



HAL
open science

Cannabis sativa : Quel avenir en thérapeutique ?

Amélie Arrestier

► **To cite this version:**

Amélie Arrestier. Cannabis sativa : Quel avenir en thérapeutique ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02329168

HAL Id: dumas-02329168

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02329168v1>

Submitted on 23 Oct 2019

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 03 Avril 2019
par
Amélie ARRESTIER

Cannabis sativa : Quel avenir en thérapeutique ?

Directeur de thèse : **M. David Balayssac** MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **M. David Balayssac** MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Jean-Michel Cardot** PU,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Alice Corteval Directrice Opérationnelle,
Institut Analgesia Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 03 Avril 2019
par
Amélie ARRESTIER

Cannabis sativa : Quel avenir en thérapeutique ?

Directeur de thèse : **M. David Balayssac** MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **M. David Balayssac** MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Jean-Michel Cardot** PU,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Alice Corteval Directrice Opérationnelle,
Institut Analgesia Clermont-Ferrand

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord mon Maitre de thèse, **M. David Balayssac** d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir épaulée durant toute sa rédaction. Un grand merci pour tous nos échanges ainsi que les relectures.

Je remercie aussi tout particulièrement les membres de mon jury. Merci à **Mme Alice Corteval** d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'accorder du temps pour la lecture de ce travail. Merci à **M. Jean Michel Cardot** pour avoir manifesté de l'intérêt pour mon sujet mais aussi de m'avoir permis de réaliser mon premier stage en galénique (Singhad College) qui est désormais le domaine dans lequel je souhaite travailler.

Un très grand merci à mes parents **Fabienne** et **Didier**. Vous avez su me soutenir au cours de ces longues années d'études et m'accompagner dans toutes mes envies. Je souhaite que cette thèse soit le témoignage de la reconnaissance que j'ai pour vous et qu'elle concrétise les sacrifices et le soutien que vous m'avez accordés. Merci aussi pour votre présence au quotidien, peu importe où le vent m'emmènera, le Cantal sera toujours ma maison. Un merci particulier à toi maman, pour tes relectures assidues.

Je remercie aussi mon frère, **Gaël**, malgré la distance, on se soutient et on sera toujours présent l'un pour l'autre. J'espère que cette thèse te plaira.

Merci également à ma mamie et ma tante, **Marie-Claire** et **Dominique** (plus connue sous le nom de Nana) pour votre gentillesse et votre générosité. Je vous remercie également d'être présentes dans toutes les étapes de ma vie, de mon enfance jusqu'à maintenant.

Un merci ému à mon papy **Jacques** et ma mémé **Valentine**. Je ne doute pas un instant que vous seriez fiers de ce travail et de ce que je suis devenue. Un petit clin d'œil pour les visites de papy le dimanche matin qui étaient d'un très grand soutien dans les moments difficiles.

Un immense merci aux **Zamis pour la vie** (Les BTEH : Anaïs, Angèle, Estelle, Léa, Lise, Manon, Marie, Marion, Maud et bien sûr les garçons : Benjamin, Étienne, Julien et Romain). Malgré les années et parfois la distance, notre amitié perdure et, j'en suis sûre, ne s'arrêtera jamais. Merci pour tous les super moments passés ensemble et désormais les rituels de plus en plus nombreux et indispensables (week-end piscine, Winter week-end et vacances d'été). Une dédicace toute particulière à Étienne sans qui cette thèse n'aurait peut-être jamais existée.

Je remercie également les **Fats de love** (Adam, Amélie, Arnaud, Lina et Mathilde). Même si, les circonstances nous éloignent désormais, vous avez été présents durant mes années à Clermont-Ferrand et avez contribué à la réussite de mes études. Je n'oublierais jamais ce que l'on a partagé lors de nos aventures aux États-Unis et en Inde. Un merci tout particulier à **Lina**, notre amitié est grande et sincère. Les années fac n'auraient pas été aussi belles sans toi.

Un très grand merci à **Manon** (ma GF) toujours présente et d'un soutien immense depuis notre première rencontre pourtant peu prometteuse. Notre fâcheuse tendance à tout faire pareil nous a menée dans de très belles aventures qui ont forgé notre amitié. Je ne doute pas que celle-ci durera encore très longtemps.

Un tendre merci à **David**, pour ton amour sincère et ton soutien au quotidien. Le simple hasard ou le destin nous a réunis et je crois que rien ne nous séparera. Merci de toujours croire en moi et de ne jamais douter de nous. Nous avons passé de beaux moments ensemble et l'avenir nous réserve encore de jolies choses. C'est grâce à toi que j'avance chaque jour, mais aussi que je ne suis pas devenue folle dans ce 13 m² de l'enfer.

Et enfin merci à tous **mes animaux** (Boubie, Frère, Jango, Léo, la Minette, Neïko et Rusty). Les nombreuses périodes de révisions ou la rédaction de cette thèse auraient sans doute été plus rapides, mais beaucoup plus pénibles sans vous.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	4
Liste des annexes	7
Liste des tableaux et figures	8
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Partie I : Cannabis et système endocannabinoïde.....	13
1. Histoire médiale du cannabis.....	13
1.1. Le commencement : cannabis dans l'Antiquité	13
1.2. L'exploration : Cannabis au XIXe siècle.....	14
1.3. La prohibition : Cannabis au début du XXe siècle	15
1.4. La découverte : Cannabis à la fin du XXe siècle.....	16
1.5. L'espoir : Cannabis au XXIe siècle	16
2. La plante Cannabis sativa	17
2.1. Aspects botaniques.....	17
2.1.1. Classification	17
2.1.2. La composition de la plante.....	19
2.2. Ses Principes actifs.....	21
2.2.1. Les phytocannabinoïdes	22
2.2.2. Les terpènes.....	25
2.2.3. Cas particulier : les cannabinoïdes de synthèse	26
3. Le système endocannabinoïde	27
3.1. Les endocannabinoïdes.....	27
3.2. Les récepteurs	27
3.3. Pharmacodynamie moléculaire.....	28
4. Action du cannabis sur le système endocannabinoïde	30
4.1. Effets pharmacologiques.....	30
4.1.1. Une pharmacologie complexe	30
4.1.2. Notion d'agoniste.....	30
4.1.3. Actions thérapeutiques des principaux principes actifs du cannabis	31
4.1.4. Effets toxicologiques aigus	33
4.1.5. Effets toxicologiques chroniques.....	34
4.2. Pharmacocinétique	37
4.2.1. Absorption	37
4.2.2. Distribution	38
4.2.3. Métabolisme	38
4.2.4. Elimination.....	38
4.3. Dépendance et sevrage	39
Partie II : Cannabis et usage thérapeutique	42

1.	Utilisation de la plante et de ses dérivés.....	42
1.1.	Les produits utilisés	42
1.1.1.	La plante séchée	42
1.1.2.	La transformation du cannabis thérapeutique.....	43
1.2.	Les voies et techniques d'administration	44
1.3.	Les indications possibles	47
1.3.1.	Les troubles digestifs.....	47
1.3.2.	Les troubles psychiatriques et neurologiques.....	48
1.3.3.	Les pathologies immunitaires et inflammatoires	54
1.3.4.	Les troubles oculaires.....	55
1.3.5.	Les troubles divers	56
1.3.6.	Résumé des indications possibles et des perspectives du cannabis	57
2.	Le cannabis sous forme de médicaments	59
2.1.	Médicament contre la spasticité	59
2.1.1.	Forme pharmaceutique et composition	59
2.1.2.	Indications, modes d'administration et posologies.....	60
2.1.3.	Contre-indications et interactions	61
2.1.4.	Effets indésirables	61
2.1.5.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique	61
2.1.6.	Problématique pour sa commercialisation en France	62
2.2.	Médicaments contre l'anorexie, les nausées et les vomissements	64
2.2.1.	Forme pharmaceutique et composition	64
2.2.2.	Indications, modes d'administration et posologies.....	65
2.2.3.	Contre-indications et interactions	67
2.2.4.	Effets indésirables, abus, dépendance et overdose	68
2.2.5.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique	69
2.2.6.	Statut dans différents pays.....	69
2.3.	Médicament contre les convulsions	70
2.3.1.	Forme pharmaceutique et composition	70
2.3.2.	Indications, modes d'administration et posologies.....	71
2.3.3.	Contre-indications et interactions	71
2.3.4.	Effets indésirables, abus et dépendance	72
2.3.5.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique	72
	Partie III : Cannabis, réglementation à travers le monde et vision des Français	73
1.	Le cannabis à travers le monde	73
1.1.	Statut mondial et statut en fonction des pays	73
1.1.1.	Statut mondial et perspectives d'évolution	73
1.1.2.	Légalisation de l'usage récréatif	75
1.1.3.	Légalisation de l'usage thérapeutique	75
1.1.4.	Enjeu de la légalisation du cannabis thérapeutique	77
1.2.	Exemple de l'Israël : un pays qui mise sur le cannabis médical	79

1.2.1.	Évolution du statut du cannabis et de son usage médical.....	79
1.2.2.	« Pionnier » de la recherche sur le cannabis.....	80
1.2.3.	Organisation pour l'utilisation thérapeutique du cannabis	81
1.2.4.	Apport économique du cannabis.....	82
2.	Le cas de la France : un pays encore réfractaire au cannabis thérapeutique ? .	84
2.1.1.	Réglementation du cannabis	84
2.1.2.	Problèmes engendrés par cette réglementation	85
2.1.3.	Évolution de la vision des Français	87
2.1.4.	Vers un futur changement.....	92
	Conclusion	94
	Références bibliographiques	95
	Annexes	103
	Serment de Galien.....	107

Liste des annexes

Annexe 1 : Les potentielles indications du cannabis thérapeutique	103
Annexe 2 : Effets indésirables du Sativex®	105
Annexe 3 : Effets indésirables du Marinol®	106

Liste des tableaux et figures

Liste des figures

Figure 1 : Shennong, père de l'agriculture chinoise et auteur de la première Pharmacopée chinoise	13
Figure 2 : Teinture alcoolique de cannabis	14
Figure 3 : Diabolisation américaine du cannabis au début de la prohibition américaine	15
Figure 4 : Sous espèces de Cannabis sativa, C. sativa sativa, C. sativa indica et C. sativa ruderalis	18
Figure 5 : Planche botanique de Cannabis sativa	20
Figure 6 : Les trichomes de Cannabis sativa	21
Figure 7 : noyau résorcinol des cannabinoïdes	22
Figure 8 : Biosynthèse des principaux cannabinoïdes de Cannabis sativa	23
Figure 9 : Exemples de phytocannabinoïdes de Cannabis sativa	24
Figure 10 : Décarboxylation du THCA	24
Figure 11 : Exemples de terpènes contenus dans Cannabis sativa	25
Figure 12 : Le cannabis de synthèse	26
Figure 13 : Les deux principaux endocannabinoïdes	27
Figure 14 : Effets des endocannabinoïdes sur leurs récepteurs au niveau synaptique	29
Figure 15 : Pharmacocinétique du THC après inhalation	39
Figure 16 : Critères DSM 5 du sevrage au cannabis	41
Figure 17 : Serres de Cannabis sativa	42
Figure 18 : Produits à base de cannabis séchés	43
Figure 19 : Schéma de l'extraction par CO2 supercritique	43
Figure 20 : Flacons d'huile de cannabis	44
Figure 21 : Le vaporisateur Volcano Medic®	45
Figure 22 : Chewing-gums à base de cannabis	58
Figure 23 : Le médicament Sativex®	59
Figure 24: Concentration dans le sang du Sativex® et du cannabis fumé en fonction du temps	62
Figure 25 : Les médicaments Marinol®, Syndros® et Cesamet®	64
Figure 26 : Différences entre le THC ou dronabinol et son analogue, le nabilone	65
Figure 27 : Le médicament Epidiolex®	70
Figure 28 : Statut du cannabis dans le monde en fonction des pays (octobre 2018)	74
Figure 29 : Le Professeur Mechoulam	81
Figure 30 : Le salon Cannatech	83
Figure 31 : Évolution, entre 1992 et 2017, de l'usage de cannabis selon le sexe en % (à gauche) et usages de cannabis au cours de l'année 2017 en Europe parmi les 15-34 ans en % (à droite)	85
Figure 32 : Classement de la dangerosité de certaines drogues et produits pharmaceutiques sur une échelle de 0 à 10 (0 signifiant sans danger et 10 très dangereux)	87
Figure 33 : Avis des Français (en %) sur la dépénalisation des drogues douces au cours du temps	88
Figure 34 : Classement de certaines drogues et certains produits pharmaceutiques en fonction de leur dangerosité sur une échelle de 0 à 100 (0 signifiant sans danger et 100 le danger maximal)	90
Figure 35 : Classement de certaines drogues et certains produits pharmaceutiques en fonction de leur dangerosité sur une échelle de 0 à 3 (0 signifiant sans danger et 3 le danger maximal)	90

Liste des tableaux

Tableau I : Les nombreux constituants chimiques de Cannabis sativa	22
Tableau II : Symptômes du syndrome sevrage au cannabis	40
Tableau III : Composition du Sativex®	59
Tableau IV : Posologie de la période de titration du Sativex®	60
Tableau V : Composition du Marinol®, du Syndros® et du Cesamet®	65
Tableau VI : Posologie pour les nausées et vomissements chimiothérapie induits	66
Tableau VII : Posologie pour le traitement de l'anorexie induite par le SIDA	67
Tableau VIII : Effets indésirables fréquents du Marinol®	68
Tableau IX : Composition de l'Epidiolex®	70
Tableau X : Légalisation du cannabis en fonction des pays	74

Liste des abréviations

2-AG : 2-archidonoyl glycérol
AEA : Anandamide
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APMc : Adénosine Monophosphate cyclique
APG : Angiosperms Phylogeny Group
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
CA²⁺ : Calcium
CB1 : Récepteur aux cannabinoïdes 1
CB2 : Récepteur aux cannabinoïdes 2
CBC : Cannabichromene
CBCA : acide cannabichroménique
CBD : Cannabidiol
CBDA : Acide cannadiolique
CBE : Cannabielsoin
CBG : Cannabigerol
CBGA : Acide Cannabigérolique
CBGVA : Acide Cannabigerovarinique
CBL : Cannabicyclol
CBN : Cannabinol
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
Cmax : Concentration maximale
CO₂ : Dioxyde de carbone
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CYP : Cytochrome P
DE 50 : Dose efficace 50
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECS : Système endocannabinoïde
eCB : endocannabinoïde
FAAH : Fatty Acid Aminohydrolase
FDA : Food and Drug Administration
Gi : Protéine G inhibitrice
GPR55 : Récepteur Protéine G 55

