubles des fonctions exécutives, une diminution des réponses aux tests visuels et aux stimuli lumineux chez le nouveau-né (88).

- On retrouve chez les enfants de 3 ans exposés in-utéro, une série d'altérations cognitives, touchant notamment la mémoire à court terme (baisse dans les scores de mémoire), mais aussi les capacités d'abstraction, les capacités attentionnelles ainsi que le raisonnement verbal (87).

- Entre 5 et 6 ans, on retrouve des déficits attentionnels et mnésiques, ainsi qu'une hyperactivité et une impulsivité (87).

- Entre 9 et 12 ans, on retrouve chez les enfants exposés in-utéro au cannabis, une impulsivité accrue, une augmentation de l'hyperactivité et de l'inattention. Des troubles de l'apprentissage touchant la lecture et la compréhension ont également été mis en évidence. On remarque une altération des fonctions exécutives ; notamment l'habilité à prendre des décisions et à planifier l'avenir (89).

- Certaines études montrent que les adolescents ayant été exposés au cannabis durant la grossesse auraient un risque accru d'en consommer (86).

La consommation de cannabis durant la grossesse semble entraîner des effets adverses sur le fœtus, notamment un retard de croissance intra-utérin. La grossesse doit être un moment privilégié pour dépister et aider les patientes consommatrices. Les équipes multidisciplinaires doivent être sensibilisées à la réalité du problème, avec la possibilité d'une consultation psychiatrique. Chez ces patientes, une attention particulière doit être donnée à la surveillance de la croissance et perfusion fœtales. Enfin, un suivi post-partal des nouveau-nés et de la mère doit être proposé (90).

En conclusion, nous pouvons dire que le THC aux doses psychoactives réduit les performances psychomotrices et accroît le risque d'être impliqué dans un accident. Les individus jeunes, et/ou vulnérables ont un risque significativement plus élevé de développer une psychose à l'âge adulte ou de devenir dépendant au cannabis. Les personnes qui présentent une pathologie psychiatrique ou qui présentent des troubles respiratoires devraient également s'abstenir de consommer du cannabis. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas non plus consommer de cannabis. La prise concomitante d'autres psychotropes comme l'alcool, la cocaïne doit être évitée. Cependant l'usage médical du cannabis devrait pouvoir être clairement identifié et séparé de l'usage récréatif ou addictif. En effet, de nombreuses vertus sont reconnues au cannabis et justifient son usage thérapeutique. Les recherches actuelles tendent à concevoir des molécules thérapeutiques en évitant les effets centraux psychotropes.

## **Partie IV : Les intérêts thérapeutiques du cannabis**

La localisation ubiquitaire des récepteurs cannabinoïdes impliqués dans de nombreux processus physiologiques nous laisse présager de multiples potentiels thérapeutiques. De plus, on découvre que le THC, est loin d'être le seul principe thérapeutique du cannabis. D'autres cannabinoïdes sont étudiés (comme le cannabidiol, le cannabinoïde) dépourvus d'activité psychotrope (12).

## **A-Usage du cannabis sur le marché**

En thérapeutique, les cannabinoïdes peuvent être utilisés de deux façons (68):

- on peut utiliser la plante et des extraits titrés de la plante
- ou bien on utilise les cannabinoïdes synthétiques

### **1- Cannabis et extraits naturels de cannabis**

#### **a) La plante**

De nombreux patients désireux de se traiter par le cannabis produisent les pieds de la plante par culture hydroponique ou dans leur jardin : cette culture, même à visée thérapeutique, reste interdite dans de nombreux pays dont la France. Les patients dans certains pays, y compris dans de nombreux Etats des Etats Unis, peuvent se procurer du cannabis médical, qui y est désormais autorisé.

Les Pays-Bas sont devenus le premier pays au monde où le cannabis est disponible sur ordonnance dans les pharmacies pour traiter une grande diversité de patients (91).

En effet, au Pays Bas, l'usine Bedrocan est la seule en Europe à produire du cannabis médical 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 Bureau du Cannabis Médical (BMC) autorise le cannabis à usage thérapeutique pour plusieurs indications : nausées et perte d'appétit causées par les traitements palliatifs de la chimiothérapie, radiothérapie ou trithérapie chez les malades atteints de cancer ou du VIH,

spasticité, douleurs associées à la sclérose en plaques, ou aux lésions de la moelle épinière, ainsi que les tics physiques ou verbaux causés par le syndrome de la Tourette. Cependant, si cela semble nécessaire dans certains cas, les médecins professionnels sont autorisés à prescrire du cannabis pour d'autres indications (92).

Ainsi, Bedrocan commercialise plusieurs variétés de cannabis médical : chaque variété présente un niveau de cannabinoïdes (THC et CBD) différent. L'usine n'utilise que des fleurs de chanvre médicinales (91).

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

Tableau 2: Teneur en THC et cannabidiol des différentes variétés de cannabis médical commercialisées par Bedrocan

Bedica® est la dernière variété commercialisée en avril 2011 par le Bureau du Cannabis Médicale. Elle contient 14 % de THC et moins de 1 % de CBD. De plus, Bedica® contient une quantité de myrcène, un aromatisant reconnu pour ses vertus sédatives, qui est pas ou peu présent dans les trois autres sortes (91).

Le cannabis médical peut être inhalé à l'aide d'un **vaporisateur** ou être bu en **infusion**. Certains patients utilisent les fleurs sous forme de tisanes. On fait bouillir 500ml d'eau auquel on ajoute 0,5 gramme de cannabis médical. La décoction se fait pendant 15min. Elle doit être consommée rapidement car même mise au réfrigérateur elle perd en 24h près de la moitié de ses constituants. La méthode par inhalation agit plus vite, et son effet est plus fort que le thé de cannabis. Afin d'éviter les problèmes liés au fait de fumer le cannabis, il est conseillé d'utiliser des dispositifs permettant de vaporiser les principes actifs du cannabis (comme le système Volcano®).

Les doses tolérées et efficaces sont très variables en fonction des individus. Pour éviter des effets secondaires indésirables, les patients sont invités à commencer le traitement avec une dose réduite, de 1 à 2 mg de THC inhalé, avant d'augmenter celle-ci dans les jours suivants

jusqu'à atteindre la dose tolérée et efficace. La dose individuelle efficace pourra varier entre 1 et 15 mg de THC. L'intervalle entre les inhalations d'une dose pourra varier entre 2 et 12 heures (92).

Cependant, le nombre de clients néerlandais stagne du fait du prix des produits : entre 7 et 12 euros le gramme.

La plupart des patients préfèrent donc cultiver eux même ou acheter le cannabis de leur choix dans un coffeeshop. Actuellement, il y a environ 700 coffeeshops de ce genre aux Pays-Bas.

Concernant les produits Bedrocan, l'usine utilise des fleurs de chanvre médicinales (cannabis flos), normalisées et contrôlées, dont la qualité, la pureté et l'innocuité auront entre autres été contrôlées conformément aux principes de la pharmacopée européenne (ou de règlements comparables). Mais ceci n'est pas forcément le cas pour les produits à base de cannabis dans les Coffeeshop (92).

De façon à mener une expérience statistiquement acceptable sur la qualité du cannabis obtenu dans les coffeeshops, 10 coffeeshops différents ont été visités. Ils ont été choisis au hasard et indépendamment. Pour garantir l'anonymat de ces lieux, ils ont été identifiés seulement par des lettres (A-K) (92).

Les recommandations de la Pharmacopée Européenne concernant la pureté microbiologique des préparations destinées à l'inhalation fixent les limites de contamination des échantillons :

- *moisissure totale et bactéries aérobies*:  $\leq 10$  unités formant colonies (CFU) par gramme.

- bactéries entérogènes et bactéries Gram négatif :  $\leq 100$  CFU par gramme.

Les bactéries infectieuses *Pseudomonas aeruginosa* et Staphylocoque doré doivent être totalement absentes. Comme on le voit dans le tableau 2, tous les échantillons obtenus dans les coffeeshops avaient des niveaux de contamination en bactéries et/ou champignons au-delà de ces limites. Au contraire, les deux variétés de cannabis de l'OMC ne présentaient aucune contamination.

Echantillon	Bactéries entérogènes et bactéries Gram negative (cfu/gramme) <sup>1</sup>	Moisissures et bactéries aérobies (cfu/gramme) <sup>1</sup>
Echantillons de l'OMC		
Bedrocan	<10	<100
Bedrobinol	<10	<100
Echantillons de coffeeshop		
A	<10	480000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K	5900	3600

Tableau 3: Présence de bactéries et de champignons (en cfu/gramme) dans les échantillons étudiés (92).

<sup>1</sup> CFU par gramme = unité formant colonie présente dans un gramme d'échantillon.

Le laboratoire mycologique du Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, Pays-Bas) a fait de plus amples analyses des contaminants présents dans l'un des échantillons (échantillon K), et a identifié de nombreux pathogènes connus, y compris la bactérie



intestinale *Escherichia coli*, et des champignons de type *Penicillium*, *Cladosporum* et *Aspergillus*. Certains de ces microbes sont capables de produire des mycotoxines dangereuses, telles que l'aflatoxine B, l'ochratoxine A et B, et la sterigmatocystine.

A noté que le cannabis thérapeutique peut être utilisé par les malades du VIH/sida et d'autres types de patients qui, à cause de leur système immunitaire affaibli, sont particulièrement vulnérables aux infections. Des infections pulmonaires opportunistes à l'*Aspergillus* ont déjà été identifiées comme cause majeure de morbidité dans ce sous-groupe de patients (92).

Même pour les consommateurs qui ne sont pas immuno-déficients, la toxicité neurologique des échantillons de cannabis contaminés est montrée comme un risque pour la santé.

Par conséquent, ces données combinées indiquent que l'usage thérapeutique de cannabis acheté auprès de fournisseurs non contrôlés peut être considéré comme un risque potentiel pour la santé des usagers thérapeutiques, particulièrement pour ceux qui consomment de grandes quantités de cannabis quotidiennement. Selon l'OMC, le coût plus élevé du cannabis à usage thérapeutique résulte du maintien d'une norme de haute qualité pour le produit. Celle-ci comprend : la production selon les normes pharmaceutiques, le conditionnement aseptisé, la distribution, et le prix fixé par les pharmacies. De plus, les coûts sont augmentés par des contrôles qualité constants et des analyses microbiologiques.

## b) Les extraits de la plante

### ➤ Le sativex® (93) (94)

Le Sativex®, mis au point en Angleterre et commercialisé dans de nombreux pays, est un spray buccal pour absorption sublinguale. C'est un extrait complet de plants de cannabis sélectionnés pour leur teneur forte et reproductible en THC et cannabidiol (CBD). Le CBD se fixe sur les récepteurs CB1 et limite l'activité psychotrope du THC. Chaque bouffée de 100 µL délivre 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.

L'autorisation de mise sur le marché avec conditions a été délivrée à la suite d'un essai clinique de quatre semaines mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient depuis au moins trois mois une douleur neuropathique. Il y a eu une atténuation significative de la douleur neuropathique tant selon l'échelle de la douleur neuropathique (*Neuropathic Pain Scale*) que selon l'échelle d'évaluation numérique (*Numerical Rating Box Scale*, ou BS-11). Les troubles du sommeil ont aussi été significativement atténués.

Le sativex® est donc indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

Le Canada a élargi son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). 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 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 ». La commercialisation était logiquement envisagée en 2015. Pourtant, plus d'un an après, le Sativex® n'est toujours pas disponible en France, en raison d'un désaccord entre les autorités de santé, représentées par le CEPS (Comité économique des produits de santé), et le laboratoire Almirall, distributeur du Sativex®.

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.

## Conseils aux patients :

Le patient doit agiter le flacon pulvérisateur avant son utilisation et pulvériser le produit à différents endroits de la muqueuse buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation.

La dose de ce médicament est déterminée par le patient. Les patients devront être informés qu'une période pouvant aller jusqu'à deux semaines peut s'avérer nécessaire pour trouver la dose optimale et que des effets indésirables, le plus souvent des étourdissements, peuvent survenir au cours de cette période. Ces effets indésirables sont en général légers et disparaissent en quelques jours. Toutefois en fonction de la gravité et de l'intensité de ces effets, la nécessité du maintien de la dose en cours, de la réduction de cette dose ou de l'interruption, au moins temporaire, du traitement doit être envisagée.

## 2- Les cannabinoïdes de synthèse

Deux analogues synthétiques du THC ont une AMM hors Europe : **Le Marinol®** (dronabinol) et **le Cesamet®** (Nabilone) (22).

### a) Le Marinol® (dronabinol) (18) (45)

Le dronabinol (p.54) est le premier médicament à base de cannabinoïdes mis sur le marché. Il est indiqué en Amérique du nord, en Australie, en Afrique du Sud et au Canada. Il existe trois dosages différents sous forme de capsules : 2.5mg, 5mg ou 10mg. Le Marinol® est indiqué pour le **traitement des nausées et des vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse et à l'anorexie liée au SIDA associée à la perte de poids.**

N'ayant pas d'AMM en France, Marinol<sup>®</sup> reçoit tout de même une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivré individuellement auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé depuis 2001 aux médecins qui en font la demande pour des

patients particuliers. Il peut être obtenu dans le traitement des douleurs chroniques. Il est soumis à la réglementation des médicaments classés stupéfiants.