HAS : Haute Autorité de Santé
IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
Ki : Constante d'inhibition
L/kg : Litre par kilogramme
L/kg.heure : Litre par kilogrammes par heure
LSD : Diéthyllysergamide
m/m : masse/masse
MAGL : Monoacylglycerol lipase
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases
mg : milligramme
mg/kg : milligramme par kilogramme
mg/m² : milligramme par mètre carré
mg/mL : milligramme par millilitre
mL : millilitre
ng/mL : nanogramme par millilitre
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation Mondiale des Nations Unies
PA : Principe Actif
PEG : Polyéthylène glycol
PPAR-gamma : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
SEP : Sclérose en plaques
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SSPT : Syndrome de Stress Post Traumatique
THC : Delta 9 Tétrahydrocannabinol
THCA : Acide Tetrahydrocannabinoïde
THCV : Delta 9 Tetrahydrocannabivarine
TNF : Facteur de Nécrose Tumoral
UFCM : Union Francophone des Cannabinoïdes en Médecine
UV : Ultra-Violet
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
µg : microgramme
µg/L : microgramme par litre

Introduction

Elle est connue sous le nom de marijuana, hachich, herbe, shit... et considérée de tous comme un stupéfiant illégal, une drogue faisant « planer ». Pourtant, la plante *Cannabis sativa*, contenant plus de 750 molécules différentes, semble avoir un potentiel thérapeutique important pour de nombreuses pathologies. Ses vertus étaient déjà connues dans l'Antiquité où elle était citée dans les Pharmacopées et livres scientifiques. Elle a perdu de sa notoriété lors de la mise en place de sa prohibition mondiale, il y a une cinquantaine d'années. Au cours du temps, ses utilisations médicales ont donc été oubliées. Plus récemment, des chercheurs ont commencé à s'intéresser à cette plante pour comprendre sa composition, son mécanisme d'action et ses éventuelles propriétés thérapeutiques. C'est ainsi que ses principes actifs majeurs ont été découverts, les cannabinoïdes. Ces derniers ont une action sur le corps humain en interagissant avec un système endogène, le système endocannabinoïde. En parallèle de ces avancées scientifiques, des patients atteints de diverses pathologies et sans véritables alternatives thérapeutiques se sont tournés vers cette substance.

C'est dans ce contexte de plus en plus favorable pour le cannabis que des études sur ses propriétés thérapeutiques ont vu le jour, des essais cliniques, des médicaments à base de cannabis ou encore des pays qui changent de position face à ce dernier. Cependant, son statut de stupéfiant est contradictoire avec ces avancées. Il freine la recherche dans ce domaine et prive des patients d'un traitement qui pourrait leur être bénéfique. Le cannabis est actuellement dans une période charnière entre reconnaissances de certaines de ses propriétés, manque de données pertinentes pour d'autres, légalisation totale dans certains pays, répression violente dans d'autres. Face à cela, les acteurs de ce changement (état, autorités compétentes sur le médicament, professionnels de santé, patients...) ont du mal à se positionner. Cette thèse a donc pour visée principale de réduire le flou face à cette plante, en s'articulant de la façon suivante.

Dans un premier temps, les connaissances nécessaires à la bonne compréhension des propriétés thérapeutiques du cannabis seront présentées. Ceci correspond à une brève histoire médicale du cannabis afin de mieux cerner l'évolution de son statut et de ses considérations au cours du temps. Puis, la plante sera présentée avec quelques notions de botaniques et l'accent sur les principes actifs qu'elle contient. Ensuite, le système endocannabinoïde du corps humain sera développé. Pour finir, l'action du cannabis sur ce système sera explicitée. Dans un deuxième temps, un état de l'art de l'utilisation du cannabis à visée médicale sera réalisé. Ceci commencera par le cannabis et ses dérivés avec ses modes d'administration et ses indications potentielles et se terminera par les différents médicaments à base de cannabinoïdes existant sur le marché mondial avec les informations nécessaires à leur utilisation. Dans un troisième et dernier temps, un point sur le statut du cannabis à travers le monde sera réalisé, avec l'exemple d'un pays qui a déjà parié sur son usage thérapeutique, Israël. Et enfin, un état des lieux de la situation en France sera présenté avec l'étude du point de vue des Français sur le sujet et les changements d'opinion récents.

Partie I : Cannabis et système endocannabinoïde

1. Histoire médiale du cannabis

1.1. Le commencement : cannabis dans l'Antiquité

Au cours de l'Antiquité, le *Cannabis sativa* a été mentionné pour son usage médical dans de nombreux textes et par de nombreux scientifiques à travers le monde.

Historiquement, l'Asie centrale et l'Asie du Sud Est ont été reconnues comme région d'origine du *Cannabis sativa*. Elles ont joué un rôle important pour sa connaissance et sa propagation dans le monde. En effet, il semblerait que l'usage thérapeutique du cannabis figurait dans la plus ancienne des pharmacopées chinoises (2637 av. J.-C.), rédigée par l'empereur Shennong (appelé le père de l'agriculture chinoise, Figure 1). À cette époque, cette plante était prescrite pour traiter la fatigue, les rhumatismes et la malaria. Elle était utilisée mâchée, en infusion ou fumée (1).



Figure 1 : Shennong, père de l'agriculture chinoise et auteur de la première Pharmacopée chinoise

Durant cette même période, le cannabis était employé en Inde, d'où son appellation de chanvre indien. En effet, ce chanvre était référencé dans les textes religieux comme une plante avec des vertus sacrées. Les bouddhistes ou les hindouistes utilisaient ses fleurs et sa résine lors des séances de méditations. D'après des légendes de ces deux religions, Buddha se serait exclusivement nourri de bhang, une préparation particulière de cannabis, durant sa période d'ascétisme et le dieu Shiva, en aurait fait son alimentation favorite, au vu de ces propriétés énergétiques (1) (4).

Le cannabis est aussi mentionné dans l'un des plus anciens traités médicaux égyptiens, le papyrus d'Ebers (1550 av. J.-C.). Il était alors utilisé par les femmes de l'ancienne Égypte pour soigner leurs douleurs et améliorer leurs humeurs. De même, les bienfaits du cannabis sont reconnus à cette époque en Grèce antique (1).

1.2. L'exploration : Cannabis au XIXe siècle

Avec la conquête de l'Inde, de nombreux explorateurs vont s'intéresser aux bienfaits du cannabis et le rapporter en Europe. En effet, dans cette région, il est toujours considéré comme un remède universel destiné à soigner de nombreux maux.

En France, le médecin Jacques Joseph Moreau de Tour, rend le cannabis célèbre avec la création du club des Hashischins, voué à l'étude du cannabis. Ce club sera fréquenté par de nombreux artistes et écrivains de l'époque. Jacques Joseph Moreau étudie aussi l'effet du cannabis dans les maladies mentales, il identifie que ce dernier peut créer des hallucinations et des délires chez des patients psychotiques (1) (2) (3).

Au Portugal, certains médecins (Garcia da Orta et Christobal Acosta) décrivent le *Cannabis sativa* comme une substance provoquant de l'euphorie, de la sédation, de la stimulation de l'appétit, des hallucinations et des effets aphrodisiaques (1).

En Grande-Bretagne vers 1840, le médecin irlandais Dr William Brooke O'Shaughnessy, découvre l'usage du cannabis à travers les us et coutumes des indiens. Il étudie alors le bhang, la ganja ou encore la charas (formulations indiennes de l'époque). Ils suscitent ainsi un intérêt important pour le cannabis utilisé sous forme de teinture (Figure 2). Grâce à cette vision positive, le cannabis va connaître un succès médical. Il est utilisé pour de très nombreuses applications : soigner la douleur, l'inflammation, les vomissements, les convulsions, les spasmes, le tétanos, la rage, l'épilepsie, la toux, l'asthme, les migraines, le manque d'appétit, les intoxications (alcool et héroïne); aider à l'accouchement; etc. Il est même employé pour diminuer les douleurs menstruelles de la reine Victoria (1) (2) (3).

C'est à cette même époque que les botanistes, tels que Carl Linné (inventeur du système de nomenclature botanique actuel), s'intéressent à cette plante. Le nom de *Cannabis sativa* est alors créé avec la classification des différents types de cannabis. Par exemple, le *Cannabis sativa* fait référence aux plantes d'origine européenne et le Cannabis indica aux plantes d'origine indienne (1).



Figure 2 : Teinture alcoolique de cannabis

Cette plante est utilisée sous forme de teintures alcooliques obtenues par macération de la plante dans l'alcool. Ces formulations, principalement indiquées contre les douleurs, sont difficiles à utiliser. En effet, selon leur origine, les plants de chanvres ont une concentration en principes actifs (PA) variables. Les effets des teintures sont difficiles à prévoir et standardiser. Les teintures peuvent être inefficaces, efficaces ou entraîner d'importants effets indésirables selon la concentration obtenue en PA. L'utilisation par voie orale est donc jugée peu fiable. Le cannabis sera peu à peu remplacé par l'aspirine dans le traitement de la douleur. De même, le cannabis est non hydrosoluble et ne peut pas être injecté. Contrairement à la morphine qui est en pleine expansion avec l'apparition des seringues hypodermiques. Ceci marque la fin de l'époque où les propriétés médicinales du cannabis étaient reconnues et les médecins pouvaient le prescrire sur ordonnance (2) (3) (4).

1.3. La prohibition : Cannabis au début du XXe siècle

Au début du XXe siècle, le temps où les artistes expérimentent le cannabis au sein du club des hachischins est révolu. Aux États-Unis alors que la ségrégation raciale fait rage dans la société, le cannabis est associé aux jazzmans noirs et aux travailleurs mexicains. La marijuana (nom d'origine mexicaine pour désigner le cannabis) est alors pointée du doigt. L'inquiétude face à ses effets psychoactifs et les dangers de son utilisation se répand dans le monde. La « guerre » contre les drogues commence alors (morphine, cocaïne et cannabis) (2).

Aux États-Unis, des fictions sur le cannabis sont créées par le bureau fédéral des narcotiques dans lesquelles le cannabis est associé à la luxure, le crime, la folie, le suicide et la dépravation (Figure 3) (3).



Figure 3 : Diabolisation américaine du cannabis au début de la prohibition américaine

Dans les années 30, différentes mesures sont adoptées. En 1932, le cannabis est supprimé de la « british pharmacopoeia ». En 1937, la loi « The Marihuana Tax Act » limite le marché du cannabis aux États-Unis en interdisant la production, la possession et le transfert de marijuana. De même dans les années 50, le chanvre est retiré de la pharmacopée française. Il n'est plus considéré comme un médicament, il ne peut donc plus être prescrit. Enfin en 1961, le cannabis est classé comme un stupéfiant dangereux par l'Organisation mondiale des Nations Unies (ONU), au côté de l'opium et de la coca. Il est alors prohibé partout dans le monde et la recherche scientifique est freinée, voire interdite dans certains états (1) (2) (3).

1.4. La découverte : Cannabis à la fin du XXe siècle

Dans la seconde moitié du XXe siècle alors que les vertus thérapeutiques du cannabis commencent à être oubliées, les découvertes sur cette plante voient le jour. Elles concernent d'une part, les redécouvertes fortuites dues à l'utilisation du cannabis à titre récréatif par des patients et d'autres parts, les découvertes liées à la recherche scientifique menée dans certains pays.

En ce qui concerne les redécouvertes fortuites, on peut citer le cas de James Burton, un vétéran de la guerre du Vietnam, atteint d'un glaucome héréditaire. Il conserve sa vue grâce au cannabis qu'il consomme pour oublier les violences de la guerre. De même, le professeur Lester Grinspoon d'Harvard observe les effets stimulants de l'appétit, du cannabis sur son fils, subissant les importantes nausées de sa chimiothérapie. Cette mise en évidence de certains des effets du cannabis commence à stimuler la recherche scientifique dans un monde fermé au cannabis. (2)

À Jérusalem en Israël, le Professeur Raphaël Mechoulam mène des recherches sur le cannabis à l'aide d'échantillons saisis par la police. Son but étant de connaître ses principes actifs et de comprendre sa pharmacodynamie. En 1964, il met en évidence le composant principal du cannabis responsable des effets psychoactifs : le Delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Il isole aussi le cannabidiol (CBD) composant non-psychoactif. S'en suivent de nombreuses découvertes, les cannabinoïdes (dont le THC et le CBD) s'accumulent à la surface de la fleur et des bourgeons, au sein des trichomes. Le cannabis est la seule plante qui fabrique des cannabinoïdes. Une question se pose : pourquoi ces molécules agissent-elles sur notre corps ? (3)

Dans les années 90, les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2 sont alors découverts ainsi que les endocannabinoïdes avec notamment l'anandamide analogue endogène du THC (ananda signifiant félicité et amide faisant référence à la structure chimique). Le système endocannabinoïde est donc élucidé. Des études portant sur ses actions sur notre corps montrent qu'il agit sur tout l'organisme grâce aux récepteurs disséminés dans de très nombreux organes (cerveau, amygdales, utérus ...) et sur de nombreux systèmes (maîtrise des émotions, régulation du sommeil, régulation de la douleur, contrôle des mouvements ...) (1) (2) (3).