Après administration orale du dronabinol, 90-95 % de la dose est absorbée mais seulement 10-20 % atteint la circulation sanguine en raison d'un premier passage hépatique important.

La réponse initiale est notée en 30 à 60 minutes et l'effet maximal est atteint en 2 à 4 heures par la suite. La durée d'action du produit est de 5 à 6 heures. Toutefois, en raison de sa grande liposolubilité, le dronabinol est séquestré dans les tissus graisseux, dont il n'est relâché que lentement et de façon variable dans le plasma, ce qui rend son dosage difficile. Plus de 50 % de la dose est éliminée dans les fèces et 10-15 %, dans les urines.

Concernant les effets indésirables, 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, on constate des effets de type somnolence, étourdissements, euphorie et anomalies cognitives.

## b) Le Césamet® (nabilone) (16) (45)

Le nabilone est un analogue du dronabinol. C'est un dérivé de synthèse du THC indiqué par voie orale dans **la prévention et le traitement des nausées et des vomissements dans le cadre de chimiothérapies anti-cancéreuses**. Le Césamet® est sous forme de capsules dont la composition en nabilone est de 0,25mg, 0,5mg et 1 mg.

Il est commercialisé au Canada, en Australie, en Angleterre et en Espagne. Parmi les effets indésirables, les plus fréquents sont de la somnolence, des étourdissements, des maux de tête, une euphorie et également des problèmes de coordinations.

L'administration orale du produit est presque complète (95 %), mais il subit un premier passage hépatique important qui réduit sa biodisponibilité à 20 %. Son action débute en 60 à 90 minutes et sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures.

En France, il est classé comme stupéfiant dans la catégorie cannabinoïdes de synthèse et n'est pas commercialisé comme médicament. Les médecins peuvent faire une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Des ATU ont déjà été accordées pour des prescriptions de Cesamet®, principalement pour des nausées liées aux chimiothérapies, des séquelles d'affections inflammatoires du système nerveux, ou encore des problèmes d'inappétence liés au sida.

Des recherches sont menées afin d'évaluer l'efficacité contre la douleur chronique et la sécurité pour les personnes atteintes. Plusieurs utilisateurs rapportent qu'ils en tirent des bénéfices, par exemple un meilleur sommeil, une détente et une légère réduction de leurs douleurs. Le nabilone aurait notamment pour action d'augmenter l'effet thérapeutique des opioïdes.

### c) Précautions d'emploi (45)

- Premièrement, l'analyse de 31 études publiées de 1966 à 2007 sur les propriétés médicales des cannabinoïdes montre qu'il n'y a pas eu d'incidents entraînant un décès, une hospitalisation ou un handicap sérieux à la suite de l'utilisation brève de cannabinoïdes en médecine.

- Dans 96,6 % des cas publiés, les effets iatrogènes du traitement se résumaient à des perturbations du système nerveux central ou périphérique (vertiges, étourdissements, paresthésies). En revanche, les études manquent pour affirmer l'innocuité de semblables traitements à long terme.

- Concernant les contre-indications du cannabis :

- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez toute **personne âgée de moins de 18 ans** ou tout patient qui possède des antécédents d'hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à la fumée.

- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints **de maladie cardio-pulmonaire**.
- On ne recommande pas le cannabis fumé chez les patients atteints **d'insuffisance respiratoire** telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique
- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints **d'insuffisance hépatique ou rénale grave**.
- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients qui ont des **antécédents personnels de troubles psychiatriques (surtout la schizophrénie)** ou des antécédents familiaux de schizophrénie.
- Le cannabis devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des **antécédents de toxicomanie**, y compris l'abus d'alcool, car de telles personnes peuvent être plus susceptibles d'abuser du cannabis qui, lui-même, constitue une substance dont on abuse.
- Les patients atteints de manies ou de **dépression** qui consomment du cannabis ou un cannabinoïde devraient faire l'objet d'une surveillance psychiatrique attentive
- Le cannabis devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent un **traitement concomitant à l'aide de sédatifs hypnotiques** ou d'autres **médicaments psychoactifs** en raison de la possibilité d'effets psychoactifs ou dépresseurs du SNC synergiques ou additifs. Le cannabis peut aussi exacerber les effets dépresseurs de l'alcool sur le SNC et augmenter l'incidence d'effets indésirables.
- Le cannabis n'est pas recommandé chez les **femmes en âge de procréer** qui n'utilisent pas un contraceptif fiable, de même que celles qui prévoient une grossesse, **les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent**.

## **B- Indications thérapeutiques du Cannabis**

Bien que divers médicaments efficaces pour le traitement de nombreuses indications soient déjà disponibles aujourd'hui, ils ne soulagent pas toujours suffisamment l'ensemble des patients et provoquent parfois des effets secondaires indésirables, voire inacceptables. Les médicaments anticancéreux disponibles sur le marché provoquent souvent de nombreux effets secondaires. Dans ce cadre l'utilisation du Cannabis et/ou de ses métabolites est une des pistes pour le développement de nouveaux traitements et/ou adjuvants thérapeutiques.

### **1- Un Rôle important en Cancérologie**

Le cancer représente une des principales causes de décès dans les pays industrialisés. Les traitements proposés jusqu'à présent par l'industrie pharmaceutique possèdent hélas pour la plupart une efficacité limitée, accompagnée d'une toxicité importante et d'effets secondaires fortement indésirables. Il est maintenant reconnu depuis longtemps que la plante de cannabis peut aider à **soulager les symptômes du cancer** ainsi que ceux causés par la chimiothérapie: réduction de la douleur, des nausées, des vomissements, amélioration de l'appétit, de l'humeur, du sommeil, de la relation avec l'entourage... et l'on sait à quel point la qualité de vie du patient joue un rôle important dans le combat contre la maladie (45).

On peut cependant maintenant faire un constat encore plus intéressant : certains cannabinoïdes de la plante de cannabis possèdent **une action curative** contre plusieurs formes de cancer. Le cannabis, un nouveau traitement efficace contre le cancer ? Dans cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement aux gliomes et au cancer du sein.

## a) Traitement curatif du cancer

### ➤ les fonctions anti-tumorales du système endocannabinoïde (95) (96) (97)

L'activation des récepteurs endocannabinoïdes à la surface des cellules tumorales va activer des voies de signalisations impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire. Les différentes étapes de signalisations restent à être découvertes, mais elles impliquent au moins quatre mécanismes, une action anti-proliférative, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'invasion tumorale et de la néoangiogénèse.

#### ○ **Induction de l'apoptose des cellules cancéreuses**

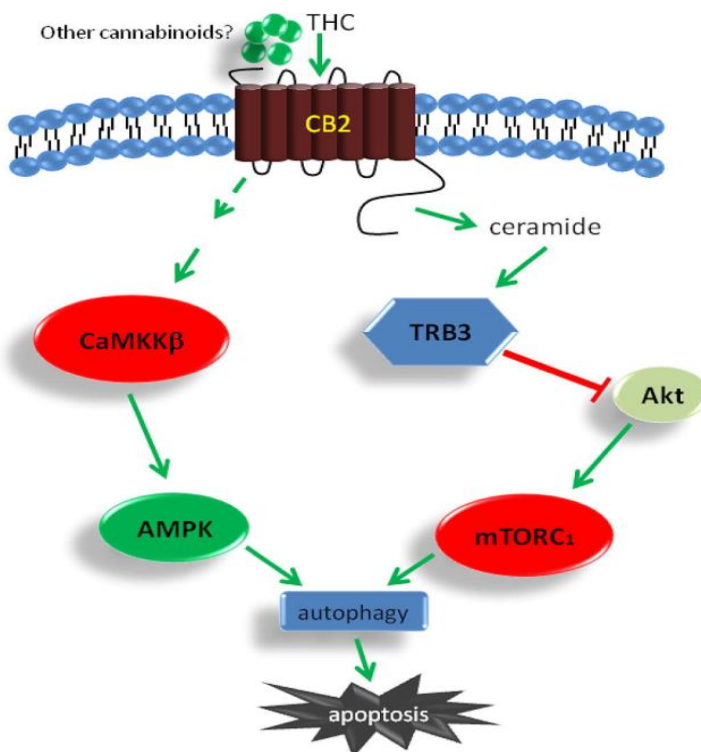


Figure 14 : Mécanismes induisant l'apoptose (96)

L'activation des récepteurs CB2 pourrait mener à l'apoptose ou mort des cellules cancéreuses par une régulation positive de la kinase TRB3 (figure 14). Cette pseudokinase serait activée par l'intermédiaire du céramide et induirait ainsi une inhibition de la protéine kinase B (Akt) qui ne se liera plus avec mTOR (une enzyme intracellulaire de 289 kDa découverte en 1994, à



activité sérine-thréonine). Cette inhibition du complexe Akt-mTORC1 empêchera la prolifération du cancer. Une autre hypothèse conduisant à l'apoptose consisterait à activer la kinase adénosine monophosphate (AMPK) par la protéine kinase calcium/calmoduline (CaMKK $\beta$ ).

L'apoptose pourrait aussi survenir par l'intervention de MAP kinases qui appartiennent à la famille des sérine/thréonine kinases qui sont impliquées dans la différenciation cellulaire, la mort cellulaire et la réponse à un stress cellulaire (figure 15).

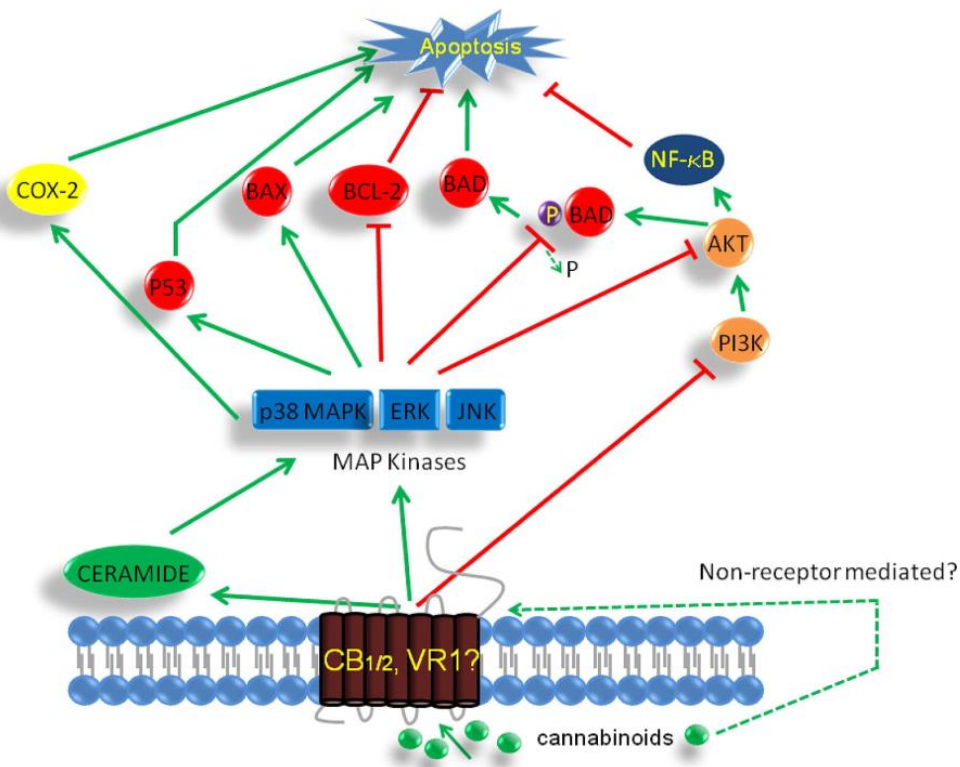


Figure 15: Mécanismes induisant l'apoptose par la voie des MAP kinases (96)

Ces protéines MAP kinases peuvent activer des protéines pro-apoptotiques ou inactiver des protéines anti-apoptotiques. En effet, par exemple JNK est capable d'induire l'apoptose par phosphorylation du facteur de transcription p53, par phosphorylation (et activation) de protéines pro-apoptotiques comme Bax (Bcl-2 associated protein X), et Bad (Bcl-2 associated death promoter) ou par phosphorylation (et inactivation) de protéines anti-apoptotiques de la famille de Bcl-2 (98).

Dans certains cas, il a été montré que la voie ERK était impliquée dans l'induction de l'apoptose. Il peut induire la phosphorylation du facteur pro-apoptotique Bad (98).

La protéine kinase p38 peut également induire une apoptose par phosphorylation d'autres protéines kinases comme la protéine p53. Elle a un rôle aussi dans l'induction d'enzymes telles que COX-2. Les endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) seraient les substrats pour l'enzyme COX-2 et seraient métabolisés en des prostaglandines dérivées des éthanolamides. Ces dernières pourraient activer les récepteurs PPARs à l'origine d'une apoptose (98).

Le mécanisme par lequel les cannabinoïdes induiraient l'apoptose et la mort cellulaire n'est pas encore très clair mais il nous laisse à penser qu'il y aurait un potentiel destructeur de cellules cancéreuses.

### ○ Propriétés antiangiogéniques des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes inhiberaient de nombreux processus qui mènent au développement de cellules cancéreuses invasives et à la formation de métastases. Ces processus incluent l'angiogénèse, la vascularisation tumorale et la capacité des tumeurs à dégrader les membranes cellulaires.