1.5. L'espoir : Cannabis au XXIe siècle

Le cannabis au XXIe siècle va être développé dans la suite de cette thèse. Face à l'avancée des recherches et aux preuves thérapeutiques toujours plus importantes, de nombreux pays sortent de la répression du cannabis mise en place au XXe siècle. On peut citer par exemple, les Pays-Bas, Israël, le Canada, l'Uruguay ou encore certains états des États-Unis. Dans ces pays, le cannabis voit son statut évolué, entre légalisation totale, dépénalisation ou encore autorisation de l'usage thérapeutique. La France est un des pays qui restent les plus stricts aujourd'hui. Cependant, face à l'avancée des connaissances scientifiques et l'arrivée des médicaments à base de cannabis, l'état va devoir agir. Tout en sortant de la répression, le cannabis devra faire ses preuves. En effet, aujourd'hui, son utilisation est pour beaucoup

basée sur l'expérience des patients. Des études cliniques manquent pour définir exactement des indications, des posologies et des modes d'administration efficaces.

Enfin, comme l'écrit le Professeur Mechoulam, « nous sommes au milieu d'une petite révolution thérapeutique qui devrait nous apporter, au cours des prochaines décennies, de nouveaux médicaments dans plusieurs domaines » (2).

2. La plante *Cannabis sativa*

2.1. Aspects botaniques

2.1.1. Classification

- *Classification Angiosperms Phylogeny Group (APG) IV*

La plante *Cannabis sativa* appartient au genre *Cannabis*. Les plantes du genre *Cannabis* peuvent se situer dans la Classification APG IV (datant de 2016) comme suit :

- Embranchement des spermatophytes : plantes à graines,
- Sous-embranchement des angiospermes : plantes à ovules protégés par des ovaires,
- Classe des dicotylédones : plantes comportant un embryon à deux cotylédons,
- Superosidées,
- Classe des Rosidées,
- Sous-classe des Eurosidiées I ou Fabidées,
- Ordre des rosales,
- Familles des Cannabacées.

La famille des Cannabacées est divisée en 2 genres : le genre *Humulus* et le genre *Cannabis*. Lorsque les noms de cannabis, *Cannabis sativa*, chanvre ou encore marijuana sont mentionnés, ils font référence à des plantes du genre *Cannabis* (5) (6).

- *L'espèce Cannabis sativa*

La taxonomie du cannabis est étudiée depuis de nombreuses années et les avis divergent à son sujet. Entre taxonomie botanique, taxonomie vernaculaire, chimiotaxonomie et plus récemment la taxonomie génétique, il est difficile de s'y retrouver (4).

En 1737, d'après Carl Linné, l'espèce *Cannabis sativa* comporte une seule espèce. Cependant, à cette époque, Linné ne connaissait que le cannabis utilisé pour ces fibres, commun en Europe. Au fil des années, le cannabis venant d'Inde, mais aussi le cannabis russe firent leur apparition. Ces 3 sortes de cannabis ont alors entraîné 2 types de classification : la classification monotypique (le *Cannabis sativa* correspond à une seule espèce divisée en 3 sous-espèces) et la classification polytypique (le cannabis se divise en 3 espèces). Ici, la classification monotypique sera retenue (7).

Selon cette classification, l'espèce *Cannabis sativa* est divisée en 3 sous-espèces (Figure 4) :

- Le *Cannabis sativa sativa* qui correspond à la plante la plus grande des 3 sous-espèces avec des branches espacées et de longues feuilles. Elle est communément cultivée pour un usage industriel (graines et fibres). Cette sous-espèce est originaire d'Europe.
- Le *Cannabis sativa indica*, provenant d'Asie du Sud, est une plante plus petite avec une structure densément ramifiée (type buisson) et des feuilles plus larges. Elle contient un fort taux de THC et est donc traditionnellement utilisée pour son effet psychoactif.
- Le *Cannabis sativa ruderalis* est une plante qui a une capacité d'autofloraison. C'est aussi la plus petite plante de cette espèce. Elle provient du centre de la Russie (4) (7).

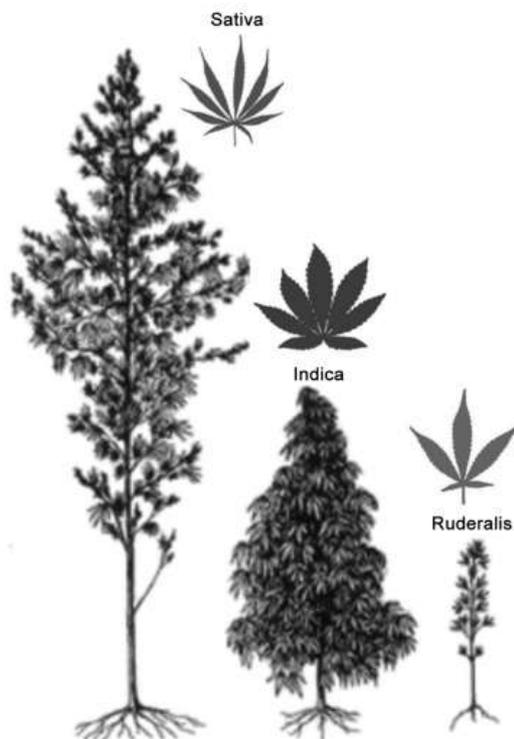


Figure 4 : Sous espèces de *Cannabis sativa*, *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* et *C. sativa ruderalis* (7)

Avec l'utilisation récréative du cannabis, de nombreux croisements entre les sous-espèces, afin de modifier par exemple le temps de croissance, la concentration en molécules psychoactives ou encore les parfums qui s'en dégagent, ont donné naissance à de nombreux cultivars (espèces cultivées). Ces cultivars donnent aussi lieu à des classifications dites vernaculaires aux noms plus évocateurs tels que Three Way, Northern Lights ou encore California Orange. Selon les utilisateurs de cannabis (médical ou récréatif), une différence au niveau des effets est ressentie en fonction des sous-espèces. En effet, le *Cannabis sativa sativa* est considéré comme énergisant et plus hallucinogènes alors que le *Cannabis sativa indica* est décrit comme calmant entraînant relaxation et diminution du stress (2) (4).

La chimiotaxonomie est intéressante puisqu'elle classe les types de cannabis en fonction de leur concentration en cannabinoïdes. Elle permet ainsi de distinguer les types de cannabis utilisés pour leurs fibres, des types de cannabis utilisés pour leurs substances chimiques. En effet, elle évalue le ratio de THC et de cannabinoïde (CBN) par rapport au CBD. Elle est basée sur l'équation suivante :

$$X = \frac{[THC] + [CBN]}{[CBD]}$$

Cette dernière permet de distinguer 3 types de cannabis :

- Le chimiotype I ou type-drogue avec X supérieur à 10,
- Le chimiotype II avec X entre 0.2 et 10,
- Le chimiotype III ou le type-fibre (chanvre) avec X inférieur à 0.2.

Les différents cultivars résultant des croisements des sous-espèces de cannabis (*sativa*, *indica* et *ruderalis*) peuvent appartenir aux 3 chimiotypes en fonction de leur concentration en cannabinoïdes (7).

2.1.2. La composition de la plante

Le *Cannabis sativa* est une plante annuelle avec des tiges qui, selon les variétés ou les conditions environnementales, peuvent atteindre jusqu'à 5 mètres. Elle a besoin de lumière vive et d'un sol bien drainé pour pousser correctement. Les feuilles sont palmées et composées de 5 à 7 lancéoles (Figure 5). Les lancéoles se rétrécissent à leurs deux extrémités. On peut différencier les plantes mâles et les plantes femelles, même si dans de rares cas, une plante peut développer les deux types de fleurs. Lorsque les jours raccourcissent, la floraison du cannabis se déclenche. La plupart des composés chimiques du cannabis, tels que les cannabinoïdes ou les terpènes, sont produits par la fleur femelle. Une fois que cette fleur est fertilisée par la fleur mâle, la production de substances chimiques est arrêtée afin de permettre à la plante femelle de produire des graines pour sa propagation. De nos jours, des cultures en intérieur avec des conditions contrôlées et standardisées sont possibles. Dans ce type de culture, les plantes mâles sont éliminées pour favoriser au maximum la production de substances chimiques souhaitées et éviter la production de graines (1) (4).



Figure 5 : Planche botanique de Cannabis sativa (1)

- *Les tiges*

Les tiges du *Cannabis sativa* sont extrêmement riches en fibres. Le chanvre ou encore cannabis industriel ou cannabis agricole est cultivé pour ses fibres depuis de nombreuses années à travers le monde. Il est aujourd'hui utilisé dans de nombreuses applications :

- Elevages et agriculture : litière absorbante pour les animaux et paillis,
- Construction et isolation : parpaing de chanvre, isolant thermique et phonique,
- Textile : vêtement et cordage,
- Automobile : bioplastique pour les tableaux de bord de voiture,
- Pharmacie : Agent antibactérien naturel (8) (9).

- *Les graines*

Les graines de cannabis, aussi appelées chènevis, ont une composition nutritionnelle très intéressante, en particulier leur huile. Ces graines sont utilisées de tout temps dans l'alimentation (notamment en Chine). Elles renferment entre 20-25% de protéines et plus de 30% d'huile. Cette huile est particulièrement riche en acides gras essentiels indispensables à notre alimentation (l'acide linoléique ou oméga 6 et l'acide alpha linoléique ou oméga 3) avec un ratio idéal 2-3:1 oméga6:oméga 3. De plus, elle comporte une quantité importante d'acide gamma linoléique, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Cet acide gras a un effet bénéfique sur les maladies à composantes inflammatoires, comme par exemple, l'eczéma et le psoriasis (1) (2) (7).

- *Les trichomes*

Tout comme trois cents autres plantes, le *Cannabis sativa* comporte des trichomes à la surface de ses feuilles, de ses tiges et de ses bractées (feuilles au niveau des fleurs) (Figure 6). Ils ont de nombreuses fonctions pour la plante telles qu'éviter le gel, réduire la

transpiration ou encore augmenter la réflexion de la lumière. Ces petites protubérances en forme de champignon se divisent en deux types : les trichomes glandulaires et les non-glandulaires. La plante cannabis présente ces deux types de trichomes. Les trichomes glandulaires fonctionnent comme de véritables usines à phytomolécules pour la plante. Ils permettent de se protéger de l'environnement et d'interagir avec les insectes. Ce sont eux qui sont responsables de la production de cannabinoïdes et de terpènes pour le *Cannabis sativa* en floraison, en particulier les trichomes glandulaires types « capitate stalked » (7) (9).

Les précurseurs des cannabinoïdes sont notamment l'acide olivetolique et le diphosphate de géranyle. Ces 2 composés sont transportés dans la tige des trichomes glandulaires jusqu'à la cavité sécrétoire (partie translucide de la tête du trichome sur la Figure 6) grâce aux vacuoles et aux plastides respectivement. Dans cette cavité, ils sont transformés par des enzymes appelées cannabis synthétases. La production de cannabinoïdes a lieu en extracellulaire. En effet, ces derniers sont cytotoxiques (déclenchent le mécanisme d'apoptose) pour les cellules du cannabis ainsi que pour certains insectes. Dans les plastides, le diphosphate de géranyle peut aussi interagir avec une enzyme de conversion et ainsi former les monoterpènes (7) (9).

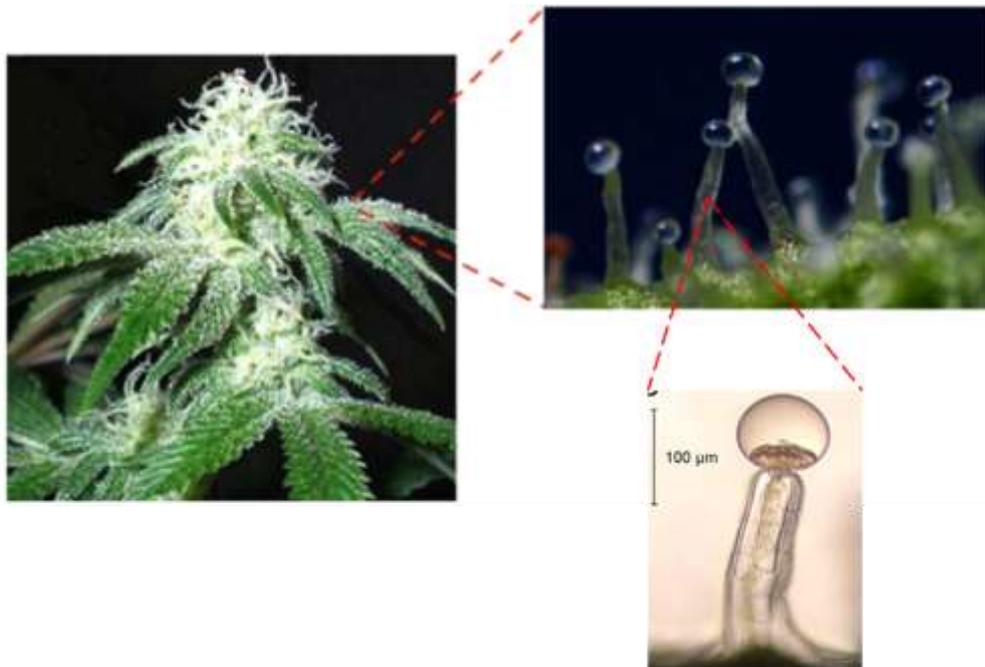


Figure 6 : Les trichomes de *Cannabis sativa* (1) (9)

2.2. Ses Principes actifs

Cannabis sativa produit plus de 750 composés chimiques appartenant à diverses classes chimiques. Ils sont référencés dans le Tableau I. Face à ces nombreuses molécules, il est compréhensible que le cannabis soit une plante très complexe aux nombreux effets pharmacologiques et applications médicales (7).

Tableau I : Les nombreux constituants chimiques de *Cannabis sativa* (7)

Classe chimique	Nombre de composés
Terpènes	140
Cannabinoïdes	86
Hydrocarbones	50
Sucres et molécules apparentées	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non-cannabinoïdes	25
Acides gras	23
Flavonoïdes	23
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Stéroïdes	111
Éléments	9
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

2.2.1. Les phytocannabinoïdes

Dans le *Cannabis sativa*, une centaine de phytocannabinoïdes ont été identifiés. Ils sont principalement présents dans la résine sécrétée par les trichomes femelles. Ces molécules sont à l'origine de la plupart des effets thérapeutiques du cannabis. Afin de simplifier, seules les structures des cannabinoïdes les plus abondants seront développées.

- *Structure des phytocannabinoïdes*

Les cannabinoïdes partagent une structure chimique commune. La plupart des cannabinoïdes ont un noyau réSORCINOL sur lequel différents groupements se fixent afin de former une structure lipidique. Ainsi les cannabinoïdes peuvent être classés en fonction de ces groupements (R1, R2 et R3 sur la Figure 7).

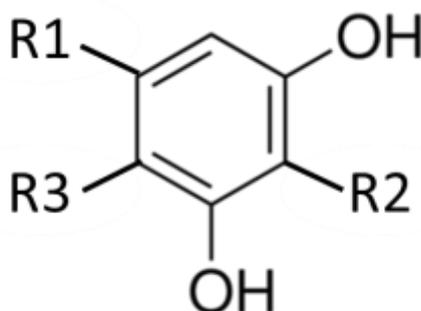


Figure 7 : noyau réSORCINOL des cannabinoïdes

Tout d'abord, le groupement R1 correspond à la chaîne latérale carbonée. Elle peut être de nature alkyle ou aralkyle. Les cannabinoïdes avec un groupement aralkyle ne sont pas retrouvés dans le cannabis. Les groupements alkyles peuvent être formés de 1 à 5 carbones. Les groupements avec 1, 2 et 4 carbones sont retrouvés en très faibles concentrations dans le cannabis. Les groupements à 3 carbones (propyl) et 5 carbones (pentyl) sont formés respectivement à partir de l'acide divarinique et de l'acide olivetolique dans la plante. Les cannabinoïdes à chaîne pentyl sont les plus abondants (10).

Le groupement R2 lui correspond au résidu isoprenyl. Ce groupement peut être de différentes natures entraînant la distinction de différents types de cannabinoïdes. Par exemple, ce groupement peut se cycliser ou former des liaisons avec le noyau résorcinol ou les groupements phénol du résorcinol (10).

Le groupement R3 est une fonction acide, elle permet de différencier les cannabinoïdes sous la forme neutre et les cannabinoïdes sous la forme acide (aussi appelés précannabinoïdes) (1) (10).

- *Biosynthèse des cannabinoïdes*

La biosynthèse des cannabinoïdes débute à partir de l'acide olivetolique et l'acide divarinique. Une alkylation de ces 2 acides avec le diphosphate de géranyle, via des enzymes (prenyltransferase), conduit à la formation de l'acide cannabigérolique (CBGA) et l'acide cannabigérovarinique (CBGVA), respectivement. À nouveau, ces deux acides vont réagir avec différentes enzymes (oxydocyclases) afin de former de nombreux types de cannabinoïdes (Figure 8) (1) (10).

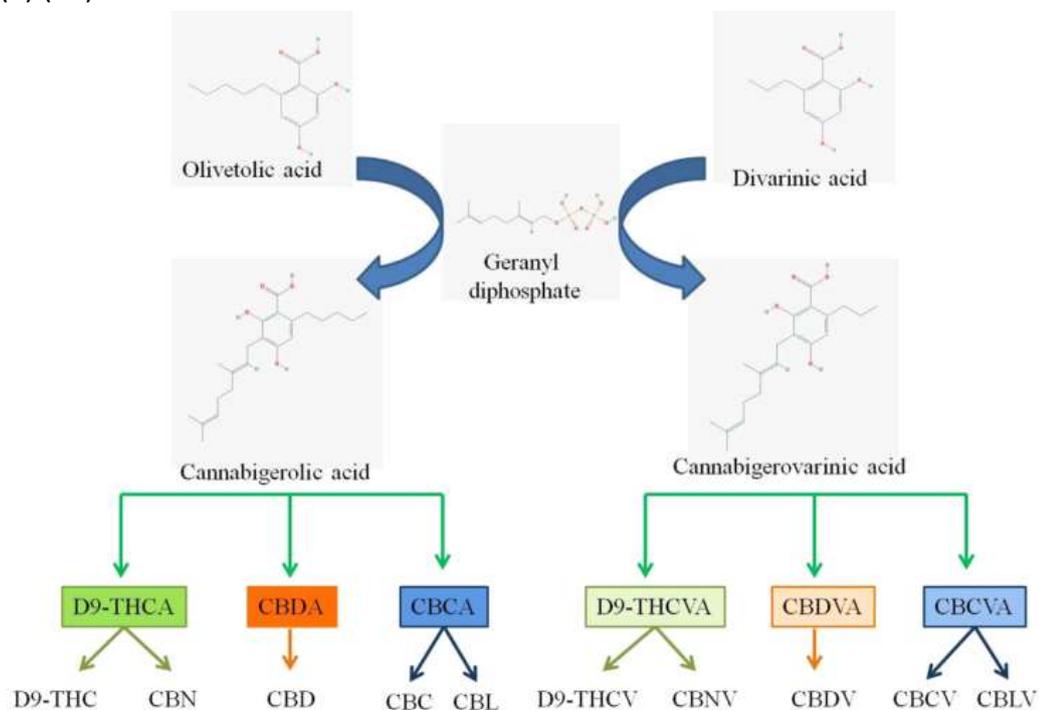


Figure 8 : Biosynthèse des principaux cannabinoïdes de Cannabis sativa (1)

Les cannabinoïdes issus du CBGA sont les plus abondants dans cette plante. Grâce à l'action des différentes enzymes cannabinoïdes synthase (oxydocyclases), le CBGA va générer l'acide delta-9-tetrahydrocannabinolique (THCA), l'acide cannabidiolique (CBDA) et l'acide cannabichroménique (CBCA). Ensuite, ces composés vont subir une décarboxylation et d'autres types de réactions afin de former les cannabinoïdes les plus connus du cannabis tels que le THC, le CBD ou le CBN, mais aussi le cannabigerol (CBG), le cannabicyclol (CBL), cannabielsoin (CBE), etc. (1) (10) (Figure 9).

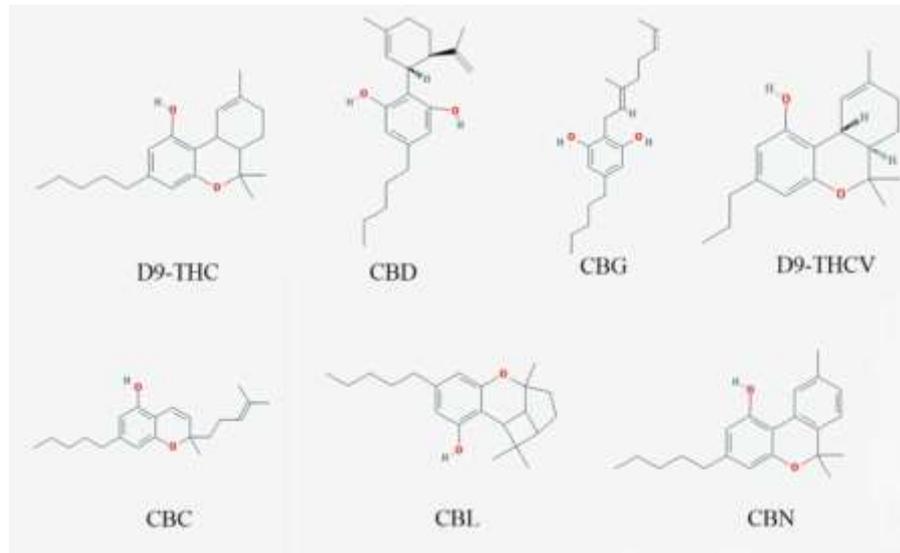


Figure 9 : Exemples de phytocannabinoïdes de *Cannabis sativa* (1)

- **Décarboxylation des précannabinoïdes**

La plante fraîche *Cannabis sativa* ne contient pas de cannabinoïdes sous leur forme neutre. En effet, elle contient les cannabinoïdes avant l'étape de décarboxylation sous leur forme acide. Sous cette forme, les cannabinoïdes n'ont pas d'effets psychotropes. Par exemple, la décarboxylation du THCA va lui faire perdre sa fonction acide, il devient alors le THC. Les acides cannabinoïdes sont décarboxylés sous l'effet de la chaleur, des ultra-violets (UV) et d'un stockage prolongé. La décarboxylation est une réaction très lente à température ambiante. Plus, la température est augmentée et plus cette transformation est rapide. C'est pour cela qu'un échantillon de cannabis séché riche en cannabinoïdes sous forme neutre sera synonyme de mauvaises conditions de stockage ou d'échantillon âgé. En revanche, cette réaction se produit rapidement à une température supérieure à 105°C, condition qui est atteinte lorsque le cannabis est fumé ou cuisiné (Figure 10) (7).

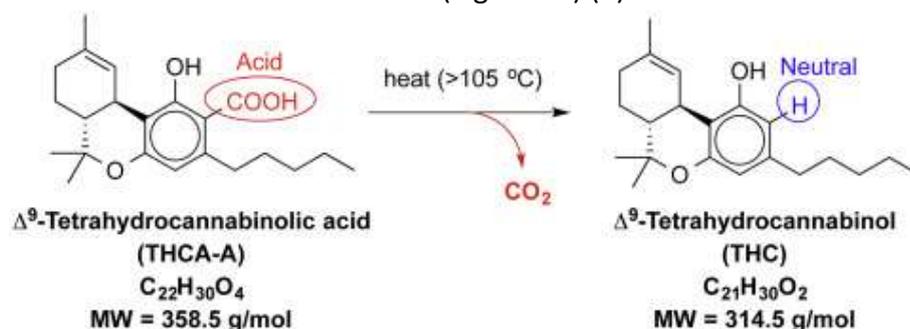


Figure 10 : Décarboxylation du THCA (7)

- *Rôle des cannabinoïdes pour la plante et impact sur leur concentration*

Les cannabinoïdes sont des molécules de défenses contre les agressions extérieures pour le *Cannabis sativa*. En plus des différences liées à la nature de la plante, leur concentration est soumise à des variations en fonction des conditions de culture : humidité, température, radiation ou richesse du sol en nutriments. Grâce à leur caractère lipophile, les cannabinoïdes servent de barrière contre la perte d'eau pour la plante. Ainsi des conditions de culture avec une faible humidité, peu de pluie et beaucoup de soleil, vont entrainer une concentration importante en cannabinoïdes. Les cannabinoïdes vont aussi avoir un rôle pour d'autres variations environnementales : présence de bactéries, de champignons, d'insectes ou encore de végétations alentour. En effet, les cannabinoïdes combinés avec les terpènes permettent de repousser les attaques d'organismes vivants et ont aussi des propriétés antibiotiques et antifongiques (1).

2.2.2. Les terpènes

Plus d'une centaine de terpènes ont été identifiés dans le cannabis, ce qui fait d'eux le plus grand groupe de molécules de cette plante. Elles sont classées dans différentes familles selon le nombre de fois où leur structure de base de 5 carbones (isoterpène) se répète, avec principalement les monoterpènes (10 carbones), les sesquiterpènes (15 carbones) et les triterpènes (30 carbones) (Figure 11) (9).

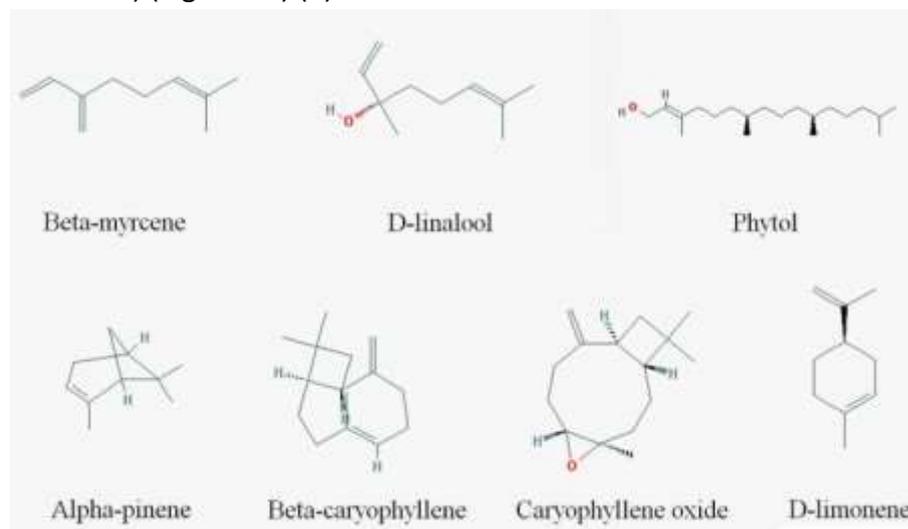


Figure 11 : Exemples de terpènes contenus dans Cannabis sativa (7)

Grâce à leur volatilité, les terpènes procurent au cannabis son odeur et sa saveur caractéristiques. Ils sont principalement présents dans les fleurs et les feuilles. Ces molécules servent de répulsifs pour les insectes, mais aussi pour les animaux de pâturages et limitent la croissance des plantes alentour. Ce sont en fait, avec les cannabinoïdes, des molécules de défense qui servent à éloigner de nombreux prédateurs. Ils sont donc présents en quantité variable et sont plus abondants dans la plante lorsqu'elle est soumise à des stress (exposition aux UV par exemple) (1).

2.2.3. Cas particulier : les cannabinoïdes de synthèse

Suite à l'élucidation de la structure des phytocannabinoïdes, ces molécules ont pu être synthétisées, donnant naissance aux cannabinoïdes de synthèse. Ils peuvent avoir la même structure que les phytocannabinoïdes (par exemple le THC de synthèse) ou subir des modifications afin de faire varier la puissance de leurs effets. Ces derniers sont utilisés dans certains médicaments visant à cibler les récepteurs des cannabinoïdes. Cependant, ils ont aussi permis aux trafiquants de développer une nouvelle drogue appelée cannabis de synthèse et ayant différents « noms de marque » tels que Spice ou K2 (Figure 12). Cette dernière se présente souvent sous forme d'un mélange de plantes séchées ressemblant au cannabis classique. Sur ces plantes, une solution de divers cannabinoïdes de synthèse a été pulvérisée en plus ou moins grande quantité. Ils peuvent aussi être disponibles sous forme d'encens ou de e-liquides pour cigarettes électroniques. Ces produits sont fumés par les consommateurs (11).