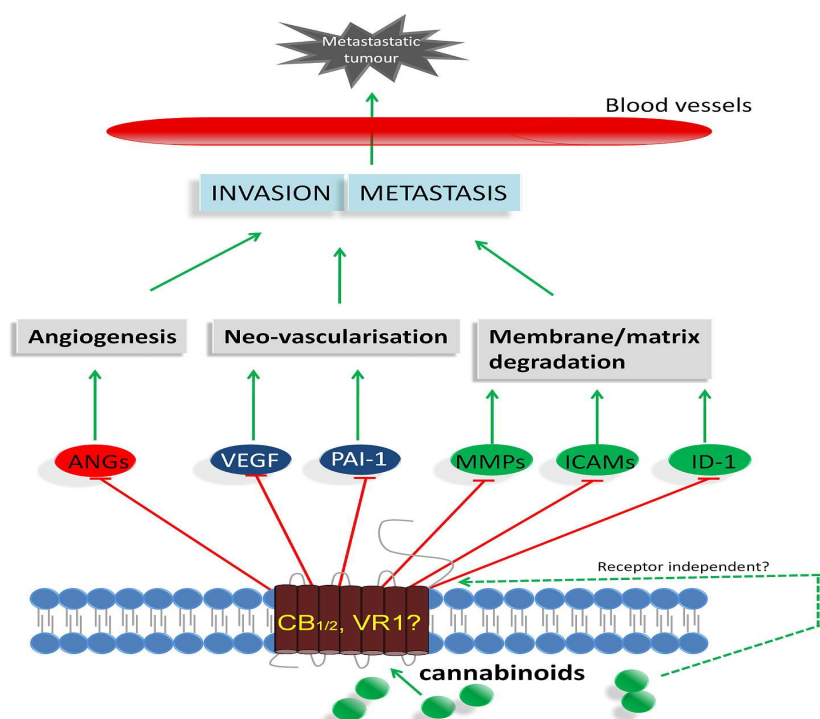


Figure 16 : Inhibition de l'invasion tumorale et de la prolifération métastatique par les cannabinoïdes (96)

Pour se développer, une cellule maligne a besoin de s'approvisionner en oxygène et en nutriments grâce à des vaisseaux sanguins dont la création dépend d'un processus que l'on nomme angiogenèse. L'angiogenèse implique la synthèse de molécules angiogéniques spécifiques qui incluent le facteur vasculaire de croissance endothéliale (VEGF), les angiopoïétines 1 et 2 (ANG1 et ANG2), et les métalloprotéases matricielles (MMPS). Le VEGF est un des facteurs pro-angiogéniques le plus puissant et le plus abondant. Les angiopoïétines sont requis pour permettre la formation de vaisseaux sanguins matures. Les MMPS sont des protéases qui aident à dégrader les protéines dans les tissus membranaires et les parois de vaisseaux et ainsi aider à la création de nouveaux vaisseaux. Les molécules adhésives comme ICAM-1 et VCAM-1 sont essentielles pour permettre l'adhésion et l'extravasation des cellules à travers la barrière de vaisseaux. Cette extravasation aboutit à la colonisation d'autres organes dans le processus cancéreux.

L'ID-1 est une protéine inhibitrice qui se lie à l'ADN. Elle agit comme inhibiteur des facteurs de transcription qui contrôlent la différenciation cellulaire, le développement et la carcinogénèse. L'augmentation de l'expression de l'ID-1 est associée à un phénotype invasif et proliférant. Ainsi, les cannabinoïdes peuvent inhiber cette protéine ID-1 par l'intermédiaire de leur récepteur : l'inhibition de l'expression de cette protéine module la signalisation de MAP kinases comme ERK et module aussi la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Cette modulation serait plutôt en faveur d'une inhibition de la prolifération cellulaire.

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène1 (PAI-1) a un rôle dans l'inhibition de la fibrinolyse qui est un mécanisme de lyse des caillots cellulaires. Il s'agit donc d'un facteur intéressant dans la néovascularisation, qui, lorsqu'il est inhibé, empêche l'invasion tumorale (96).

- **Effet anti-prolifératif**

Des études menées par Di Marzo et ses collègues (99) ont montré que l'AEA et le 2-AG ont un effet anti-prolifératif. Ils ont étudié certains types de cancers du côlon. L'analyse de tissus intestinaux de patients atteints d'adénomes et de carcinomes colorectaux révéla des taux élevés d'anandamide et de 2-AG. In vitro, ils purent confirmer le rôle bénéfique de ces

endocannabinoïdes dans l'inhibition de ces types de cancer. L'anandamide peut inhiber la prolifération cellulaire et induisent un arrêt du cycle cellulaire (G1/GS).

### ➤ Le gliome

Les gliomes, en particulier le glioblastome multiforme ou astrocytome de grade IV, sont la classe la plus fréquente des tumeurs cérébrales malignes primaires et l'une des formes les plus agressives de cancer. Les stratégies thérapeutiques actuelles pour le traitement du glioblastome multiforme sont généralement inefficaces ou tout simplement palliatifs. Au cours des dernières années, plusieurs études sur des animaux en laboratoires ont montré que les cannabinoïdes ralentissent la croissance de différents types de tumeurs, y compris les gliomes (100).

#### ○ **L'action antitumorale des cannabinoïdes dans les gliomes** (45) (100) (101)

Des expériences initiales dans les cellules de gliome ont montré que l'incubation en culture avec des cannabinoïdes induit la mort cellulaire par un mécanisme apoptotique.

D'autres études sur des modèles animaux ont montré que l'administration locale de THC ou d'un agoniste des récepteurs cannabinoïdes (WIN-55,212-2) par inoculation intracrânienne réduit la taille des tumeurs générées de cellules de gliome C6 de rats. L'administration locale de THC, WIN-55,212-2 ou JWH-133 (agoniste sélectif du CB2) a diminué la croissance de tumeurs dérivées non seulement à partir de la lignée de cellules C6 de gliome de rat, mais également à partir de cellules de glioblastome obtenus à partir de biopsies de tumeurs de patients.

Basé sur ces observations et d'autres, le ministère espagnol de la Santé a approuvé une phase I des essais cliniques en laboratoire, visant à étudier l'effet de l'administration locale de THC sur la croissance de GBM récidivant (102). Cette étude portait sur 9 patients qui ne répondaient plus au traitement actuel (chimiothérapie, radiothérapie). L'administration du THC à ces patients c'est fait de manière progressive, en toute sécurité sans que l'on puisse

observer des effets psychotropes. Ils ont constaté que le THC a réduit la prolifération des cellules cancéreuses, a augmenté la mort des cellules cancéreuses par apoptose, et a diminué la formation des vaisseaux sanguins. Cependant, tous les patients sont décédés, ils étaient à un stade avancé. Même si la tumeur a été diminuée par administration de THC, il existe peu de preuve clinique encore.

Nous allons ainsi voir l'action antitumorale des cannabinoïdes dans le cancer du gliome par deux mécanismes: induction de l'**apoptose** des cellules tumorales, et **inhibition de l'angiogenèse** tumorale.

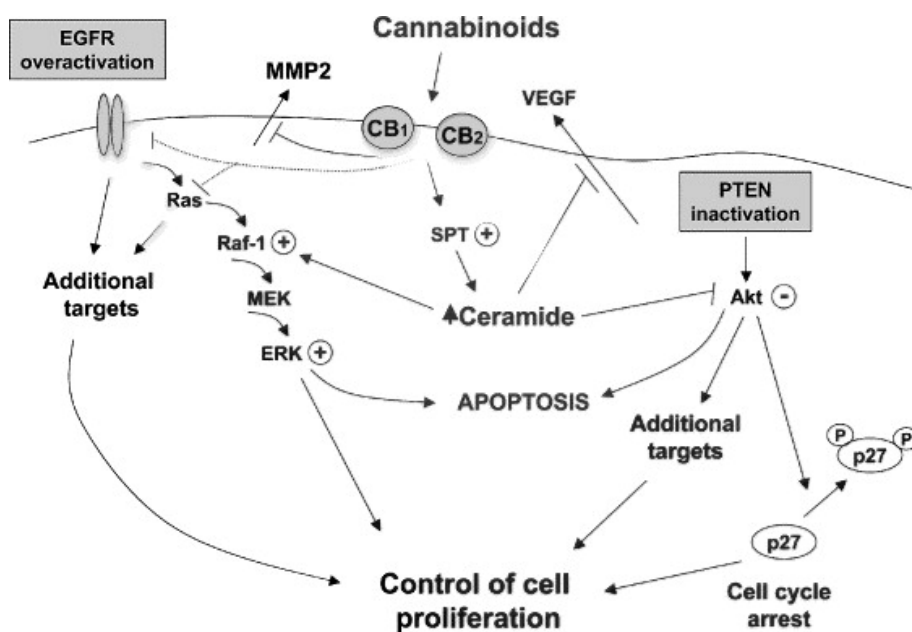


Figure 17 : Mécanismes intracellulaires de l'action antitumorale des cannabinoïdes dans les gliomes.

La phosphatase PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) est un gène suppresseur de tumeur, agissant en inhibant la voie de survie tumorale PI3K/Akt. L'inactivation de PTEN et la surexpression de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) sont deux des altérations les plus fréquentes dans les gliomes humains. Le rôle du récepteur EGFR consiste à envoyer un signal de croissance au noyau de la cellule. Les tumeurs portant ces

modifications présentent une augmentation de l'activité Akt, ce qui conduit à une résistance à l'apoptose et à une augmentation de la prolifération cellulaire.

Le traitement par les cannabinoïdes peut ainsi atténuer de telles modifications dans les cellules de gliome en induisant la sérine palmitoyltransférase (SPTase), ce qui induit la synthèse et l'accumulation de céramide dans la cellule. Le céramide inhibe la kinase Akt, ce qui diminuerait la phosphorylation d'Akt et son activité. De plus, le céramide induit la stimulation de MAP kinases (voie Raf-1 / ERK), qui peuvent médier l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire.

En outre, les cannabinoïdes ont récemment été montrés pour réduire le nombre de métastases. L'administration de cannabinoïde à des souris atteintes de gliome entraîne une diminution de l'activité et de l'expression de la métalloprotéinase matricielle-2 (MMP-2), une enzyme protéolytique qui permet la dégradation des tissus au cours de l'angiogenèse et lors du remodelage des métastases, comme expliqué précédemment. Le céramide peut également atténuer la production du facteur pro-angiogénique VEGF.

Par conséquent, il est concevable que les cannabinoïdes puissent également contrôler le gliome invasif.

- **La sélectivité de l'action anti-proliférative des cannabinoïdes (101 (103))**

Il est remarquable de constater que l'action anti-prolifération semble intéresser les cellules tumorales de manière sélective en n'affectant pas la survie des cellules nerveuses saines.

Des expériences sur des cellules de gliome C6 montrent que la génération de céramide sur le long terme et non aigue, est responsable d'apoptose induite par l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1. Par contre, les astrocytes primaires, où le THC n'induit qu'une génération aigue de céramide, sont résistants à l'apoptose induite par les cannabinoïdes. De plus, par contraste avec leur effet pro-apoptotique sur les cellules de gliome, les cannabinoïdes protègent les cellules gliales normales de l'apoptose induite par des stimuli toxiques divers. Cet effet protecteur est médié par le récepteur CB1 et la voie de survie Akt / PI3K.

Aujourd'hui, on constate qu'aucun médicament ni même les cannabinoïdes ne guérissent le cancer du gliome. Les cannabinoïdes ont démontré un potentiel dans la diminution de la tumeur en phase I des essais cliniques. Cependant, aucune phase II et III des essais cliniques n'a eu lieu.

### ➤ Le cancer du sein

Le cancer du sein est la maladie maligne la plus fréquente chez les femmes occidentales. Bien que les taux de mortalité aient diminué depuis les années 1990, principalement en raison de la thérapie systémique adjuvante et la détection précoce par palpation et la mammographie, certaines tumeurs du sein demeurent résistantes aux thérapies conventionnelles. Le cancer du sein est une maladie extrêmement hétérogène qui comprend des tumeurs qui sont très diversifiées en termes de portraits moléculaire, de pronostic et des traitements. Nous allons étudier le cancer du sein hormono-sensible (récepteurs hormonaux positifs), ainsi que les tumeurs HER2 –positifs. Des preuves expérimentales accumulées au cours de la dernière décennie, soutient que les cannabinoïdes possèdent une activité antitumorale dans le cancer du sein (104).

#### ○ **Les cannabinoïdes et le cancer du sein hormono-sensible (104) (105) (106)**

La présence de récepteurs d'œstrogènes (ER) et / ou des récepteurs de la progestérone (PR) dans les cellules du cancer du sein, définit un sous-groupe de tumeurs du sein qui peuvent répondre au traitement endocrine. Plus précisément, ces patients sont traités avec la chirurgie et/ou des traitements pharmacologiques qui bloquent la signalisation œstrogénique, qui présente des caractéristiques pro-prolifératives et pro-survie. Les stratégies ciblées comprennent la suppression de la source endogène d'œstrogènes (ovaires) et / ou l'utilisation de modulateurs des récepteurs d'œstrogènes sélectifs, comme le tamoxifène largement utilisés, ou bien les inhibiteurs de l'aromatase (enzyme responsable de la synthèse de l'œstrogène).