Les substances utilisées à but récréatif sont des agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes, développés afin d'être beaucoup plus puissants que le THC, par exemple. C'est bien souvent un mélange de diverses molécules qui est pulvérisé sur les plantes. L'intensité et la nature des effets sont donc difficiles à prévoir. Ils peuvent être jusqu'à 200 fois plus puissants que le cannabis naturel et entraîner plus de dépendance. De plus, des cas d'overdose ont été recensés, ce qui est rarement décrit avec du cannabis naturel. Enfin, le CBD est absent de ces mélanges alors que ce dernier permet de contrebalancer les effets indésirables du cannabis classique. Ces substances ont vu le jour aux États-Unis et se développent petit à petit dans le reste du monde (11).



Figure 12 : Le cannabis de synthèse

3. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (ECS) comprend les endocannabinoïdes (eCB) présents naturellement dans le corps, leurs récepteurs et les enzymes qui engendrent la production ou la destruction des eCB. Il est présent chez les mammifères en général.

3.1. Les endocannabinoïdes

Tout comme les phytocannabinoïdes, les endocannabinoïdes sont des molécules lipidiques. On en compte actuellement cinq : l'anandamide (AEA), le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), le 2-arachidonoylglycerol éther (noladin éther), l'O-arachidonoyl éthanolamine (virodhamine) et le N-arachidonoyl dopamine (12).

AEA et 2-AG sont les deux principaux eCB, mais aussi les plus étudiés à ce jour. Leurs voies de synthèse et de dégradation dans l'organisme sont différentes et régies par différentes enzymes. Elles ont lieu dans le neurone post-synaptique. AEA est produit à partir du N-arachidonoyl phosphatidyl-éthanol et 2-AG à partir de l'arachidonoyl-phosphatidyl inositol bisphosphate, qui sont deux phospholipides membranaires. 2-AG, en plus d'être un eCB, est aussi un intermédiaire métabolique important dans la synthèse des lipides et des prostaglandines. L'anandamide est plutôt considérée comme l'endocannabinoïde du cerveau tandis que le 2-arachidonoyl glycérol comme celui des tissus périphériques. AEA et 2-AG ont une demi-vie très courte dans l'organisme et sont rapidement dégradés par deux enzymes, la fatty acid aminohydrolase (FAAH) et la monoacylglycerol lipase (MAGL), respectivement. Ce sont des agonistes des récepteurs des cannabinoïdes (13) (14) (15) (Figure 13).

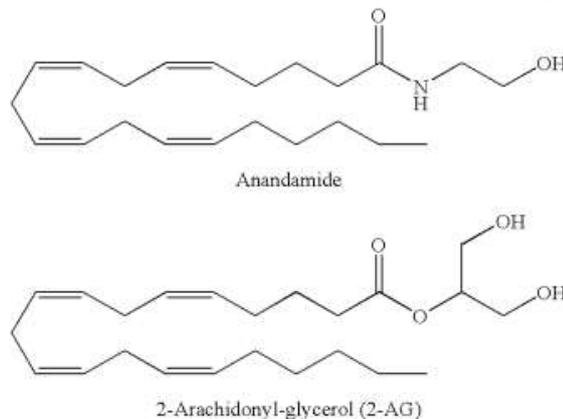


Figure 13 : Les deux principaux endocannabinoïdes

3.2. Les récepteurs

Les eCB agissent sur deux récepteurs aux endocannabinoïdes présents dans le corps, CB1 et CB2. Tous les effets des cannabinoïdes ne sont pas expliqués par l'action sur ces récepteurs, il y en a donc probablement d'autres non identifiés. Ce sont des récepteurs membranaires comprenant 7 domaines transmembranaires. Ils sont couplés à une protéine G inhibitrice (G_i) et font donc partie de la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG). Cette protéine G_i a un rôle d'inhibition sur l'adénylate cyclase et interagit avec des canaux ioniques lorsqu'elle est activée. Ils présentent environ 45% d'homologie au niveau de

leur séquence d'acides aminés. Ils se trouvent, tous les deux, au niveau des neurones pré-synaptiques mais ont des localisations et des actions différentes dans le corps humain (14) (15).

Les CB1 sont principalement présents dans le cerveau où ils sont les RCPG les plus abondants. On les retrouve dans certains organes périphériques, mais en très faible quantité (le cœur, les vaisseaux sanguins, le foie, le pancréas, les poumons, le système digestif, mais aussi les adipocytes). Ils sont abondamment présents dans les régions sensorielles et motrices du cerveau (les noyaux gris centraux, le globus pallidus, le cervelet et l'hippocampe) où ils vont avoir un rôle sur la motricité, les émotions, la motivation, la cognition et la mémorisation. Ils sont également retrouvés sur les fibres et terminaisons nerveuses entraînant leur action sur la douleur. Les CB1 sont présents très tôt dans les phases de l'ontogenèse, notamment dès l'embryogenèse, et semblent donc jouer un rôle important dans le développement neuronal. De plus, leur quantité augmente sensiblement entre l'adolescence et l'âge adulte (7) (12) (14) (15).

Les CB2 sont présents en plus faible quantité dans le système nerveux central (SNC). En effet, ils sont surtout présents dans les cellules immunitaires. Ils jouent donc un rôle très important dans la régulation du système immunitaire et l'inflammation et n'ont quasi aucun effet psychoactif. Ils sont principalement localisés le long de la colonne vertébrale ou dans la moelle osseuse. En conditions normales, la quantité de CB2 dans le SNC est faible. Avec des conditions pathologiques (inflammation, blessures, mais aussi maladies neurodégénératives), ces récepteurs peuvent être jusqu'à cent fois plus présents. Ils font donc partie d'un mécanisme de défense du corps humain induit par certaines conditions (7) (12) (13) (15).

3.3. Pharmacodynamie moléculaire

L'ECS est un système qui contrôle l'homéostasie du corps humain via différents mécanismes et interactions, notamment dans le cas de pathologies. Il est omniprésent dans le corps, c'est donc pour cela que le cannabis et les cannabinoïdes peuvent avoir de nombreuses applications thérapeutiques. Il a un rôle de neuromodulateur au niveau des synapses. En effet, un neurone post-synaptique qui produit des endocannabinoïdes va réguler différents neurones en présynaptique, contrairement au fonctionnement synaptique normal où c'est un couple de neurones post et pré synaptiques qui interagissent. Les endocannabinoïdes sont en fait des messagers rétrogrades agissant rapidement sur la synapse (4) (Figure 14).

Contrairement aux neurotransmetteurs, les eCB ne sont pas stockés et sont synthétisés selon le besoin. Lorsque le neurone post-synaptique est stimulé (dépolarisation), le calcium intracellulaire (Ca^{2+}) va augmenter et entraîner la synthèse de AEA et 2-AG par des enzymes membranaires. Ces ligands vont alors être libérés dans l'espace synaptique (7) (14) (15).

Une fois dans l'espace synaptique, les ligands vont se fixer sur les récepteurs CB positionnés au niveau présynaptique et les activer. L'activation de ces récepteurs entraîne principalement 3 voies :

- La voie des Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK) : pour les CB2 principalement, l'activation des MAPK va conduire à la modulation de l'expression de certains gènes codant pour des protéines, notamment des protéines liées aux mécanismes d'inflammation ou d'apoptose des cellules (14) (15) (16),
- La voie de l'adénylate cyclase : pour les CB1 principalement, l'inhibition de l'adénylate cyclase, via la protéine G_i , entraîne une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique ou AMPc en intracellulaire. Cette baisse crée une inhibition de la protéine kinase A et une diminution des protéines phosphorylées. Ceci a de nombreuses conséquences sur le fonctionnement du neurone (14) (15) (16),
- La voie des canaux ioniques : pour les CB1 principalement, la protéine G_i va moduler la perméabilité des canaux ioniques tels que des canaux calciques ou potassiques. L'inhibition des canaux calciques entraîne une diminution du Ca^{2+} intracellulaire et aura pour conséquence la baisse de libération des neurotransmetteurs inhibiteurs ou excitateurs dans l'espace synaptique et donc une diminution de l'excitabilité des neurones en post-synaptique. Il s'agit d'un système de rétrocontrôle pour la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique (14) (15) (16).

Une fois que leur action a été menée, les eCB sont rapidement recaptés par le neurone en post-synaptique via un système de transporteurs membranaires où ils vont être dégradés par leurs enzymes de dégradation, la FAAH et la MAGL (7) (14) (15).

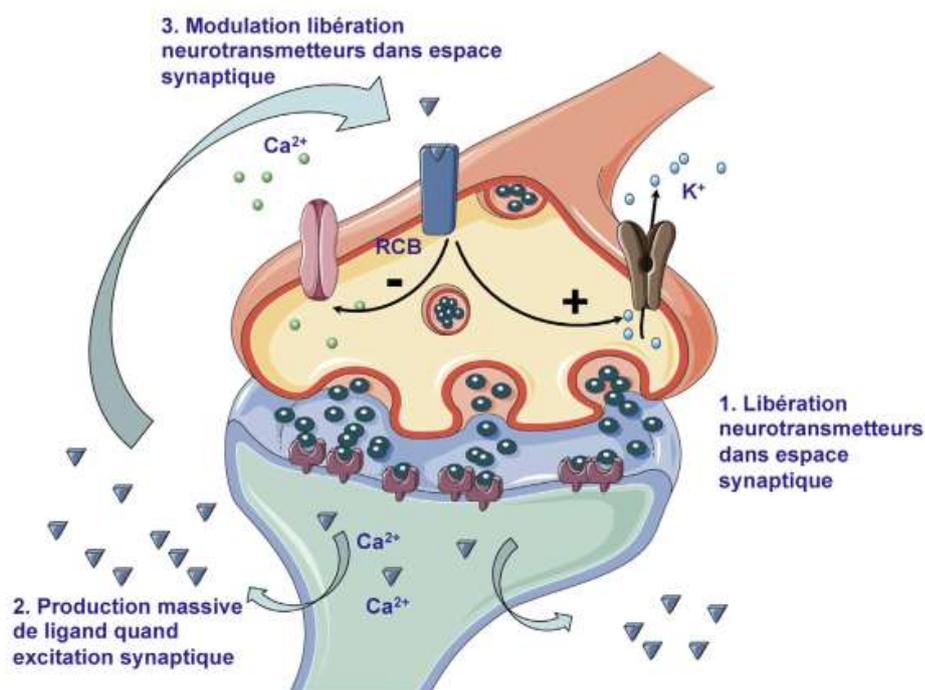


Figure 14 : Effets des endocannabinoïdes sur leurs récepteurs au niveau synaptique (14)

4. Action du cannabis sur le système endocannabinoïde

4.1. Effets pharmacologiques

4.1.1. Une pharmacologie complexe

La pharmacologie du cannabis est due à une synergie d'action de tous les composés qu'ils comportent (phytocannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes ...). Les effets et leur intensité peuvent donc varier en fonction de la concentration de ces différentes molécules dans la plante. Depuis la découverte et l'isolation des phytocannabinoïdes (THC, CBD, CBN, ...), leur synthèse est possible. Leur action et leur effet ont pu être décrits. Il semblerait cependant que l'action du cannabis soit à considérer dans sa globalité avec sa multitude de molécules. En effet, les différentes phytomolécules du cannabis interagissent entre elles et exercent une synergie d'action ou s'antagonisent. Les interactions peuvent être de différentes natures : modification de la biodisponibilité, des transports cellulaires, activation ou désactivation de certaines molécules, action synergique à différents niveaux sur une cascade de signaux et enfin inhibition de liaisons aux molécules cibles. Par exemple, le cannabis a un effet antispastique beaucoup plus important que le THC seul ou encore les flavonoïdes inhibent les cytochromes P450 (CYP450) et ainsi modifient la pharmacocinétique du THC (9).

C'est pourquoi aujourd'hui des études cliniques sur le cannabis sont nécessaires afin de caractériser ses effets dans sa globalité, mais aussi déterminer des posologies en fonction des pathologies à traiter. Les usagers de cannabis thérapeutique expliquent que l'usage, par exemple du THC de synthèse seul, n'a pas la même efficacité que l'usage de cannabis thérapeutique (4).

4.1.2. Notion d'agoniste

Les phytocannabinoïdes dans le corps vont agir de la même façon que les endocannabinoïdes, en se fixant aux récepteurs CB1 et/ou CB2. Cependant, ils n'auront pas forcément la même intensité d'action. Ceci dépend de l'affinité du cannabinoïde pour le récepteur. La constante d'inhibition (K_i) d'un cannabinoïde permet de caractériser cette affinité. Elle correspond à « la concentration nécessaire pour déplacer 50% de la liaison spécifique d'un ligand à son récepteur » (14). De même, la dose efficace (DE) 50 permet de caractériser la puissance d'un agoniste pour son récepteur. Elle correspond à la dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de l'effet maximal. Si le K_i et le DE50 sont faibles, les cannabinoïdes sont qualifiés d'agonistes totaux. Si leur K_i et DE50 sont plus élevés, ils pourront être qualifiés d'agonistes partiels. Ces derniers ne permettent pas de produire l'effet maximal possible. Ils existent aussi des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes qui bloquent l'activité des récepteurs. Ainsi les endocannabinoïdes explicités précédemment, AEA et 2-AG sont considérés respectivement comme un agoniste partiel et un agoniste total (4) (7) (14).

4.1.3. Actions thérapeutiques des principaux principes actifs du cannabis

Le mécanisme d'action et les effets des principaux principes actifs du cannabis ont été étudiés afin de mieux comprendre la pharmacologie de la plante.

- *Les cannabinoïdes*

Les cannabinoïdes jouent un rôle très important en agissant sur les récepteurs aux cannabinoïdes, CB1 et CB2. Au niveau neuronal, ils activent les mêmes voies de signalisation que leurs analogues endogènes, les eCB et ont donc le même mécanisme d'action.

Le THC est le composé ayant le plus d'actions pharmacologiques. Il est principalement à l'origine de l'effet psychoactif du cannabis et est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Les effets du THC sont les suivants :

- Relaxant musculaire et antispasmodique,
- Immunomodulation (anti-cancéreux) et effets anti-inflammatoires (effets sur les CB2),
- Stimulation de l'appétit, diminution des nausées et vomissements (effets sur CB1 et CB2),
- Analgésiques pour les douleurs neuropathiques et liées au cancer (effets sur CB1 et CB2),
- Effets cognitifs (diminution de la mémoire à court terme) et anxiété (7) (9).

Le CBD est le deuxième composé le plus étudié du cannabis après le THC. Ce composé n'est pas psychoactif et a une affinité faible pour les CB1 et CB2. Le CBD est même considéré comme un antagoniste des CB1. Ainsi, il vient bloquer ou diminuer certains effets du THC, notamment ses effets indésirables, et permet une meilleure tolérance du cannabis. Le CBD diminue les effets de déficit cognitif, de mémoire et d'anxiété du THC et agit également sur sa pharmacocinétique selon deux mécanismes. Tout d'abord, il fluidifie la membrane des cellules et augmente donc la pénétration du THC dans les cellules musculaires, ensuite il inhibe les CYP450 et diminue ainsi sa métabolisation et son élimination. Sa faible affinité pour les CB2 pourrait être en partie responsable de son effet anti-inflammatoire et aussi de son activité anti-tumorale via l'induction de l'apoptose des cellules. Son mécanisme d'action est aussi lié à ses propriétés moléculaires ou l'activation d'autres types de récepteurs. En effet, le CBD a un fort pouvoir antioxydant qui permet de neutraliser les radicaux libres. Son effet anti-inflammatoire est donc principalement dû à cette action. Le CBD a d'autres propriétés pharmacologiques, c'est un anticonvulsivant, un anxiolytique, un anti-nauséeux, un antiarthritique, un antipsychotique, un anti-inflammatoire, un immunomodulateur et il présente des propriétés antifongiques et antibiotiques notamment contre le staphylocoque aureus méticilline résistant. Le CBDA, le CBC et le CBG ont aussi cette dernière activité (7) (9).

Après le THC et le CBD, le CBC est le troisième cannabinoïde le plus abondant du cannabis. Il inhibe la recapture de l'EAE. En plus de ses propriétés antibiotiques, il a une activité anti-inflammatoire, sédative et analgésique (7) (9).

Le CBG est le précurseur des cannabinoïdes à chaîne latérale pentyl. C'est un agoniste partiel faible pour les CB1 et CB2 et il n'a pas d'effet psychoactif. Tout comme le CBD, il peut antagoniser les effets du THC sur les CB1. Il permet aussi de diminuer la pression oculaire et a des effets anti-inflammatoires (notamment pour les affections intestinales) et antioxydant (7) (9).

Le CBN est un agoniste plus faible que le THC pour les CB1 et plus fort pour les CB2. Ainsi, il présente une forte activité immunomodulatrice (9).

Le THCV a des effets plus faibles que le THC sur les récepteurs CB1 et CB2, engendrant des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et anti-convulsivantes moins puissantes. C'est, en fait, un analogue du THC. Leur différence réside dans leur chaîne latérale composée de 5 carbones pour le THC et 3 pour le THCV. Cette différence a permis de mettre en évidence la relation entre la longueur de la chaîne carbonée et l'efficacité d'action sur les CB1. Il semblerait qu'une chaîne de 7 à 8 carbones soit la plus efficace (7).

Le THCA et le CBDA, précurseurs du THC et du CBD, ont des mécanismes différents des autres cannabinoïdes. Des tests *in vitro* montrent qu'ils agissent sur d'autres types de récepteurs que les CB1 et CB2. Notamment, ils inhibent les enzymes cyclooxygénases ce qui leur confère des activités anti-inflammatoires. Ils ont aussi des propriétés anti-nausées sur les nausées induites par les chimiothérapies (7).

- *Les terpènes*

Certains terpènes présents dans le cannabis ont eux aussi un rôle très important pour l'effet pharmacologique de cette plante. Ils peuvent agir en synergie avec les cannabinoïdes notamment en augmentant la perméabilité de la barrière hématoencéphalique. Ils interagissent aussi avec les récepteurs des neurotransmetteurs et modulent l'affinité du THC pour les CB1 (9).

Le myrcène est retrouvé dans de nombreuses plantes telles que le houblon ou la citronnelle, comme actif sédatif. Il a un arôme fruité aux notes de clou de girofle et devient acre à forte dose. Il peut être utilisé en parfumerie et cuisine. D'un point de vue pharmacologique, il va potentialiser l'action des cannabinoïdes et des terpènes. Il semblerait en effet qu'il augmente le passage des cannabinoïdes dans le cerveau via la barrière hématoencéphalique et augmente l'absorption à travers la peau. Le myrcène a aussi des propriétés analgésiques, en stimulant la libération d'opioïdes endogènes et devient sédatif à très forte dose. Il induit aussi une augmentation de la tolérance au glucose avec des effets semblables à la Metformine et présente des propriétés anti-inflammatoires. De plus, c'est un inhibiteur des acétylcholinestérases, il peut donc réduire les effets indésirables de déficits de la mémoire du THC (7) (9).

Le bêta-caryophyllène peut être utilisé dans l'alimentation, c'est d'ailleurs le principal composé donnant le goût épicé du poivre. Il est aussi présent dans d'autres plantes. L'avantage de cette molécule est sa biodisponibilité après administration orale. Bien qu'il n'ait pas une structure de cannabinoïde, il interagit avec leur récepteur CB2. Via cette liaison au CB2, il a des effets principalement périphériques notamment pour le traitement de

l'inflammation, de la douleur ou encore de l'athérosclérose. Des études ont montré des effets sur la colite, l'arthrite, le diabète, l'ischémie cérébrale, l'anxiété, la dépression, la fibrose du foie et Alzheimer. Il stimule aussi l'apoptose des cellules cancéreuses (7) (9).

Le Limonène est un terpène bien connu puisqu'il est déjà utilisé dans les parfums, les produits ménagers, l'alimentation et en médecine. On le retrouve par exemple dans l'huile essentielle de citron. C'est aussi le terpène le plus abondant du cannabis. Il se retrouve dans l'huile essentielle après extraction. En complément alimentaire, il permet la prévention du cancer, mais il a aussi des propriétés anti-oxydantes et anti-cancéreuses. Son métabolite principal, l'alcool pérylique est étudié pour sa probable activité anti-cancéreuse. Le limonène présente aussi des propriétés anxiolytiques et anti-inflammatoires (7) (9).

L'humulène, ou alpha-Caryophyllène est lui aussi présent dans le houblon et d'autres plantes tel que le ginseng. C'est un analogue du bêta-Caryophyllène. Il peut agir en synergie avec ce dernier, cependant il n'active pas les récepteurs CB2. Il présente des effets anti-inflammatoires et analgésiques topiques et systémiques. Il entraîne aussi la production de radicaux libres. À faible dose, ces derniers peuvent induire la formation de cellules cancéreuses, mais à plus forte dose, ils ont des propriétés anti-tumorales (induction de l'apoptose) (7).

4.1.4. Effets toxicologiques aigus

Une intoxication aiguë au cannabis correspond à la première utilisation ou à des utilisations très espacées dans le temps à but récréatif. Les effets obtenus lors de ces intoxications sont un mélange d'effets considérés comme thérapeutiques et comme indésirables pour le cannabis thérapeutique. Dans tous les cas, l'effet psychoactif, principalement dû au THC, est recherché et le cannabis est utilisé à dose suprathérapeutique. La puissance et la durée des effets vont varier en fonction de la concentration en différentes molécules, mais aussi des modalités de prises (méthodes et voies d'administration). Le surdosage n'entraîne pas de décès. En revanche, chez les enfants, il peut engendrer des troubles de la conscience et de l'hypotonie pouvant se transformer dans de rares cas (ingestion d'une très grande quantité de cannabis) en coma avec dépression respiratoire (17).

Les effets du cannabis sur l'usager lors d'une administration unique sont les suivants :

- Effets subjectifs : ce sont essentiellement ces effets qui sont recherchés. Ils vont se caractériser tout d'abord par une modification de l'humeur avec ivresse légère qui se traduit par une euphorie associée à une sensation de détente, de relaxation et de bien-être. Les usagers parlent d'impression de « planer ». On remarque des effets de désinhibition et une logorrhée. Une modification de la perception apparaît aussi avec une hyperesthésie sensorielle (visuelle, auditive, gustative et tactile) ainsi qu'une impression de ralentissement du temps. Pour certains usagers, cette phase peut au contraire être associée à de l'anxiété et de la dysphorie, notamment chez les premiers expérimentateurs ou chez des sujets dépressifs (18).

- Effets cognitifs et psychomoteurs : Ces effets sont très influencés par la quantité consommée et donc la quantité de THC retrouvée dans le sang. Ils peuvent être prolongés jusqu'à 24 heures après l'administration. Le cannabis entraîne principalement des troubles de l'attention et de l'amnésie à court terme (mémoire de travail spatiale, mémoire procédurale, apprentissage verbal et associatif). De plus, il peut produire un effet psychomimétique (dépersonnalisation, désillusions, paranoïa, pensées désorganisées voir hallucinations...). Ceci survient pour des doses très importantes ou chez des sujets avec des désordres psychotiques. Au niveau psychomoteur, on observe des troubles de l'attention, de la coordination perceptivomotrice et un allongement du temps de réaction. Tout ceci entraîne une incapacité de l'utilisateur à réaliser certaines tâches (conduire par exemple). Du fait de l'altération des fonctions cognitives, des mouvements oculaires peuvent aussi survenir et sont témoins d'une intoxication cannabique (17) (18).
- Effets cardiovasculaires : Ils vont varier en fonction de la quantité de THC ingérée et se traduisent principalement par une tachycardie (palpitations possibles) et une augmentation du débit cardiaque et cérébral. Une vasodilatation périphérique peut être observée avec apparition d'hypotension orthostatique, d'hypersudation et de céphalées (19).
- Effets broncho-pulmonaires (cannabis fumé) : Ces effets peuvent être comparés à ceux du tabac. On observe deux événements, une bronchodilatation immédiate et transitoire et une inflammation avec hyperréactivité bronchique. Ce dernier événement, souvent associé à une toux, est dû au THC, mais aussi aux produits de combustion (19).
- Autres effets : Des manifestations oculaires surviennent rapidement après la consommation telles que vasodilatation et irritation conjonctivales (yeux rouges) ou encore mydriase en cas de forte consommation. On peut aussi observer une augmentation de l'appétit, une sécheresse buccale, une hypothermie, des troubles digestifs voire des nausées, vomissements et diarrhées lors d'ingestion de plus fortes doses (19).

4.1.5. Effets toxicologiques chroniques

Lorsque le cannabis est utilisé de façon répétée et régulière, les symptômes d'imprégnation vont présenter des effets différents ou des intensités différentes par rapport à une intoxication aiguë. De plus, un mécanisme de tolérance se met en place.

- *La tolérance*

La tolérance à une substance psychoactive correspond à une diminution des effets observés, pour une dose donnée, après administration répétée. Cette tolérance disparaît suite à une longue période d'abstinence. La tolérance pharmacodynamique du cannabis, se traduisant par une diminution de ses effets aigus, est proportionnelle à la quantité de cannabis consommée en chronique. Les effets aigus vont être moins intenses et s'estomper plus vite. Ainsi, les troubles cognitifs (mémoire, vigilance, perception du temps) et psychomoteurs vont quasiment disparaître, indiquant le développement d'une tolérance totale face à ces effets. De même, la tachycardie, l'hypotension orthostatique, l'effet sur la température, le flux de salive, la pression intraoculaire et les fonctions électrophysiologiques vont être diminués. Finalement, des études ont même montré que la consommation régulière de cannabis peut ne pas entraîner d'effets sur le comportement social (20).

Les mécanismes impliqués dans la tolérance ne sont pas encore totalement élucidés. Ils sont principalement pharmacodynamiques même si des modifications pharmacocinétiques mineures peuvent apparaître. Une des pistes expliquant ce phénomène est une modification au niveau des récepteurs CB1. Ceci peut se traduire par une régulation/désensibilisation, un changement de conformation ou une internalisation du récepteur entraînant une diminution de l'interaction entre les cannabinoïdes et les CB1. Cette modification n'est pas uniforme dans le cerveau. En effet, des CB1 régulés peuvent être mis en évidence par exemple dans le striatum et le cervelet, mais pas dans le mésencéphale ventral. De même, l'hippocampe subit une désensibilisation de ces récepteurs plus efficace et plus rapide par rapport à d'autres zones du cerveau comme les ganglions de la base. Ceci permet d'expliquer les différences de tolérance qui se développent en fonction des effets, une tolérance totale pour les troubles cognitifs et une tolérance partielle pour certaines fonctions physiologiques (20).