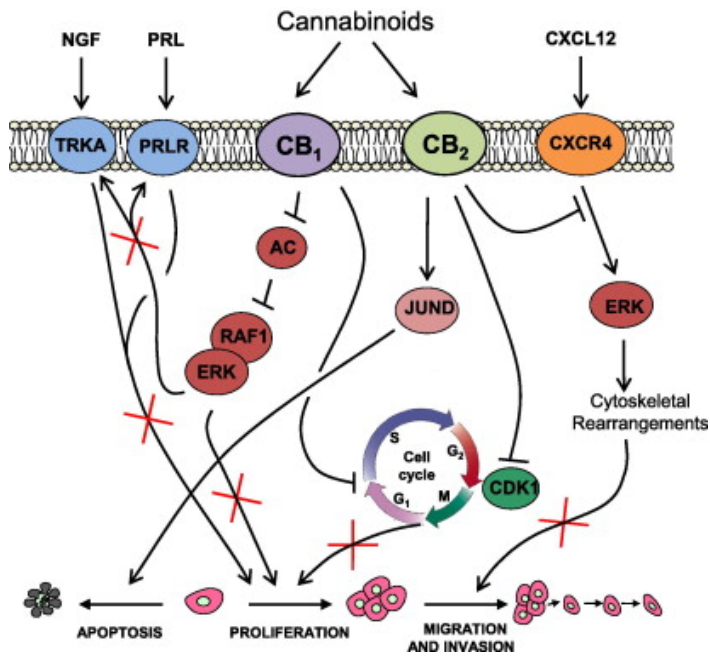


Figure 18 : Mécanisme des cannabinoïdes médié par le récepteur : action anti-tumorale vis à vis des cellules du cancer du sein hormono-sensibles (104).

Il a été démontré que les cannabinoïdes ont une action antitumorale dans les cellules du cancer du sein hormono-sensible. Les cannabinoïdes en se fixant sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> inhibent la prolifération des cellules en culture.

En effet, lorsque l'anandamide se fixe sur les R.CB<sub>1</sub>, elle bloque la progression dans le cycle cellulaire, en empêchant le passage de la phase G<sub>1</sub> à la phase S. De plus, elle va inhiber l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une diminution de l'AMPc. Dans plusieurs types cellulaires l'effet de l'AMPc s'oppose à l'activation d'ERK1/2. Ainsi, la diminution du taux d'AMPc intracellulaire diminuera l'inhibition de Raf et permettra l'augmentation de l'activité d'ERK1/2. De plus, la cascade Raf-1 / ERK une fois activée inhibe le récepteur TRKA du facteur de croissance (NGF) et le récepteur PRLR de la prolactine. La prolactine est une hormone sécrétée chez la femme pouvant être associée au risque de cancer du sein.

En outre, la liaison des cannabinoïdes à des récepteurs CB<sub>2</sub> bloque le cycle cellulaire par inhibition de la CDK1 (kinase cycline dépendante). On empêche ainsi le passage de G<sub>2</sub> à la mitose. De plus le R.CB<sub>2</sub> induit la mort des cellules cancéreuses par apoptose en activant le



facteur de transcription JunD, contrairement au R.CB1 où il n'y a pas de phénomène d'apoptose mis en évidence. Les cannabinoïdes par fixation aux R.CB2 altèrent également la migration et l'invasion des cellules cancéreuses induites par des chimiokines en culture. En effet, en activant les R.CB2 on va inhiber le récepteur CXCR4 aux chimiokines et donc on va bloquer les réarrangements du cytosquelette induite normalement par ERK. L'axe de signalisation CXCL12 / CXCR4 joue un rôle central dans l'orientation des cellules de cancer du sein à sites lointains et, par conséquent, cela suggère que les cannabinoïdes peuvent moduler les métastases du cancer du sein hormono-sensible.

- **Les cannabinoïdes et le cancer du sein HER2 positive** (104) (105) (106)

Certaines tumeurs du sein expriment le récepteur tyrosine kinase HER2 ; celui-ci appartient à la famille du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il a une activité tyrosine kinase intrinsèque et lors, de la liaison du ligand, il active un certain nombre de processus oncogènes, y compris la prolifération cellulaire et la survie. Le résultat de ces patients est considérablement amélioré depuis l'incorporation dans les cliniques de l'Herceptin® (trastuzumab), un anticorps monoclonal humanisé contre le domaine extracellulaire de la protéine HER2. D'autres composés sont en cours d'utilisation ou en développement dans le but de contrecarrer la résistance au trastuzumab, la plus importante étant Tyverb® (lapatinib).

On constate que le THC produit une action anti-tumorale significative chez les souris. Dans les expérimentations animales, on a injecté un gène neu (version HER2) au niveau des cellules mammaires des souris (souris MMTV-neu), ainsi elles ont développé des tumeurs puis des métastases au niveau des poumons. L'espérance de vie de ses souris est de moins d'un an. En traitant ensuite ses souris avec le THC pendant 2 ou 3 mois, on a observé une réduction de la croissance non seulement de la tumeur, mais aussi du nombre de tumeur générées par l'animal. Si les études sur les animaux montrent des résultats encourageants, il n'existe pas pour l'instant de preuve clinique concernant l'usage des cannabinoïdes dans le traitement du cancer du sein.

Nous allons voir en détail le mécanisme antitumorale induit par les cannabinoïdes :

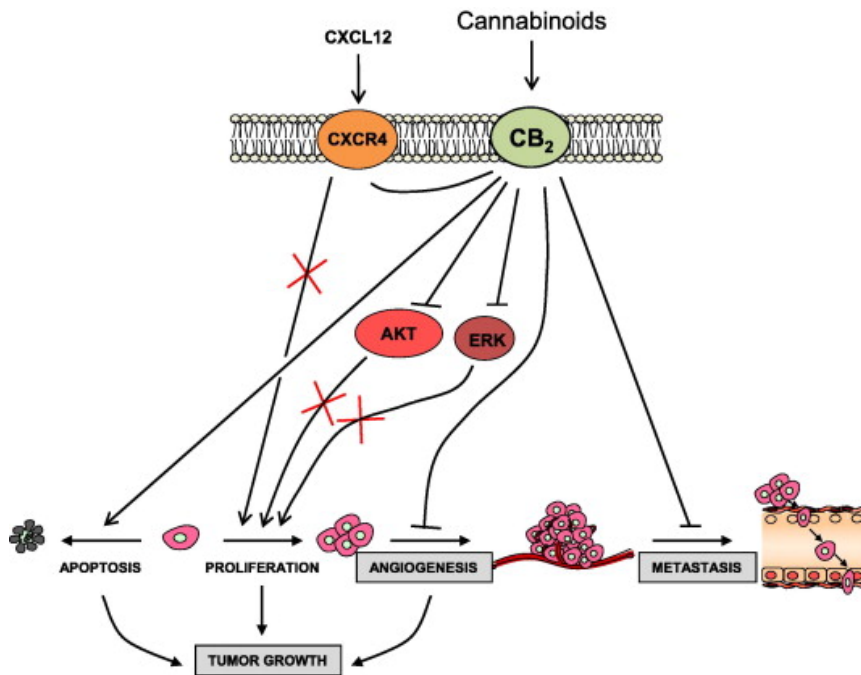


Figure 19 : Action anti-tumorale des cannabinoïdes vis à vis du cancer du sein HER2 positif (104).

Chez la souris, *in vitro* et *in vivo*, les cannabinoïdes bloquent la prolifération des cellules cancéreuses en culture par inhibition des kinases ERK et AKT pro-tumorigènes. De plus, ils inhibent le récepteur CXCR4 aux chimiokines. En outre, les cannabinoïdes induisent l'apoptose des cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo* ; en effet on constate que le nombre de cellules cancéreuses meurent par apoptose. Une réduction des vaisseaux sanguins essentiels pour l'oxygène est également observée au niveau des tumeurs, ce qui suggère que l'angiogénèse tumorale est affaiblie par les cannabinoïdes.

Tous ces événements convergent dans l'inhibition de la croissance tumorale dans des modèles animaux de cancer du sein HER2-positif. Ainsi, la génération de métastases pulmonaires est également altérée par l'activation de ces récepteurs.

Fait intéressant, l'effet anti-tumoral de cannabinoïdes dans tous les modèles de cancer du sein HER2-positif utilisés jusqu'à présent est médiée par l'activation des récepteurs CB2 (Fig. 19). Ainsi, l'action anti-tumorale de THC dans le modèle MMTV-neu est imité par l'agoniste sélectif de CB2 : JWH-133,23.

L'implication du récepteur CB2 dans l'action anti-tumorale des cannabinoïdes peut avoir d'importantes implications cliniques car les effets psychotropes associés à ces composés sont médiés par l'activation des récepteurs CB1 dans le cerveau (et non par le CB2). Par conséquent, une thérapie dirigée vers le récepteur CB2 peut être efficace dans la lutte contre la croissance de ces tumeurs et également dépourvu des effets secondaires psychotropes.

- **L'expression des récepteurs aux cannabinoïdes dans des tumeurs du sein humaines (100)**

Il existe des preuves irréfutables démontrant l'expression des récepteurs cannabinoïdes dans les biopsies de cancer du sein humain. Une corrélation entre l'expression du récepteur CB2 et l'agressivité de la tumeur a été trouvée. Ainsi, les niveaux de l'ARNm de CB2 étaient plus élevés dans les tumeurs HER2-positif que dans les tumeurs HER2-négatif. Cette association entre l'expression du récepteur cannabinoïde et l'agressivité tumorale a été observée aussi dans d'autres types de tumeurs telles que des gliomes, et le cancer colorectal, ce qui peut indiquer que le système endocannabinoïde est régulée à la hausse dans le cancer.

## b) Traitement des symptômes associés au cancer

Sous le terme de chimiothérapie anticancéreuse, il faut comprendre un traitement à base de diverses substances chimiques, des cytostatiques, qui ont pour effet de détruire les cellules cancéreuses, voire de bloquer leur croissance. Les principales réactions d'intolérance aux cytostatiques sont les nausées et les vomissements, la fatigue, l'inflammation des muqueuses, la perte des cheveux et les affections de la moelle osseuse. Au début des années soixante-dix, quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que le cannabis leur permettait

de réduire certains effets indésirables provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication (51).

### ➤ **Cannabinoïdes : effet orexigène**

L'anorexie et la cachexie (affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition très importante) touchent plus de la moitié des patients atteints de cancer avancé. Les corticoïdes et les progestatifs ont un effet reconnu sur ces symptômes, mais avec des effets secondaires importants. L'effet orexigène du cannabis correspondant à une forte augmentation de l'appétit est spontanément rapporté par de nombreux consommateurs sains et des données précliniques confortent cette observation (107).

La première étude clinique sur l'effet stimulateur de l'appétit chez des personnes atteintes d'un cancer a été publiée en 1976. Chez 54 personnes, des doses de 2,5 à 5 mg de THC ou un placebo ont été administré trois fois par jour. On a constaté chez les personnes sous THC, une **prise de poids** comprise entre 200 et 400 g tandis qu'avec le placebo, une **perte de poids** comprise entre 600 g à 1 000 g a été observée (51).

Le Marinol® (dronabinol) est d'ailleurs indiqué dans le traitement de l'anorexie et de la perte de poids dans le cadre du traitement du sida (108).

Le système endocannabinoïde est reconnu comme un important modulateur de la prise alimentaire. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 et ses ligands endogènes, le 2-AG et l'anandamide, sont largement présents au sein du cerveau (et particulièrement dans l'hypothalamus, une région du cerveau qui régule entre autre la sensation d'appétit). Il est intéressant de constater également que de nombreux récepteurs cannabinoïdes se situent dans les intestins et que, lorsque la sensation de faim se manifeste, le nombre d'endocannabinoïdes augmente dans cette partie du corps. En revanche, après avoir mangé, la concentration d'endocannabinoïdes se normalise de nouveau. Cela signifie que de tels mécanismes périphériques participent également à la régulation des sensations physiologiques, comme la faim ou l'impression de satiété (108).

➤ **Cannabinoïdes : effets anti-émétiques (45) (101) (108)**

Les nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie (NVCC) constituent un des effets indésirables les plus communs et les plus stressants associés au traitement du cancer.

Le stimulus émétique active les neurones de l'area postrema que l'on connaît aussi sous le nom de « chemoreceptor trigger zone » (CTZ). Dans cette région, on peut mettre en évidence la présence de récepteurs CB1 mais aussi de CB2 dont on pensait que la localisation était uniquement périphérique.

Dans cette indication, le dronabinol et la nabilone semblent avoir une efficacité légèrement supérieure à celle des gastroprokinétiques antagonistes de la dopamine tels que la dompéridone, le métoclopramide, l'alizapride ou encore les neuroleptiques comme la chlorpromazine ou l'halopéridol. Certains patients ont préféré les cannabinoïdes aux antiémétiques conventionnels, malgré les effets indésirables plus fréquents tels que la somnolence, les étourdissements, la dysphorie, l'hypotension...

Depuis le début des années quatre-vingt-dix, de nouveaux médicaments, très efficaces en association avec les traitements anticancéreux, ont été introduits. Il s'agit d'antagonistes à la sérotonine de type 5HT3 (tels que l'ondansétron et le tropisétron), et plus récemment les antagonistes des récepteurs à neurokinine de type 1 (aprépitant). Ces antagonistes sont souvent efficaces. Dans beaucoup de cas, ils sont même plus bénéfiques que les produits naturels issus du cannabis. Cependant, les cannabinoïdes peuvent être utiles pour les 10 à 20% de cancers dont les nausées et vomissements ne sont pas soulagés par les sétrons et par les antagonistes de la neurokinine 1.