- *Les manifestations cliniques*

Les effets lors d'une intoxication chronique au cannabis sont les suivants :

- Effets subjectifs : ces effets lors d'une consommation chronique sont les mêmes que lors d'une intoxication aiguë, mais du fait de la mise en place de la tolérance, ils sont atténués (18) (19),
- Effets cognitifs et psychomoteurs : Ces effets peuvent être les mêmes que lors d'une intoxication aiguë lorsque les consommateurs sont sous l'emprise du cannabis, mais diminués. Des manifestations sur les fonctions cognitives au long cours peuvent être observées, notamment une diminution de la mémoire à court terme (sans action sur la mémoire à long terme), des troubles de l'attention et de la concentration. Certaines études montrent des résultats contradictoires au sujet de la disparition totale de ces événements suite à l'arrêt définitif du cannabis. Les séquelles cognitives pourraient totalement disparaître après un temps d'arrêt de consommation variable. Il semblerait cependant que l'âge de début de consommation ait un lien avec les séquelles

cognitives retrouvées chez les usagers. En effet, des troubles de l'attention sont retrouvés chez des consommateurs ayant débuté leur consommation avant 16 ans. Ceci suggère qu'une consommation initiée durant l'adolescence, en phase de développement péripubertaire, entraîne des effets cognitifs persistant à l'âge adulte. Ce phénomène serait dû à une interférence entre le système endocannabinoïde et le développement cérébral. Les consommateurs de cannabis chronique peuvent être aussi sujets à des comorbidités psychiatriques. Ces dernières se traduisent par des troubles psychotiques et dépressifs, ainsi que des troubles anxieux et de l'humeur variant en fonction des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux, de l'âge de début de consommation et de la quantité consommée. De même, les troubles schizophréniques peuvent être augmentés chez les consommateurs ayant des prédispositions pour cette pathologie (antécédents familiaux). Un syndrome amotivationnel, se traduisant par une passivité, une apathie, un appauvrissement intellectuel et un retrait social, pourrait apparaître chez les consommateurs réguliers (18) (19),

- Effets cardiovasculaires : une consommation prolongée de cannabis peut entraîner une bradycardie et une hypotension. Ceci est expliqué par deux mécanismes : la diminution du tonus sympathique central et la stimulation des CB1. De plus, la diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être due au THC et à l'augmentation de la carboxyhémoglobine. Des artériopathies peuvent aussi être observées (18) (19),

- Effets broncho-pulmonaires (cannabis fumé): Les symptômes des perturbations bronchiques vont être une bronchite et une laryngite chroniques avec voix enrouée, toux, expectorations et râles sibilants. Tout ceci est causé par une atteinte inflammatoire entraînant un épaississement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une hyperplasie vasculaire, une infiltration de la muqueuse, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intra-alvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8. Une production de radicaux libres ainsi qu'une perturbation de l'activité des macrophages et du tapis ciliaire des alvéoles pulmonaires sont à l'origine de cette inflammation. L'altération de la fonction respiratoire liée au cannabis fumé en chronique est difficilement dissociable de celle causée par le tabac souvent présent dans les cigarettes de cannabis. Les résultats des études divergent sur le fait que le cannabis augmente ou non la survenue des altérations tabagiques (18) (19),

- Risques de cancer (cannabis fumé) : Le THC seul ne montre pas de propriétés mutagènes ou cancérigènes. En revanche, la fumée de cannabis a été montrée comme mutagène et cancérigène *in vitro* et *in vivo*. Elle provoque des cancers principalement des voies aérodigestives. Ceci serait principalement dû aux goudrons contenus dans cette fumée. En effet, lors de la combustion du cannabis, la structure cyclique des cannabinoïdes entraîne la formation d'une grande quantité d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Une cigarette de cannabis en contient entre 40 et 56 mg/cigarette, en comparaison, la limite maximale pour une cigarette classique est de 12 mg/cigarette. Ces goudrons favorisent tous les stades de la cancérogenèse (18) (19).

4.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du cannabis va dépendre de sa voie d'administration. Classiquement, le cannabis à usage récréatif est fumé ou mangé dans des préparations telles que les « space cakes ». Il est donc absorbé par voie pulmonaire ou orale. La pharmacocinétique de ses nombreux composants n'est pas entièrement connue. Ici sera présentée celle des deux principaux cannabinoïdes contenus dans la plante : le THC et le CBD. De plus, cette pharmacocinétique est différente des endocannabinoïdes qui vont avoir un effet plus puissant, mais beaucoup plus court que le cannabis.

4.2.1. Absorption

Le cannabis inhalé a des propriétés pharmacocinétiques semblables à une administration intraveineuse. En effet, l'absorption est très rapide (première détection de THC 2 minutes après le début de l'inhalation) et cette voie évite l'effet de premier passage hépatique. Cependant, une partie des molécules actives sont perdues dans la fumée secondaire, dans la pyrolyse ou le mégot, si le cannabis est fumé. Pour le THC et le CBD, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 à 10 minutes et est largement supérieure à celle par administration orale. Les biodisponibilités du THC et du CBD, par cette voie d'administration, sont respectivement de 10 à 35% (variabilité sujet et inhalation dépendante) et de 31%. Tous ces paramètres sont variables en fonction du nombre d'inhalations, de la durée et du volume de ces inhalations, mais aussi du délai entre chaque inhalation. On remarque que la concentration maximale de THC ainsi que sa quantité totale absorbée est plus importante pour les fumeurs fréquents, ceci est dû à une façon de fumer plus efficace (4) (21) (22).

Par voie orale, la biodisponibilité du cannabis est beaucoup plus faible que par voie pulmonaire. Elle atteint uniquement 6% (10 à 20% pour du THC synthétique en capsules). De plus, sa concentration maximale plasmatique est beaucoup plus basse et atteinte beaucoup plus lentement (environ 120 minutes). Ceci est dû au caractère très lipophile du THC et du CBD, mais aussi au fait que leur absorption est variable et qu'ils subissent un fort premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques de THC après administration orale atteignent seulement 10% de celles obtenues lorsque le cannabis est inhalé, à dose

équivalente. De plus, le métabolite 11-hydroxy-THC est retrouvé dans le sang à des concentrations équivalentes puis supérieures à celles du THC. Le 11-hydroxy-THC est un métabolite actif, il a des propriétés psychoactives équivalentes ou supérieures au THC par cette voie d'administration et contribue donc à l'effet psychoactif du cannabis (4) (21) (22).

4.2.2. Distribution

Dans le sang, le THC pénètre très peu dans les hématies et se lie à 95-99% aux protéines (essentiellement des lipoprotéines). Les cannabinoïdes vont se distribuer très rapidement dans l'organisme et dans un grand volume de distribution, tout d'abord dans les tissus très vascularisés tels que les poumons, le cœur, le cerveau ou le foie. Ils vont ensuite atteindre les organes moins vascularisés jusqu'à ce qu'un équilibre se mette en place. Le THC peut se retrouver dans le placenta ou dans le lait maternel. Du fait de leur haute lipophilie, les cannabinoïdes vont préférentiellement se distribuer dans les tissus adipeux, y être stockés et lentement relargués dans la circulation. Lors d'un usage chronique, les cannabinoïdes vont donc s'accumuler dans ces tissus adipeux. Dans le cerveau, seulement un faible pourcentage de la dose de THC est détecté au moment où les effets psychoactifs sont maximums. Cela est probablement dû au débit sanguin cérébral élevé qui apporte puis extrait une grande partie du THC. La pénétration cérébrale du 11-hydroxy-THC est plus rapide et plus importante que celle du THC (4) (21) (22).

4.2.3. Métabolisme

Le métabolisme des cannabinoïdes est très complexe. Pour le THC, il est essentiellement hépatique. Le THC subit principalement des hydroxylations ou des oxydations via les enzymes CYP450, notamment la CYP2C9, la CYP2C19 et la CYP3A4. Il est majoritairement métabolisé en 11-hydroxy-THC puis en 11-carboxy-THC. Le 11-carboxy-THC subit ensuite une glucuroconjugaison pour atteindre sa forme finale. Ce métabolisme peut aussi se dérouler dans des tissus comportant les CYP450 tels que l'intestin grêle et le cerveau. Le CBD lui est aussi métabolisé par voie hépatique via les CYP2C19 et CYP3A4 puis les CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6. Il est premièrement hydroxylé en 7-OH-CBD puis subit d'autres métabolisations. La pharmacologie de ces métabolites n'est pas connue (4) (21) (22).

Selon la voie d'administration, le métabolisme des cannabinoïdes va varier. En effet, lors d'une administration orale, le premier passage hépatique est important. Les métabolites se retrouvent donc en plus grande quantité dans la circulation sanguine, notamment le 11-hydroxy-THC qui a lui aussi des propriétés psychoactives. Ceci peut donc entraîner des intensités d'effets variables (4) (21) (22).

4.2.4. Elimination

La demi-vie du THC varie énormément. L'équilibre de concentration entre le sang et les tissus adipeux est long à se mettre en place. La demi-vie est donc multiphasique et difficile à estimer. On observe tout d'abord une demi-vie initiale qui est très rapide (quelques dizaines de minutes) et due au stockage dans les tissus adipeux puis une demi-vie finale qui est

beaucoup plus longue (23 à 26 heures voir plus). Cette dernière est due à la forte redistribution du THC depuis les tissus graisseux et est indépendante de la voie d'administration. Dans le cas de fumeurs chroniques avec du THC stocké dans les tissus adipeux profonds, cette demi-vie finale est donc plus longue. En effet, des concentrations supérieures à 1 µg/L peuvent être observées après plus de 24 heures. De même, après une seule administration, des métabolites du THC peuvent être retrouvés dans les urines ou les selles après 5 semaines (Figure 15) (4) (21) (22).

L'élimination des cannabinoïdes est principalement fécale et beaucoup plus faiblement urinaire. Ceci est dû à un intense cycle entérohépatique des cannabinoïdes, leur forte liaison protéique, mais aussi une importante réabsorption tubulaire liée à leur forte lipophilie (4) (21) (22).

Après une administration orale, 30 à 65% du THC est éliminé dans les fèces avec seulement 5% sous forme inchangée et 15 à 30% dans les urines avec 0.05% de forme inchangée. Le métabolite principalement retrouvé après élimination est le 11-COOH-THC (sous forme native et glucuroconjugué). Le CBC présente sensiblement le même profil d'élimination que le THC avec une demi-vie terminale après inhalation allant jusqu'à environ 31 heures (4) (21) (22).

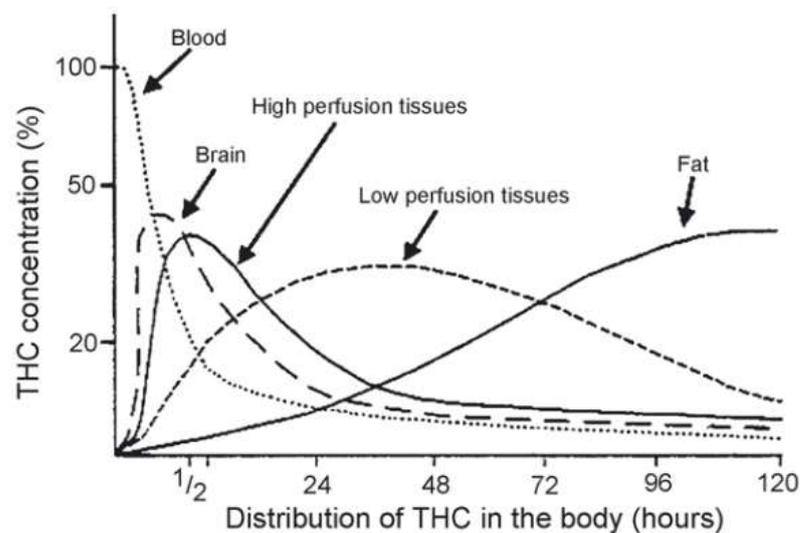


Figure 15 : Pharmacocinétique du THC après inhalation (22)

4.3. Dépendance et sevrage

Lors d'une consommation chronique, la dépendance à une substance pharmacologique est mise en évidence par les propriétés discriminatives et renforçantes de la molécule (conditionnement spatial, autostimulation et auto-administration), mais aussi par l'apparition d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de la consommation. Dans le cas du cannabis, de nombreuses études sur les animaux (rongeurs, primates) et sur l'humain ont été réalisées afin de mettre en évidence l'apparition de dépendance et de sevrage. La dépendance chez ces derniers est démontrée par l'auto-administration de la substance dans différentes conditions. Le syndrome de sevrage lui est révélé par l'apparition de symptômes lors d'un

arrêt pharmacologiquement induit (animaux) ou lors d'une période d'abstinence (animaux et humains). Ces symptômes disparaissent lorsque l'administration du cannabis reprend. Suite à ces nombreuses études, le syndrome de sevrage du cannabis a été formellement reconnu dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM 5) de l'Association américaine de psychiatrie, parue en 2013. En effet, différents critères ont été validés : les effets d'abstinence se produisent de manière fiable et sont cliniquement importants, ne sont pas rares, sont bien définis dans le temps et transitoires, apparaissent lors de l'arrêt du cannabis ou du THC et diminuent lors de la réadministration de ces derniers (19) (23) (24) (25).

- *Mécanisme*

Le mécanisme de la dépendance et du sevrage a été mis en évidence chez les animaux. Des modifications des mécanismes de signalisation intracellulaire au niveau du cervelet apparaissent. En effet, un lien a été fait entre l'activité de la voie de l'adénylate cyclase (rôle dans l'action des cannabinoïdes) et les signes somatiques de sevrage aux cannabis. De plus, au niveau du noyau central de l'amygdale, on observe une augmentation de la libération de corticotropin releasing factor suivie par l'activation du protooncogène Fos. Cette deuxième modification pourrait être impliquée dans l'apparition de l'état de malaise lors du sevrage. Enfin, il apparaît aussi une diminution de l'activité dopaminergique mésolimbique qui joue un rôle important dans le développement de ce syndrome. Le récepteur impliqué dans ces mécanismes est le CB1 (19) (24).

- *Symptômes du syndrome de sevrage*

Le syndrome de sevrage est observé lors de l'administration chronique de cannabis, mais aussi de THC. Il semblerait que le THC joue un rôle essentiel dans la dépendance au cannabis. Le syndrome de sevrage est la plupart du temps mis en évidence sur des gros fumeurs et des fumeurs quotidiens. Il apparaît 24 heures après l'arrêt du cannabis avec un pic de symptômes entre 2 et 6 jours et le retour à la normale se fait après 2 à 3 semaines de sevrage (23) (24) (25).

Les symptômes de ce sevrage en fonction de leur occurrence sont présentés dans le Tableau II. Ils dépendent de la concentration en THC consommé et peuvent être aggravés dans certains cas particuliers tels que la présence de troubles psychiatriques ou de polydépendance chez le consommateur (23) (24) (25).

Tableau II : Symptômes du syndrome sevrage au cannabis (25)

Symptômes les plus courants
Colère, agression, irritabilité
Anxiété/nervosité
Diminution de l'appétit/perte de poids
Agitation
Difficultés de sommeil avec rêves étranges

Symptômes les moins courants

Frissons
Humeur dépressive
Douleurs à l'estomac/inconfort physique
Tremblement
Transpiration

D'après le DSM-5, afin de déterminer si oui ou non, un consommateur subit un syndrome sevrage au cannabis, différents critères doivent être validés, ces critères sont référencés dans la Figure 16 (18).

A. Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongée.
B. Au moins trois des manifestations suivantes se développant dans les jours suivant le critère A :

- irritabilité, colère ou agressivité ;
- nervosité ou anxiété ;
- insomnie ;
- appétit diminué ou perte de poids ;
- agitation ;
- humeur dysphorique ou dépressive ;
- symptômes somatiques entraînant une souffrance cliniquement significative : au moins un symptôme parmi les suivant : douleur épigastrique, tremblements, sueurs, fièvre, frissons, céphalées.