➤ **Cannabinoïdes : effet antalgique (45) (107) (109)**

L'administration de doses de THC par voie orale à des patients souffrant de douleurs cancéreuses a montré un effet analgésique.

Une étude clinique (45) a évalué le dronabinol par rapport au placebo. Ainsi, dix patients ont reçu différentes doses de delta-9-tétrahydrocannabinol : 5 mg, 10 mg, 15 ou 20 mg contre placebo. Un soulagement notable de la douleur a été constaté avec les doses de 15 et 20 mg, mais à ces niveaux de fortes doses, le THC induit des effets secondaires (sommolence, vertiges, ataxie et une vision trouble) qui interdisent son usage thérapeutique.

Une deuxième étude contrôlée avec placebo a comparé les doses de 10 et 20 mg de  $\Delta$ 9-THC par voie orale à 60 et 120 mg de codéine chez 36 patients ayant une douleur causée par un cancer. Le THC avait un effet antalgique équivalent à la codéine, il n'a pas montré un bénéfice supérieur à la codéine. On a obtenu des différences statistiquement significatives en analgésie qu'entre le placebo et 20 mg de  $\Delta$ 9-THC et entre le placebo et 120 mg de codéine. La dose de 10 mg de  $\Delta$ 9-THC était bien tolérée, mais elle avait un potentiel analgésique léger. Des effets indésirables importants ont été décrits avec la dose de 20 mg (45).

Une autre étude plus récente contrôlée avec placebo a comparé l'efficacité du THC associé au cannabidiol et un extrait de THC chez des patients atteints de cancer avancé. Au total, 177 patients dont l'analgésie était insuffisante avec des doses d'opioïdes ont été inclus dans cette étude. Les patients ont reçu du THC/cannabidiol (pour n=60), des extraits de THC (pour n=58), un placebo (pour n=59). L'analyse des résultats a montré un score sur l'échelle d'évaluation numérique de la douleur significativement réduit avec le THC/cannabidiol tandis que le groupe ayant reçu du THC n'a montré aucun changement significatif. De plus, le THC/cannabidiol et le THC seul ont été bien tolérés chez les patients. La plupart des effets indésirables liés aux substances actives étaient d'intensité légère. Cette étude montre que le THC / CBD extrait est efficace pour le soulagement de la douleur chez les patients présentant des douleurs liées à un cancer avancé et peu soulagées par des opioïdes forts (110).

Au Canada, le nabiximols (Sativex®) est approuvé comme analgésique auxiliaire chez les adultes atteints d'un cancer avancé qui souffrent de douleur modérée à grave prenant la plus forte dose tolérée lors d'une thérapie à fortes doses d'opioïdes contre la douleur persistante.

## 2- Les autres indications du cannabis

### a) Effet antalgique (non cancéreuse)

Le cannabis est depuis bien longtemps utilisé comme remède contre certaines douleurs (1). Les cannabinoïdes pourraient constituer de nouveaux médicaments efficaces pour traiter certaines douleurs mal contrôlées par la pharmacopée traditionnelle.

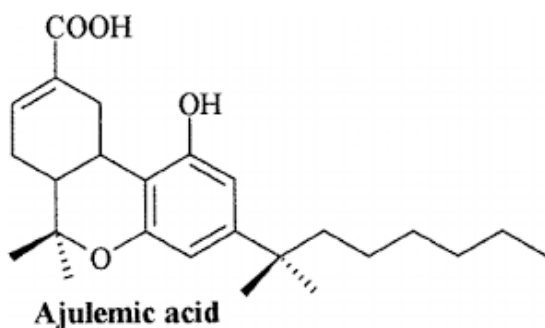
En effet, le  $\Delta^9$ -THC, et plus généralement les agonistes cannabinoïdes (CB1 et CB2), ont montré une grande efficacité à bloquer les stimuli nociceptifs dans de nombreux tests de la douleur chez différentes espèces animales (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) (42). Nous ne verrons pas en détail les mécanismes pharmacologiques liés à la douleur, mais les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont omniprésents à tous les niveaux des voies de la douleur. Ainsi, les cannabinoïdes peuvent agir tant au niveau central que spinal et périphérique (42). Ils exerceraient une activité antalgique centrale reconnue qui serait liée à une inhibition de la transmission GABAergique induite par leur interaction avec les récepteurs CB1. Les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif. De plus, les cannabinoïdes diminuent le relargage présynaptique de glutamate au niveau de l'hippocampe et au niveau de la moelle épinière. Ainsi, ils diminuent la stimulation des récepteurs NMDA. Ce phénomène diminue ainsi l'hyperalgésie (108).

En particulier l'équipe de Hargreaves a montré qu'*in vitro* chez le rat **l'anandamide** inhibe la libération de CGRP (un peptide associé à la transmission de l'information nociceptive) par les fibres nociceptives stimulées par la capsaïcine dans la corne dorsale lombaire et sur une préparation de peau isolée. Ces données permettent de formuler l'hypothèse selon laquelle l'activation du récepteur CB1 présynaptique par l'anandamide synthétisée et libérée par l'activation des neurones nociceptifs post-synaptiques inhibe la neurosécrétion des messagers chimiques à l'origine de la transmission de l'information nociceptive (111).

**Le récepteur CB2** est un récepteur essentiellement périphérique, exprimé par les cellules du système immunitaire (macrophages, mastocytes,...), dans lesquelles on retrouve également des récepteurs CB1. À la périphérie immunitaire, c'est essentiellement le récepteur CB2 qui

semble jouer un rôle important : au cours de l'inflammation, des cannabinoïdes endogènes (principalement le palmitoyl-éthanolamide, PEA, agoniste préférentiel du récepteur CB2) sont libérés dans les tissus enflammés et réduisent l'hyperalgésie inflammatoire en diminuant l'extravasation plasmatique et la dégranulation des mastocytes, diminuant la libération des médiateurs de l'inflammation (sérotonine et histamine). Les activités «anti-inflammatoires» potentielles des cannabinoïdes, associées au fait que ces molécules inhibent aussi la motilité et la sécrétion intestinales, permettent de suggérer qu'ils puissent être envisagés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif comme la maladie de Crohn ou les colites ulcéraives (111).

Une nouvelle piste de recherche pharmacologique a été amorcée avec la mise au point d'un analogue synthétique de l'acide tétrahydrocannabinol, un des produits de transformation endogène du THC, **le CT3 (acide ajulémiq)**.



En effet, le CT3 présente une activité anti- inflammatoire par son action sur la voie de synthèse des prostaglandines. Les études précliniques réalisées avec le CT3 ont mis en évidence une efficacité antalgique dans différents modèles de douleur et d'inflammation. Une étude clinique réalisée par Karst *et al.* portant sur 13 hommes, 8 femmes présentant des douleurs chroniques neuropathiques depuis au moins 6 mois, a mis en évidence un puissant effet analgésique et anti-allodymique, significatif 3 heures après la prise, que l'on ne retrouve plus 8 heures après. Les effets secondaires décrits sont une sécheresse de la bouche et de la fatigue. Ils ont conclu à une significativité de l'activité antalgique du CT3 dans la diminution des douleurs neuropathiques (contre placebo) avec une absence d'effets secondaires majeurs (112).



De plus, **les deux familles de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes** sont co-distribuées dans de nombreuses aires communes intervenant dans la nociception, ce qui laisse suggérer que l'analgésie produite par les cannabinoïdes et les opioïdes est mise en jeu par des circuits nerveux identiques (113).

On constate également que les cannabinoïdes ainsi que les opioïdes ont une activité antalgique, par l'intermédiaire de leur liaison à une protéine réceptrice de la même famille (celle des RCPG activant des protéines G) ce qui a pour conséquence d'inhiber la libération des neurotransmetteurs des terminaisons centrales des fibres de la nociception dans la moelle épinière et des terminaisons axonales mises en jeu dans le système nerveux central. Une action synergique des molécules de ces deux familles a donc été recherchée : Le  $\Delta^9$ -THC est capable d'augmenter la libération d'enképhalines et *a contrario*, les antagonistes des récepteurs opioïdes peuvent bloquer l'analgésie induite par des agonistes cannabinoïdes. Ainsi les cannabinoïdes pourraient être donnés à des doses faibles dépourvues d'effets secondaires, qui potentialiseraient l'action des opioïdes donnés en association, permettant d'éviter l'escalade des opioïdes consécutive aux problèmes de tolérance quand ils se posent (113).

Un médecin spécialiste de la douleur de Thüringen (Allemagne) a rapporté le cas d'un homme âgé de 62 ans chez qui l'interaction d'opiacés et de THC a été très bénéfique. Le THC a permis de réduire les effets secondaires indésirables des opiacés. Le patient souffrait d'une neuropathie du nerf honteux interne (probablement suite à une intervention chirurgicale sur une tumeur du gros intestin) provoquant des douleurs insupportables au niveau des intestins ainsi que des sensations désagréables dans les cuisses. Suite à l'opération, le patient était suivi dans un centre antidouleur avec des traitements à base d'opiacés (morphine et Durogesic®) et divers autres médicaments (Saroten®, Katadolon®, Celebrex® et des infusions à base de procaine). Les opiacés lui déclenchaient de fortes nausées et il a fallu diminuer leur dosage ce qui, par conséquent, a de nouveau augmenté l'intensité des douleurs. Pour cette raison, le recours au Dronabinol a été très utile. En fin de traitement, le dosage correspondait à 30 mg de Dronabinol en deux prises quotidiennes. Après la disparition des nausées, l'administration de Durogesic® a pu être augmentée de nouveau. Quand le patient a quitté le centre, il ne souffrait plus que de douleurs légères et supportables (108).

## b) Symptômes associés aux VIH (114) (115)

Le traitement anti-VIH est basé sur une trithérapie où on associe un inhibiteur de protéase avec des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse et/ou des analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse.

Pour favoriser l'appétit ou diminuer les nausées liées aux traitements, certains séropositifs ont parfois recours au cannabis, soit en le fumant, soit en utilisant des comprimés de dronabinol (Marinol). En plus du traitement, la maladie entraîne aussi fréquemment une perte de poids. Selon une étude clinique, le dronabinol à un dosage de 2,5 mg trois fois par jour améliore l'appétit et l'humeur, soulage les nausées et stabilise le poids.

## c) Activité sur le système nerveux

### ○ **Maladie de parkinson** (108) (116)

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative chronique qui est à l'origine de la destruction de neurones dopaminergiques. Elle se traduit sur le plan clinique par une akinésie (lenteur des mouvements), une hypertonie ou raideur ainsi que des tremblements au repos.

Le cannabis n'a montré aucun effet antiparkinsonien, mais il diminuerait la dyskinésie induite par la lévodopa.

Lors d'une étude conduite en 1998 auprès de 7 patients souffrant de dyskinésie liée à la lévodopa, le traitement à base de Nabilone a également réduit significativement les dysfonctionnements dont souffraient les patients, sans pour autant aggraver l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson. Le nabilone diminue la recapture du GABA, un neurotransmetteur à potentiel d'action inhibiteur (117).

### ○ **Syndrome de Gilles de la Tourette**

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une maladie neuro-psychiatrique complexe qui apparaît généralement au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Il est caractérisé par des

tics, des sortes de contractions musculaires involontaires, surtout au niveau du visage, du cou et des épaules. Le syndrome est souvent accompagné de tics vocaux consistant involontairement en des sons voire des insultes (108).

Deux études cliniques allemandes encadrées par Müller-Vahl en 2002 et 2003 ont montré une amélioration des symptômes associés au syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) avec le cannabis (45).

Un essai par permutation randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo d'une durée de deux jours, comportant une seule dose par voie orale de dronabinol (5, 7,5 ou 10 mg) chez 12 patients adultes atteints de SGT a indiqué une amélioration liée à la concentration plasmatique du contrôle des tics moteurs et vocaux ainsi que du comportement obsessionnel-compulsif. Aucun effet secondaire grave a été décrit, bien que de légers effets indésirables passagers (céphalée, nausées, ataxie, fatigue et anxiété) ont été notés chez cinq patients (45).

Cette étude a été suivie d'un essai de suivi contrôlé avec placebo, à double insu et randomisé de six semaines par le même groupe de recherche. Les auteurs ont signalé une différence statistiquement significative dans la réduction des tics, comparativement au placebo chez certains patients (45). De plus, ces chercheurs ont démontré que le THC ne perturbait pas les performances neuropsychologiques. En effet, un dosage de 10 mg par jour de THC n'a pas mis en évidence d'effets nuisibles sur la performance neuropsychologique pendant ou après le traitement.

- **Epilepsie (12) (118)**

Les crises épileptiques récurrentes sont dues à une hyperexcitabilité neuronale. Les traitements médicamenteux agissent à différents niveaux : blocage des canaux synaptiques sodium, potassium ou calcium, inhibition de certains acides aminés excitateurs comme le glutamate et stimulation d'autres molécules ayant un effet inhibiteur comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Les cannabinoïdes possèdent des propriétés antiépileptiques chez l'homme et l'animal. Ils interagissent avec la transmission glutamatergique dans le SNC. On sait que le glutamate est un neuromédiateur excitateur du SNC qui agit sur le récepteur NMDA, or une stimulation excessive des récepteurs NMDA est responsable de désordres neuronaux tels que l'épilepsie.

Le composé cannabinoïde synthétique HU-211, agoniste de CB1, bloque les récepteurs NMDA, et s'oppose donc ainsi à la survenue des crises épileptiques induites par la stimulation excessive de NMDA.

Il existe aussi des cannabinoïdes comme le cannabidiol qui possède une action antiépileptique mais qui ne fait pas intervenir le récepteur CB1. La base moléculaire de l'action antiépileptique du CBD pourrait impliquer une réduction du calcium intracellulaire  $[Ca^{2+}]_i$ , par interaction avec l'échangeur mitochondrial  $Na^{+} / Ca^{2+}$ .

Une étude clinique sur le CBD (118) a présenté des résultats d'efficacité et de sécurité sur le traitement expérimental de GW Pharmaceutical, Epidiolex (cannabidiol). L'étude implique 261 personnes, principalement des enfants, qui ont une épilepsie sévère qui n'a pas répondu de manière adéquate à d'autres traitements. L'âge moyen des participants était de 11 ans.

Au cours des 12 semaines, les participants à l'étude ont reçu de l'Epidiolex en doses croissantes progressives. Dans tous les cas, Epidiolex a été ajouté à des régimes actuels de traitement contre l'épilepsie. En moyenne, les patients prenaient environ trois autres antiépileptiques. Les participants et leurs familles / aidants ont enregistré le nombre de crises avant de prendre du CBD et pendant les 12 semaines de traitement.

Après trois mois de traitement, la fréquence de toutes les crises a été réduite en moyenne de 45% pour tous les participants. Près de la moitié (47%) des participants à l'étude ont connu une réduction de 50% ou plus des crises et neuf pour cent des patients n'en avaient plus.

- **Sclérose en plaque (119) (120)**

La sclérose en plaque ou SEP est une affection chronique démyélinisante des centres nerveux. La paraplégie spasmodique, le tremblement lors d'un mouvement, le nystagmus, sont les

manifestations les plus constantes de cette maladie. Elle évolue par poussées successives et est souvent douloureuse.

Les symptômes de spasticité se traduisent par un affaiblissement musculaire, des troubles de l'activité motrice fine ainsi que par une augmentation du tonus, des douleurs et des contractions involontaires (spasmes) des muscles.

Selon une enquête menée en 1997 auprès de 112 patients américains et britanniques, atteints de SEP et qui ont consommé du cannabis de façon illégale pour se sentir mieux, les résultats ont confirmé une amélioration d'un grand nombre de symptômes, dont la spasticité, les tremblements, les douleurs, les troubles de la sensibilité et l'angoisse. Or, de nombreux patients atteints de SEP ou paraplégiques souffrent également de problèmes de contrôle de la vessie et du rectum qui aggravent leur état et qui restent difficiles à traiter avec les médicaments actuels. Grâce au témoignage de nombreux patients, cette enquête a également relaté une réduction de la gêne urinaire, de la rétention d'urine, de l'incontinence urinaire et fécale (121).

La plupart du temps, on constate une amélioration des symptômes de spasticité et de la coordination musculaire avec un dosage en dessous du seuil de l'effet psychotrope. De plus, le cannabis, contrairement à tous les autres médicaments antispasmodiques, ont un effet anti-ataxique, ce qui signifie qu'il peut améliorer les troubles de la coordination motrice des mouvements.

#### ○ **Maladie d'alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence des neurones qui touchent la transmission cholinergique. A l'heure actuelle, aucun traitement ne guérit cette maladie ; il ne fait que retarder son évolution.

Quelques récentes études ont démontré que le THC inhibe de façon efficace l'acétylcholinestérase (l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine), ce qui permet d'augmenter la concentration d'acétylcholine (122).

Chez les patients atteints de la maladie d'alzheimer, on constate que le niveau de protéines  $\beta$ -amyloïdes est anormalement élevé et s'accumule dans le cerveau pour former des plaques qui sont toxiques pour les tissus neuronaux. Dans le modèle animal, le THC s'est avéré être un inhibiteur de la formation des plaques amyloïdes (122).

Cette efficacité, remarquable dans des modèles animaux (souris transgéniques), suggère que le THC pourrait être utilisé pour ralentir la progression et même faire disparaître des plaques amyloïdes et, par conséquent, avoir un effet favorable sur l'évolution de la maladie.

De plus, des recherches ont notamment montré que, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, le récepteur CB2 possède la capacité de réguler la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, mais joue aussi un rôle dans la diminution des plaques amyloïdes. En effet, il a été montré que l'agoniste sélectif des récepteurs CB2, le JWH015, induit une suppression des plaques amyloïdes par des cellules THP-1 (dérivés des macrophages) dans des tissus de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (105).

On a découvert également que le cannabidiol exerce une combinaison d'effets neuroprotecteur, anti-oxydant et anti-apoptotique contre les lésions neuronales induites par le peptide  $\beta$ -amyloïde (Ab) (123).

#### ○ **Schizophrénie**

Un débat existe concernant l'usage du cannabis pour la schizophrénie. Comme nous l'avons vu précédemment, des études mentionnent que le fait de fumer du cannabis à l'adolescence augmente le risque de présenter un jour des désordres psychiatriques comme la schizophrénie.

Cependant, pour les personnes souffrant de schizophrénie, le cannabidiol (CBD) serait efficace dans le traitement de la schizophrénie en tant qu'antipsychotique (124).

Lors d'un essai clinique avec quarante-deux malades atteints de schizophrénie aiguë, le cannabidiol a montré un pouvoir thérapeutique tout à fait comparable à 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). Le cannabidiol pourrait agir comme inhibiteur de la recapture de l'anandamide, ou en diminuant la dégradation intra cellulaire de l'anandamide par inhibition de l'enzyme FAAH (124).

## d) Glaucome

Le glaucome est une maladie de l'œil qui se manifeste par une augmentation de la pression intra-oculaire.

D'après une étude de Pinar-Sueiro S. et al. (2011), il a été démontré qu'il y'avait une forte concentration en récepteurs CB1 dans les structures appropriées de l'œil. Ainsi, les agonistes cannabinoïdes comme l'anandamide ou AEA en stimulant ces récepteurs CB1 produiraient des facteurs endothéliaux induisant la relaxation vasculaire (125).

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. 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 (51).

La marijuana a induit une réduction significative de la pression oculaire mais a mis en évidence des altérations sensorielles, une tachycardie, des palpitations. L'administration topique de cannabinoïdes devrait éliminer les effets indésirables systématiques, mais il persiste toujours des problèmes de formulation galénique dus au caractère très lipophile de ces substances (126).

## e) Asthme

Les cannabinoïdes sont connus depuis longtemps pour leurs propriétés bronchodilatatrices, caractérisées par une diminution de la résistance des voies aériennes. Le mécanisme d'action est encore inconnu, mais il n'intervient certainement pas directement sur les récepteurs adrénergiques. La possibilité de l'intervention de récepteurs CB<sub>1a</sub> (une variante de CB<sub>1</sub> au niveau des poumons) dans le mécanisme de bronchodilatation reste à explorer (42).

Alors que fumer du cannabis semble diminuer les bronchospasmes, augmenter la bronchodilatation et améliorer de façon modeste les fonctions respiratoires chez certains asthmatiques à court terme, la fumée de cannabis contient des gaz et des particules nocifs qui irritent et endommagent l'appareil respiratoire. Ainsi, elle ne constitue pas une thérapie viable à long terme contre l'asthme (45).

Néanmoins, d'autres véhicules du  $\Delta^9$ -THC, par aérosol ou par administration orale ont aussi été étudiés. Des doses de 100 et 200  $\mu\text{g}$  de  $\Delta^9$ -THC en aérosol ont augmenté de façon significative les fonctions ventilatoires chez les asthmatiques et étaient généralement bien tolérés (45).

## f) Maladies inflammatoires

Des recherches ont démontré que **le THC** exerce une influence sur la concentration des cytokines. Ces médiateurs ont un rôle de messagers du système immunitaire dans le cas de certaines réactions allergiques et inflammatoires. Ainsi, le THC réduit la quantité de TNF-alpha et de l'interféron-gamma (des cytokines pro-inflammatoires) en bloquant la sécrétion anormalement importante de la part des lymphocytes-T. Un taux trop important de ces cytokines est observé lors d'arthrites rhumatoïdes et d'inflammations intestinales chroniques comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Le nombre de récepteurs cannabinoïdes augmente davantage dans un intestin enflammé que dans un intestin sain, afin de présenter plus de sites de liaison aux cannabinoïdes (51).

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le THC-COOH, l'un des principaux métabolites du THC, possède des propriétés anti-inflammatoires. Il bloque une enzyme appelée cyclooxygénase, mais uniquement celles qui provoquent l'inflammation. C'est la raison pour laquelle le THC-COOH n'entraîne pas les effets secondaires connus de l'aspirine, à savoir des lésions intestinales. Des essais cliniques avec un produit de synthèse dérivé du THC-COOH (le **CT-3** ou **acide ajulémique**) ont montré que cette substance réduit les inflammations et les douleurs chez des patients atteints d'arthrite (127).



**Le cannabidiol (CBD)**, le composant majeur non psychoactif du cannabis peut diminuer la progression de la polyarthrite rhumatoïde. Cette action serait due à une réduction de la prolifération des lymphocytes T CD4+ ainsi qu'à la baisse de production d'interféron gamma. Il y aurait aussi une inhibition de la production de TNF depuis les cellules synoviales. Le traitement par des cannabinoïdes pourrait soulager la douleur articulaire et éviter la progression de la maladie (12).

Des études *in vivo* et *in vitro* dans les cellules humaines provenant d'un adénocarcinome colorectal, soulignent le rôle bénéfique des **agonistes des R.CB2** dans l'inflammation intestinale. En effet, l'agoniste sélectif du R.CB2 (JWH-015) inhibe la production d'IL-8, une cytokine pro-inflammatoire alors que cet effet n'est pas observé avec des agonistes sélectifs de R.CB1, et de même il est bloqué par des antagonistes de R.CB2 (102). Le R.CB2 peut également être surexprimé dans les neurones et les cellules gliales lors d'une inflammation induite par les maladies neurodégénératives chroniques. Ainsi, en activant ces récepteurs, on constate une diminution de la production d'agents neurotoxiques immunomodulateurs, c'est à dire les cytokines pro-inflammatoires (NO : oxyde nitrique, TNF alpha, IL-1 et IL-6). L'activation des R.CB2 peut aussi activer les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10), ce qui permet de rétablir la balance entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires (105).

### g) Maladies cardio-vasculaires (51) (128)

L'athérosclérose se définit par une plaque essentiellement composée de lipides qui se dépose sur la paroi des artères. La rupture d'une plaque d'athérome peut conduire en fonction de sa localisation à un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou à une artérite oblitérante des membres inférieurs.

Par ailleurs, la mise en évidence des propriétés immunomodulatrices des cannabinoïdes a récemment incité les scientifiques à tester le potentiel anti-athérosclérotique du THC dans un modèle murin. Cet effet est associé à une diminution de la prolifération cellulaire et de la sécrétion d'IFN $\alpha$  par les cellules lymphoïdes, ainsi qu'à une diminution de l'infiltrat de macrophages dans les lésions athérosclérotiques. Il a été par ailleurs détecté la présence du

récepteur CB2 au niveau des lésions athérosclérotiques chez l'homme et la souris. A noter que ces effets étaient bloqués en présence d'un antagoniste spécifique du récepteur CB2 (SR114528) ce qui confirme que c'est bien le récepteur CB2 qui est impliqué dans ces effets.

À cette action favorable au plan thérapeutique s'opposent néanmoins les effets indésirables bien connus de la consommation de marijuana. Ainsi, le développement d'agonistes ciblant sélectivement le récepteur CB2 revêt un intérêt tout particulier.

## h) Antidépresseurs

Des études menées aux États-Unis sur l'utilisation du **Dronabinol**, chez des patients atteints du sida ou de cancers, ont révélé que de nombreux sujets ont ressenti non seulement une réduction de leurs souffrances physiques, mais également une amélioration de leur état dépressif provoqué par ces maladies graves. Lors d'une enquête commune (britannique et américaine) conduite en 1997 auprès de patients souffrant de sclérose en plaques, environ 90 % des personnes interrogées ont signalé que le cannabis leur était bénéfique pour soulager non seulement les divers troubles physiques, mais également leur état dépressif (51).

De plus, il peut être intéressant de noter ici que le rimonabant, un antagoniste du récepteur CB<sub>1</sub> commercialisé au départ en tant que médicament anti-obésité, a été retiré du marché parce que son utilisation était associée à une incidence importante d'anxiété, de trouble dépressif et de suicide, ce qui souligne le rôle du récepteur CB<sub>1</sub> dans la régulation de l'humeur (45).

Des études portant sur le principal représentant des endocannabinoïdes, l'anandamide, ont montré que ce composé reproduit certains effets pharmacologiques du  $\Delta^9$ -THC, notamment sa capacité à réguler l'humeur, en activant des mécanismes impliqués dans le contrôle des émotions. **L'anandamide** possède toutefois l'avantage de ne pas générer les effets psychotropes du  $\Delta^9$ -THC et représente une cible thérapeutique originale pour l'élaboration de nouveaux composés antidépresseurs. En effet, des travaux récents portant sur un inhibiteur de la FAAH, l'URB597, ont mis en évidence le potentiel antidépresseur de ce composé dans de

nombreux modèles animaux. Ainsi, en bloquant l'hydrolyse intracellulaire de l'anandamide dans le système nerveux central, l'URB597 permet l'activation des neurones sérotoninergiques, mais également celle des neurones noradrénergiques, et produit des effets antidépresseurs significatifs, au moins équivalents à ceux induits par les antidépresseurs d'usage courant. Les inhibiteurs de FAAH pourraient donc constituer une nouvelle classe d'antidépresseurs dotée d'une marge d'efficacité plus large et qui n'entraînerait pas le phénomène de dépendance (42).

Une autre alternative au traitement de la dépression sans risquer d'effets psychotropes est l'utilisation de phytocannabinoïdes comme **le cannabidiol** (12).

# Conclusion

A travers cette thèse, nous avons vu que les endocannabinoïdes interagissent avec de nombreux neurotransmetteurs et régulent l'expression de plusieurs gènes. L'implication du système endocannabinoïde dans de grandes fonctions de l'organisme a ouvert la voie à leur application thérapeutique. Le champ des applications médicales est très varié et de nombreuses études mettent en évidence le côté bénéfique de l'utilisation de cannabis dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies ou aux patients atteints du VIH, dans le traitement de la douleur, des pathologies neurologiques, de l'anorexie, du glaucome, de l'asthme allergique, des syndromes inflammatoires, des pathologies cardiovasculaires et en cancérologie.

En effet, le cannabis est reconnu pour soulager les symptômes associés au cancer, ainsi que ceux provoqués par la chimiothérapie. De plus, le cannabis a fait la preuve d'un effet anti-tumoral en laboratoire. Des études sur des cellules de souris et de rats ont ainsi montré que les cannabinoïdes pouvaient inhiber la croissance des tumeurs en provoquant la mort des cellules cancéreuses, en bloquant leur division ou encore en empêchant l'angiogenèse tout en protégeant les cellules saines.

Cependant, au stade actuel, il n'existe qu'une seule étude clinique (cancer du gliome) concernant l'impact des cannabinoïdes sur les malades du cancer. Cette étude présente aussi des limitations manifestes. Aujourd'hui, on ne peut donc pas tirer des conclusions statistiques pertinentes. Les chercheurs en ont conclu qu'il fallait des études cliniques plus importantes, portant aussi sur d'autres cannabinoïdes que le THC.

Depuis quelques années, des médicaments à base de THC naturel ou synthétique apparaissent sur le marché de ces pays, tels que le Sativex, le Bedrocan ou encore le Marinol, le Cesamet.

En France, l'agence nationale du médicament a accordé en janvier 2014 une autorisation de mise sur le marché du Sativex. Ce médicament uniquement autorisé pour soulager la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques suivra la législation des stupéfiants dans les pharmacies. C'est la première fois qu'un dérivé du cannabis obtient une AMM en France, et les autorités assurent qu'il ne s'agit pas d'une légalisation du cannabis médical.

Concernant le Marinol et le Cesamet, ces deux médicaments ne sont disponibles en France que sur ATU. La procédure est toutefois complexe : il faut obtenir une ATU de l'Agence nationale du médicament (ANSM), nominative, sur demande d'un médecin hospitalier, et une fois que tous les traitements autorisés ont été essayés. Depuis 2001, l'agence a reçu cent cinquante demandes et a accordé une centaine d'ATU seulement.

Actuellement, des recherches sont en cours pour tester l'intérêt thérapeutique, non seulement du cannabis naturel et de certains cannabinoïdes, mais également de nombreuses autres substances qui exercent une influence soit sur les récepteurs cannabinoïdes, soit sur le taux d'endocannabinoïdes de l'organisme. Il est admis que les effets centraux indésirables (effets psychiatriques, cognitifs et dépendance) du cannabis résulteraient de l'activation du récepteur CB1 ; par conséquent, le développement d'agonistes sélectifs des récepteurs CB2 semble fondamental. De nombreuses études soutiennent ainsi le rôle important de CB<sub>2</sub>R et font de ce récepteur une cible attractive pour les nouvelles approches thérapeutiques anti-inflammatoires dans le traitement des MICI, des maladies neurodégénératives, mais également l'athérosclérose, l'arthrite rhumatoïde.

De plus, le cannabidiol, un phytocannabinoïde non psychotrope, présente des propriétés pharmacologiques intéressantes qui en font un médicament potentiel. L'acide ajulémique (AJA ou CT-3) est un nouveau cannabinoïde de synthèse qui ne présente pas d'effet psychotrope tout en offrant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques. De plus, les enzymes ou les transporteurs impliqués dans la biosynthèse des endocannabinoïdes ainsi que dans leur dégradation constitue d'autres cibles attrayantes pour le développement de nouveaux médicaments de synthèse visant à reproduire certains effets du cannabis et/ou à interagir avec le système « endocannabinoïde ».

L'usage médical du cannabis devrait pouvoir être clairement identifié et séparé de l'usage récréatif ou addictif. La recherche scientifique sur le cannabis, les phytocannabinoïdes et les endocannabinoïdes devrait encore être davantage encouragée.

NOM et Prénom : ..... Bruneau Diane .....

TITRE DE LA THESE

..... Le Cannabis sativa: une plante  
..... psychotrope ayant des intérêts théra-  
..... peutiques .....

- 4 FEV. 2016

Rennes, le 21/01/16

Le Président de thèse :

Pr. L. Vernhet

Le Directeur de thèse :

Pr. S. TOMMASI

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

P/le Président et par délégation  
Le Vice-Président

G. CATHELINÉAU

# Références bibliographiques

1. Pol D. Dictionnaire encyclopédique des drogues. Paris: Ellipses; 2002, pp 256.
2. Moreau JJ. Du hachisch et de l'aliénation mentale: études psychologiques. Librairie de Fortin, Masson et C; 1845, pp 458.
3. Tabary M. Consommation de cannabis en Nouvelle Calédonie : état des lieux en 2008: études réalisées au Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie. Thèse d'exercice de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg 2009, pp 175.
4. Richard D, Senon J-L. Le cannabis. Paris: Presses universitaires de France; 2010, pp128.
5. Bruneton Jean. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, Editions Lavoisier ; 2009, pp1268.
6. Botanique et Cannabis [Internet]. UFCM. [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/botanique-et-cannabis/>
7. Filatriau S. Cigarette électronique, cannabis et THC : usage thérapeutique et récréatif [Internet]. [cité 12 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.absolut-vapor.com/addiction-tabac/cigarette-electronique-cannabis-et-thc-usage-herapeutique-et-recreatif/>
8. JMT. LBSJS81B-Le cannabis, vouloir le dépénaliser ou le légaliser, est-ce un crime ? [Internet]. <http://aid97400.lautre.net>. 2012 [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: <http://aid97400.lautre.net/spip.php?article1250>
9. Didier M. Lambert. Les vertus thérapeutiques du cannabis à travers les millénaires. Journal de Pharmacie de Belgique. 2002; 57 : 22.

10. Hostettmann K. Les plantes qui deviennent des drogues. Lausanne: Favre; 2002, pp135.
11. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur. Ed. Tec & Doc, Paris ; 2010, pp 1335.
12. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Les Phyto-cannabinoïdes Non-psychotres: Les nouvelles Opportunités d'une plante. [cité 16 oct 2016]; Disponible sur: [http://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2014/03/Phytocannabinoides\\_non\\_psychoactifs-libre.pdf](http://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2014/03/Phytocannabinoides_non_psychoactifs-libre.pdf)
13. montanabiotech. Cannabinoid Facts: THC, CBD, CBN, CBC, THCV, CBG and Other Unique Phyto Cannabinoids [Internet]. Montana BioTech. 2013 [cité 9 Dec 2015]. Disponible sur: <http://montanabiotech.com/2013/03/25/cannabinoid-facts-thc-cbd-cbn-cbc-thcv-cbg-and-other-unique-phyto-cannabinoids/>
14. Cauchon veut décriminaliser la marijuana d'ici 2003 [Internet]. Le Devoir. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ledevoir.com/non-classe/8665/cauchon-veut-decriminaliser-la-marijuana-d-ici-2003>
15. Arrêté à la gare de Rouen avec 1,2 kg de résine de cannabis dans son sac à dos [Internet]. infoNormandie. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.infonormandie.com/Arrete-a-la-gare-de-Rouen-avec-12-kg-de-resine-de-cannabis-dans-son-sac-a-dos\\_a2481.html](http://www.infonormandie.com/Arrete-a-la-gare-de-Rouen-avec-12-kg-de-resine-de-cannabis-dans-son-sac-a-dos_a2481.html)
16. Richard D. Le cannabis et sa consommation. [Paris]: A. Colin; 2009, pp128.
17. Greenweez.com - Magasin bio en ligne | Produits écologiques et Produits bio moins cher [Internet]. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.greenweez.com/#ectrans=1>



18. Richard D, Mechoulam R, Guzman M, Lucas Ph, Michka, Conrad C. Cannabis médical: du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Paris: Mama éditions; 2015, pp 335.
19. Seutin V, Scuvée-Moreau J, Quertemont E. Regards croisés sur le cannabis. Editions Mardaga; 2010, pp 289.
20. Flowers T. Marijuana Herbal Cookbook. Ed Rosenthal; 1995, pp 100.
21. Vaporisateur de Cannabis - Tests & Conseils [Internet]. Vaporisateur de Cannabis. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <https://www.vaporisateur-cannabis.fr/>
22. Senon J-L, Valleur M, Richard D. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse; 2009, pp 751.
23. Beck F, Legleye S, Spilka S. L'usage de cannabis chez les adolescents et les jeunes adultes : comparaison des consommations européennes. Santé Publique. 22 janv 2008; 19(6):481-8.
24. Produits et addictions - OFDT [Internet]. [cité 12 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/>
25. Dupuy G, Vorspan F, Lépine J-P. Épidémiologie des usages de substances addictives : résultats d'études réalisées en France et perspectives internationales. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. sept 2009;167(7):498-503.
26. Ducongé E, Chabrol H. Relations entre les expériences dissociatives et la consommation de cannabis chez l'adolescent et le jeune adulte. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. avr 2005;53(3):128-3.
27. Beck F, Legleye S, Spilka S. Consommation et surconsommation de cannabis : apports et limites de l'épidémiologie. Psychotropes. 1 avr 2007;Vol. 13(1):9-31.

28. Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Jul; 52(1):31-41.
29. Goullé J-P, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises.* août 2008;66(4):232-44.
30. Garrett ER. Pharmacokinetics and disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Adv Biosci.* déc 1977;22-23:105-21.
31. Lee D, Vandrey R, Milman G, Bergamaschi M, Mendu DR, Murray JA, et al. Oral fluid/plasma cannabinoid ratios following controlled oral THC and smoked cannabis administration. *Anal Bioanal Chem.* 6 juill 2013; 405(23):7269-79.
32. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry.* 1 févr 2001;178(2):101-6.
33. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques [Internet]. [cité 9 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/passerelle.univ-rennes1.fr/science/article/pii/S2352007814001280>
34. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé? Paris: INSERM; 2001, pp 428.
35. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346(6284):561-4.
36. Moldrich G, Wenger T. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides.* nov 2000;21(11):1735-42.

37. Bouaboula M, Casellas P. Récepteurs cannabinoïdes. *Doul et analg.* déc 2001;14(4):207-11.
38. What Is -- and What Causes -- the Marijuana «High»? - Medical Marijuana - ProCon.org [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://medicalmarijuana.procon.org/view.answers.php?questionID=642>
39. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. 1993 [cité 8 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.nature.com/nature/journal/v365/n6441/abs/365061a0.html>
40. The mechanism of action of cannabis [Internet]. [cité 12 nov 2015]. Disponible sur: [https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/substance\\_abuse/moa\\_cannab](https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/substance_abuse/moa_cannab)
41. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences.* 1 déc 1998;21(12):521-8.
42. Lauwagie S, Stern E, Millet R, Depreux P. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes. *La Lettre du pharmacologue.* 2006;20(3):68-78.
43. Guzmán M, Galve-Roperh I, Sánchez C. Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1 janv 2001;22(1):19-22.
44. Tóth A, Boczán J, Kedei N, Lizanecz E, Bagi Z, Papp Z, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Molecular Brain Research.* 27 avr 2005;135(1–2):162-8.
45. Gouvernement du Canada SC. Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes [Santé Canada, 2013] [Internet]. 2013 [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-fra.php>

46. Guindon J, Hohmann AG. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. déc 2009;8(6):403-21.
47. Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur*. PUM; 2005, pp 608.
48. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9
49. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Tonegawa T, Nakane S, Yamashita A, et al. Enzymatic Synthesis of Anandamide, an Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand, through N-Acylphosphatidylethanolamine Pathway in Testis: Involvement of Ca<sup>2+</sup>-Dependent Transacylase and Phosphodiesterase Activities. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 5 janv 1996;218(1):113-7.
50. Mechoulam R, Fride E, Ben-Shabat S, Meiri U, Horowitz M. Carbachol, an acetylcholine receptor agonist, enhances production in rat aorta of 2-arachidonoyl glycerol, a hypotensive endocannabinoid. *European Journal of Pharmacology*. 27 nov 1998;362(1):R1-3.
51. Grotenhermen F. *Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC*. Editions Indica; 2009, pp 217.
52. Maejima T, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuroscience Research*. 1 juill 2001;40(3):205-10.
53. Scheen A, Seutin V, Gaal V, F L. Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. *Revue Médicale de Liège [Internet]*. 2008 [cité 8 janv 2016];63(5-6). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/4213>
54. Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur: quelle place en thérapeutique? *Douleur*. 2008;162(24):1505-13.

55. Pacher P, Batkai S, Kunos G, "The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy", *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462.
56. Dion D. Science des cannabinoïdes 101 : le cannabidiol [Internet]. Sensi Seeds French Blog. [cité 4 janv 2016]. Disponible sur: <http://sensiseeds.com/fr/blog/science-des-cannabinoïdes-101-le-cannabidiol/>
57. Nouveaux produits de synthèse - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 12 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese>
58. Scheen AJ, Van Gaal LF, « Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2 », *Rev Med Liège* 2007; 62: 81-85.
59. Donzé N, Augsburger M. Cannabis, haschich & Cie: un enjeu pour l'individu, la famille et la société. Editions Saint-Augustin; 2008, pp148.
60. Saghafi N, Lam DK, Schmidt BL. Cannabinoids attenuate cancer pain and proliferation in a mouse model. *Neuroscience letters*. 2011;488(3):247-51.
61. Oesch S, Walter D, Wachtel M, Pretre K, Salazar M, Guzmán M, et al. Cannabinoid receptor 1 is a potential drug target for treatment of translocation-positive rhabdomyosarcoma. *Molecular cancer therapeutics*. 2009;8(7):1838-45.
62. Karila L, Reynaud M. [Cognitive disorders and chronic use of cannabis]. *Ann Med Interne (Paris)*. juin 2003;154 Spec No 1:S58-64.
63. Bech P, Rafaelsen L, Rafaelsen OJ. Cannabis and alcohol: Effects on estimation of time and distance. *Psychopharmacologia*. déc 1973;32(4):373-81.

64. Kurzthaler I, Hummer M, Miller C, Sperner-Unterweger B, Günther V, Wechdorn H, et al. Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(6):395-9.
65. Costentin J. Le cannabis — données neurobiologiques récentes éclairant les perturbations de la conduite des véhicules. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2006;64(3):148-59.
66. Laumon B. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 10 déc 2005;331(7529):1371-0.
67. Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. févr 2004;70(2):189-97.
68. Richard D, Senon J-L. Activité pharmacologique du cannabis. *Que sais-je?* 1 oct 2010;5e éd.:45-101.
69. Smit F, Bolier L., Cuijpers P. Cannabis use as a probable causative factor in the later development of schizophrenia. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147: 2178-83.
70. Dervaux A., Laqueille X., Bourdel M.C., Leborgne M.H., Olie J.P., Loo H., Krebs M.O. Cannabis and schizophrenia : demographic and clinical correlates. *Encéphale* 2003; 29 : 11-7.
71. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-*O*-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. *Biological Psychiatry*. 15 juill 2006;60(2):141-51.
72. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-*O*-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.

73. Van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C, Kahn RS, Linszen DH, van Os J, et al. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2529-37.
74. Nordmann R, Académie nationale de médecine, France, Académie (Paris), éditeurs. *Désamorcer le cannabis dès l'école*. Cachan: Éd. médicales internationales; 2006, pp 114.
75. Affiches [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.infordrogues.be/index.php/publications/affiches>
76. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. *La Presse Médicale*. déc 2012;41(12, Part 1):1259-70.
77. Costentin J. Dopamine, amine du plaisir. *In L'anhédonie*. Ed. M.-L. Bourgeois. Masson ed., 1999, 97-116.
78. Tsou K, Patrick SL, Walker JM. Physical withdrawal in rats tolerant to  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*. 1995;280(3):R13-5.
79. Kouznetsova M, Kelley B, Shen M, Thayer SA. Desensitization of cannabinoid-mediated presynaptic inhibition of neurotransmission between rat hippocampal neurons in culture. *Molecular pharmacology*. 2002;61(3):477-85.
80. Rubino T, Viganò D, Massi P, Parolaro D. Changes in the Cannabinoid Receptor Binding, G Protein Coupling, and Cyclic AMP Cascade in the CNS of Rats Tolerant to and Dependent on the Synthetic Cannabinoid Compound CP55,940. *Journal of Neurochemistry*. 1 nov 2000;75(5):2080-6.
81. Oviedo A, Glowa J, Herkenham M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research*. 9 juill 1993;616(1-2):293-302.

82. Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;282(1):221-39.
83. Georgotas A, Zeidenberg P. Observations on the effects of four weeks of heavy marijuana smoking on group interaction and individual behavior. *Comprehensive Psychiatry*. 1979;20(5):427-32.
84. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 1999;141(4):395-404.
85. Prescrire, R., Cannabis et grossesse: syndromes de sevrage à la naissance et doutes sur des effets à long terme. *La revue Prescrire*, 2011. 31(333): p. 509-513.
86. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Conséquences potentielles de la consommation de tabac, de cannabis et de cocaïne par la femme enceinte sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant: revue de littérature. *L'Encéphale* [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700614002024>
87. Peter A, Fried PhD. The Consequences of Marijuana Use During Pregnancy: A Review of the Human Literature. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 1 juin 2002;2(3-4):85-104.
88. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and teratology*. 2001;23(1):1-11.
89. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicology and teratology*. 2000;22(3):325-36.
90. Davitian C, Uzan M, Tigaizin A, Ducarme G, Dauphin H, Poncelet C. Consommation maternelle de cannabis et retard de croissance intra-utérin. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2006;34(7):632-7.



91. Bedrocan medicinale cannabis | home [Internet]. [cité 3 dec 2015]. Disponible sur: <http://www.bedrocan.nl/>
92. Hazekamp A. Une évaluation de la qualité du cannabis à usage thérapeutique aux Pays-Bas. [cité 9 dec 2016]; Disponible sur: [https://www.cannabis-med.org/data/pdf/fr\\_2006\\_01\\_1.pdf](https://www.cannabis-med.org/data/pdf/fr_2006_01_1.pdf)
93. Haute Autorité de Santé - SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. [cité 9 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique)
94. Wright S, Duncombe P, Altman DG. Assessment of blinding to treatment allocation in studies of a cannabis-based medicine (Sativex®) in people with multiple sclerosis: a new approach. *Trials*. 2012;13(1):189.
95. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*. 2014;5(15):5852.
96. Brown I, Cascio MG, Rotondo D, Pertwee RG, Heys SD, Wahle KWJ. Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Progress in Lipid Research*. janv 2013;52(1):80-109.
97. Pisanti S, Bifulco M. Endocannabinoid system modulation in cancer biology and therapy. *Pharmacological Research*. août 2009;60(2):107-16.
98. Châtel A. Voies de signalisation des MAP kinases et apoptose chez l'éponge *Suberites domuncula* et la moule *Mytilus galloprovincialis* [Internet] [phdthesis]. Université de Bretagne occidentale - Brest; 2009 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01068372/document>

99. Ligresti A, Bisogno T, Matias I, De Petrocellis L, Cascio MG, Cosenza V, et al. Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology*. sept 2003;125(3):677-87.
100. Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? [Internet]. [cité 7 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/passerelle.univ-rennes1.fr/science/article/pii/S0028390804001182>
101. Cannabinoïdes: substances potentiellement antitumorales? [cité 9 dec 2015]; Disponible sur: [http://www.cannabis-med.org/french/journal/fr\\_2006\\_02\\_1.pdf](http://www.cannabis-med.org/french/journal/fr_2006_02_1.pdf)
102. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 27 juin 2006;95(2):197-203.
103. Velasco G, Galve-Roperh I, Sánchez C, Blázquez C, Haro A, Guzmán M. Cannabinoids and ceramide: Two lipids acting hand-by-hand. *Life Sciences*. 19 août 2005;77(14):1723-31.
104. Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C. Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy? *Cancer Treatment Reviews*. nov 2012;38(7):911-8.
105. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *médecine/sciences*. 2013;29(5):6.
106. Caffarel MM, Sarrió D, Palacios J, Guzmán M, Sánchez C.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol Inhibits Cell Cycle Progression in Human Breast Cancer Cells through Cdc2 Regulation. *Cancer Res*. 1 juill 2006;66(13):6615-21.
107. Vignot S, Besse B, Rouge T de la M, Massard C, Spano J-P, Karila L. Cannabis et cancer. *Bulletin du Cancer*. 31 janv 2006;93(2):163-70.

108. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*. 21 avr 2006;105(1-2):1-25. 7.
109. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 3 févr 1975;15(2-3):139-43.
110. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. févr 2010;39(2):167-79.
111. Calvino B. Cannabinoïdes et douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. sept 2007;8(4):218-26.
112. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid ct-3 on chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1 oct 2003;290(13):1757-62.
113. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1 juill 1999;20(7):287-94.
114. de Jong BC, Prentiss D, McFarland W, Machekano R, Israelski DM. Marijuana use and its association with adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons with moderate to severe nausea. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;38(1):43-6.
115. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-14.

116. Cannabis, Maladie de Parkinson [Internet]. UFCM. [cité 15 dec 2015]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/maladie/cannabis-maladie-de-parkinson/>
117. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. *Neurology*. 11 déc 2001;57(11):2108-11.
118. Le CBD pourrait diminuer par deux le nombre de crises chez plus de la moitié des enfants épileptiques [Internet]. Cannabis Thérapeutique. [cité 29 déc 2015]. Disponible sur: <http://cannabistherapeutique.com/le-cbd-pourrait-diminuer-par-deux-le-nombre-de-crisis-chez-plus-de-la-moitie-des-enfants-epileptiques/>
119. Cannabis, Spasticité, sclérose en plaques et paraplégie [Internet]. UFCM. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/maladie/cannabis-spasticite-sclerose-en-plaques-et-paraplegie/>
120. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*. août 2002;95(2):165-74.
121. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European neurology*. 1997;38(1):44-8.
122. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. *Molecular Pharmaceutics*. 1 déc 2006;3(6):773-7.
123. Les 5 principaux avantages du cannabis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Sensi Seeds French Blog. [cité 3 janv 2016]. Disponible sur: <http://sensiseeds.com/fr/blog/les-5-principaux-avantages-du-cannabis-pour-le-traitement-de-la-maladie-dalzheimer/>

124. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Bel EAD, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Phil Trans R Soc B*. 5 déc 2012;367(1607):3364-78.
125. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Cannabinoid applications in glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2011;86(1):16-23.
126. 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.
127. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1757-62.
128. Steffens S, Mach Steffens S, Mach F. Vers un usage thérapeutique de ligands sélectifs du récepteur cannabinoïde 2 dans l'athérosclérose. *M/S: médecine sciences*. 2006;22(1):7-9.

**BRUNEAU Diane – Le *Cannabis sativa* : une plante psychotrope ayant des intérêts thérapeutiques.**

131 f., 19 ill., 0 graph., 3 tabl. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2016 ; N° .

## Résumé français :

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde principalement chez les adolescents. La toxicité du cannabis va dépendre de l'importance, de la fréquence et de la régularité de sa consommation. Elle dépend évidemment de la dose des principes actifs qui pénètrent dans l'organisme. Il s'agit principalement du tétrahydrocannabinol (THC), qui va se fixer sur les récepteurs CB1 dans le cerveau, et provoquer des effets psychotropes. Mais les dérivés cannabinoïdes possèdent également des propriétés thérapeutiques dans de nombreuses indications comme le traitement des pertes d'appétit et des nausées, de la douleur, l'épilepsie ... Des cannabinoïdes sont ainsi étudiés pour leurs intérêts médicaux comme le cannabidiol, ou encore les agonistes sélectifs du récepteur CB2, qui sont dépourvus d'activité psychotrope. Des études prometteuses ont également démontré un intérêt pour leurs actions anti-tumorales notamment dans le domaine du traitement du gliome et du cancer du sein hormono-sensible tout en agissant de façon sélective, en respectant les cellules saines.

## Résumé anglais :

Cannabis is the most consumed drug in the world, and teenagers are the principal users. The toxicity of cannabis depends on the quantity, frequency and duration of its consumption. It depends on the dose of the active substance which is absorbed by the body. The psychotropic effect is mainly driven by the tetrahydrocannabinol (THC), which binds to the CB1 receptor in the brain. But THC and the other cannabinoids also possess therapeutic properties in many pathologies such as pain, epilepsy, nausea,... Other cannabinoids are thus studied for medical research such as the cannabidiol, or the selective agonists of the CB2 receptors, which are deprived of the psychotropic activity. Promising cancer research has shown an interest for their anti-tumoral effects for the treatment of glioma and hormone-sensitive breast cancers by acting with selectivity and limiting damage to the healthy cells.

Rubrique de classement : MEDICAL

Mots-clés : *Cannabis sativa*, effet psychotrope, système endocannabinoïde, THC, cannabidiol, cannabis médicalMots-clés anglais MeSH : *Cannabis sativa*, psychotropic effect, endocannabinoid system, THC, cannabidiol, medical cannabis

## JURY :

Président : Monsieur le Professeur Laurent VERNHET

Assesseurs : Madame le Professeur Sophie TOMASI (Directeur de Thèse)

Madame le Docteur Gwenola BRILLEAUD (Membre du Jury)