C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
D. Ces symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Figure 16 : Critères DSM 5 du sevrage au cannabis (18)

Via le système endocannabinoïde, la plante *Cannabis sativa* et ses diverses molécules ont donc de nombreux effets sur le corps humain. Au-delà de son usage récréatif délétère pour le consommateur, cette plante peut être envisagée en thérapeutique. Son potentiel dans ce domaine est vaste et mérite d'être exploré.

Partie II : Cannabis et usage thérapeutique

1. Utilisation de la plante et de ses dérivés

1.1. Les produits utilisés

1.1.1. La plante séchée

- *Production de plantes*

Dans certains pays, où le cannabis thérapeutique est légal et largement utilisé, des producteurs de cannabis ont vu le jour. On peut par exemple citer, Bedrocan® aux Pays-Bas, CanniMed® au Canada ou encore Tikun Olam® en Israël. Tous ces producteurs de cannabis thérapeutique utilisent la culture intérieure sous serre pour contrôler au mieux les paramètres de culture (Figure 17). De la graine jusqu'à la mise en conditionnement de la plante séchée, tout est standardisé afin d'assurer un produit de qualité avec des concentrations en cannabinoïdes constantes, d'une production à l'autre (26).



Figure 17 : Serres de Cannabis sativa (27)

Les graines destinées à l'usage thérapeutique sont bien connues génétiquement et sont sélectionnées en fonction des concentrations en cannabinoïdes souhaitées dans le produit fini. Une graine, pour chaque type de plantes cultivées, est utilisée pour produire la première plante. Puis, les autres plantes sont obtenues par repiquage afin d'éviter les dérives génétiques. Les nouveaux plants sont placés dans de la laine de roche en attendant la taille nécessaire pour être plantés en pot dans la terre, sous serre. Cette culture sous serre permet de contrôler les paramètres ambiants (humidité, température et lumière) et d'éviter la contamination par des microorganismes. Ensuite, les plants de cannabis sont séchés puis les branches et les feuilles sont enlevées. Les fleurs récupérées sont alors conditionnées ou subissent une extraction de leur huile (26).

Pour vérifier la qualité, des contrôles sont réalisés sur les plantes séchées obtenues. Ces tests peuvent varier en fonction des normes utilisées par le laboratoire (bonne pratique de fabrication, normes qualité) et portent sur : l'identification du type de plantes, de ses PA, l'absence de microorganismes, de pesticides, de métaux lourds, de contaminants et la teneur en eau (26).

- *Les produits*

Les produits obtenus à partir de la plante séchée sont principalement les fleurs de cannabis conditionnées telles quelles. Elles sont différenciées par leur teneur en CBD et THC. En effet, les concentrations renfermées par les différentes plantes vont définir leurs effets et donc leurs indications. Ces fleurs séchées peuvent être conditionnées dans des sachets, des pots, sous forme de cigarettes ou de gélules (Figure 18). On peut retrouver, par exemple, Bedroninol® *Cannabis sativa sativa* avec 13.5% de THC et moins de 1% de CBD (Bedrocan®), CanniMed 9-9 avec 9% de THC et 9.5% de CBD (CanniMed®) ou encore Avidekel® *Cannabis sativa indica* avec 1% de THC et 16% de CBD (Tikun Olam®) (27) (28) (29).



Figure 18 : Produits à base de cannabis séchés (27) (28)

1.1.2. La transformation du cannabis thérapeutique

- *Extraction de l'huile*

L'une des méthodes les plus utilisées pour extraire l'huile de cannabis à partir des plantes séchées est l'extraction par dioxyde de carbone (CO₂) supercritique (Figure 19). Cette technique consiste à porter le CO₂ à une certaine température et pression pour qu'il soit à l'état supercritique et serve de solvant d'extraction. Il peut éventuellement être accompagné d'un co-solvant. Le CO₂, dans cet état entre liquide et gaz, est mis en contact avec la matière végétale dans l'extracteur. Il en extrait alors l'huile riche en cannabinoïdes. Ensuite, le CO₂ chargé en substances actives passe dans le séparateur, où les conditions de température et de pression sont modifiées. Le CO₂ retrouve son état gazeux et les extraits de PA sont recueillis (30).

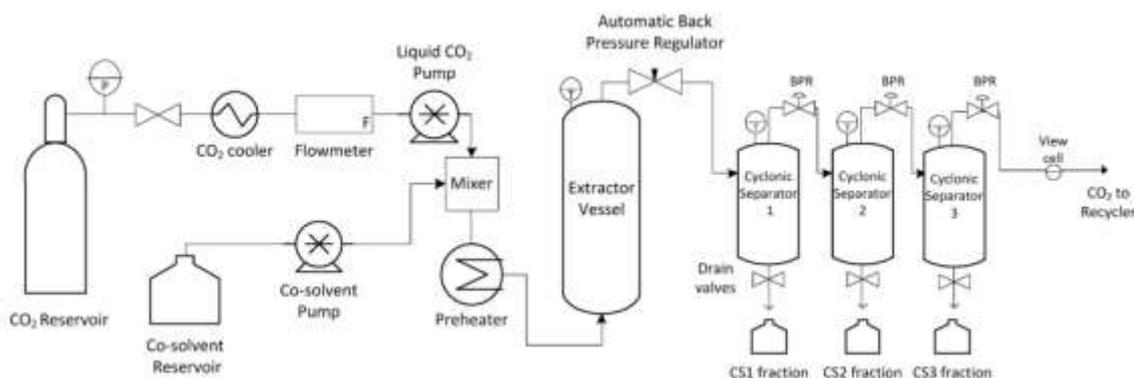


Figure 19 : Schéma de l'extraction par CO₂ supercritique (29)

- *Les produits*

L'huile obtenue est très concentrée en cannabinoïdes. Elle est donc généralement diluée avec d'autres huiles (huile d'amande ou huile d'olive, par exemple) pour obtenir les concentrations en THC et CBD souhaitées. Elle est la plupart du temps conditionnée dans des flacons en verre, mais peut aussi se présenter sous forme de capsules molles (Figure 20). Comme pour les plantes séchées, la plante d'origine et les concentrations en THC et CBD sont disponibles (27) (28) (29) (31).



Figure 20 : Flacons d'huile de cannabis (27) (31)

1.2. Les voies et techniques d'administration

Le cannabis à usage thérapeutique est administré principalement selon trois voies : pulmonaire, orale ou cutanée. Les méthodes utilisées sont les mêmes que celles utilisées pour son usage récréatif ou sont des techniques spécialement développées. Les techniques développées pour l'usage thérapeutique sont plus saines pour le patient et permettent de mieux contrôler les quantités administrées. Les techniques d'administration en fonction de la pathologie visée sont encore peu standardisées. Et, selon le statut du cannabis dans le pays, les patients peuvent être contraints de préparer eux-mêmes « leur médicament ».

La forme et la voie d'administration vont définir le début, l'intensité et la durée des effets. Pour qu'elles soient adaptées au patient, il faut prendre en compte la précision de la dose, la biodisponibilité, le type d'action souhaités ainsi que la reproductibilité de la méthode et sa sécurité (26).

- *Voie pulmonaire*

La voie pulmonaire est la plus rapide et permet d'obtenir des concentrations importantes en cannabinoïdes dans le sang. Les effets sont donc quasi immédiats, mais s'estompent plus rapidement qu'après une administration orale. La quantité de cannabinoïdes absorbée dépend de la profondeur de l'inhalation et du temps où le patient retient son souffle. Pour cette voie, c'est principalement le cannabis sous forme de fleurs séchées qui est utilisé (26).

Les différentes techniques de consommation par voie pulmonaire sont les suivantes :

- La cigarette de cannabis (coupée avec du tabac ou non), les pipes (à eau ou non) et les bangs : Les fleurs de cannabis sont utilisées pour ces 3 techniques et sont brûlées afin de libérer les cannabinoïdes. Ces modes de consommation génèrent des produits de combustion et sont donc dangereux pour le patient. Le bang est une pipe à eau comportant une chambre dans laquelle s'accumule la fumée permettant aux consommateurs d'inhaler une fumée plus concentrée. Bien que ces techniques ne soient pas saines pour le patient, elles sont utilisées pour l'usage thérapeutique. En Israël, par exemple, les médecins peuvent prescrire des cigarettes de cannabis pour évaluer si le patient est répondeur au traitement. Si c'est le cas, le patient pourra alors investir dans un vaporisateur (environ 400 € pour un Volcano Medic®) (2) (3) (26).
- Les cigarettes électroniques : Avec le développement des cigarettes électroniques, les e-liquides à base de cannabinoïdes ont vu le jour et sont parfois utilisés (2).
- Les vaporisateurs : Les fleurs de cannabis sont aussi utilisées pour ces derniers. Cette méthode d'administration a été spécialement développée pour l'usage thérapeutique du patient. En effet, elle permet de chauffer la matière végétale à une température entre 130°C et 225°C (178°C visée) et ainsi ne la brûle pas. La température de chauffe entraîne la décarboxylation des cannabinoïdes pour qu'ils soient actifs, sans brûler la matière végétale pour supprimer l'effet toxique. À cette température, la vapeur produite est riche en cannabinoïdes, mais les produits de combustion ne sont pas créés. On retrouve différents types de vaporisateurs allant des mini-vaporisateurs jusqu'au vaporisateur à usage hospitaliers. On peut citer, par exemple, le Volcano Medic® développé par Bedrocan® (Figure 21). Des études ont été réalisées sur ce produit afin qu'il soit reconnu comme dispositif médical dans certains pays. Il peut être utilisé avec des fleurs séchées ou des cannabinoïdes purs dissous dans l'alcool (2) (26) (28).



Figure 21 : Le vaporisateur Volcano Medic®

- *Voie orale*

Pour cette voie, les cannabinoïdes sont absorbés par le tube digestif. Les effets sont obtenus plus lentement que par inhalation et les concentrations sont plus faibles du fait du premier passage hépatique.

Pour cette voie, les différentes méthodes de consommations sont les suivantes :

- Les extraits ou huiles de cannabis: Les gouttes de ces extraits sont déposées directement sur la langue par le patient. Ainsi une partie de la dose est absorbée en sublinguale permettant une action plus rapide et limitant le premier passage hépatique. L'huile peut aussi être conditionnée en capsule molle (26).
- Les gélules : Les fleurs de cannabis sont chauffées afin de décarboxyler les cannabinoïdes. Puis, elles sont conditionnées en gélules (avec éventuellement une étape de broyage) (2).
- Les infusions : Les fleurs de cannabis peuvent être infusées dans de l'eau chaude. L'infusion doit ensuite être rapidement consommée par le patient. Les concentrations de ces préparations sont plus faibles que pour les autres types de préparations, car les cannabinoïdes sont principalement hydrophobes. De plus, la température de l'eau n'est pas assez élevée pour décarboxyler correctement les cannabinoïdes de la plante. Ils sont donc majoritairement sous forme acide (2) (26) (28).
- Les comestibles : Ce sont des préparations généralement réalisées à partir de beurre de cannabis (beurre qui a cuit avec des fleurs de cannabis pour en extraire les cannabinoïdes liposolubles). Ce beurre est utilisé pour confectionner des « space cakes » (par exemple, des cookies ou des brownies). Ce mode de consommation provient de l'usage récréatif. Les concentrations en cannabinoïdes sont difficiles à doser et les effets difficiles à prévoir. Pour les contrôler au mieux, l'utilisation de recette standard est nécessaire. De plus, les effets sont lents à se manifester et le patient peut être tenté d'en reprendre (2) (26) (28).

- *Voie cutanée*

La voie cutanée est plutôt utilisée pour un effet local sur la zone d'application de la dose. Elle permet de soulager certaines pathologies de peau, ou des douleurs musculaires et articulaires. Cette voie est moins communément utilisée. Les formes destinées à une application cutanée peuvent être des crèmes ou des cataplasmes. Des patchs pourraient aussi voir le jour prochainement et seraient destinés à une absorption systémique (2) (26).

1.3. Les indications possibles

1.3.1. Les troubles digestifs

- *Perte d'appétit, perte de poids, cachexie et anorexie*

L'un des effets communément rapportés lors de l'usage récréatif du cannabis est la stimulation de l'appétit avec une meilleure perception du goût des aliments. Ce n'est donc pas étonnant que les cannabinoïdes, plus particulièrement le THC et les agonistes CB1, participent au contrôle global du poids corporel et de l'appétit. Ils interagissent avec des systèmes de régulation de l'homéostasie énergétique du corps au niveau central et périphérique (intestin). Ainsi, chez les personnes souffrant d'anorexie et de boulimie nerveuse, on observe une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 dans le cortex insulaire, le lobe temporal inférieur et le lobe frontal. De nombreuses études ont montré l'efficacité de la stimulation des CB1 pour retrouver un poids normal chez les sujets souffrant d'anorexie nerveuse ou d'anorexie due à de nombreuses pathologies (Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), cancer, Alzheimer et hépatite C). En effet, le cannabis augmente le gain de poids, le nombre de prises et les quantités alimentaires journalières grâce à la stimulation de l'appétit et la diminution des nausées et du dégoût pour les aliments. Une prise de 5 mg de THC par jour suffit pour augmenter l'appétit. Aujourd'hui, deux médicaments à base de THC synthétique sont commercialisés dans ce domaine, le Marinol® et le Syndros®. De même, le Rimonabant, molécule antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, était utilisé pour le traitement de l'obésité, car il diminuait la prise de nourriture chez les patients. Ce médicament a été retiré du marché pour des problèmes de pharmacovigilance (anxiété et tendances suicidaires) (1) (4) (32) (33) (34).

- *Nausées et vomissements*

La présence des endocannabinoïdes et de leurs récepteurs dans le système digestif leur permet de jouer un rôle important dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements. Dans les modèles animaux, les cannabinoïdes agonistes sont efficaces par action directe sur le SNC. Des études ont montré l'efficacité du THC seul, du THC et du CBD et du cannabis sur les nausées et vomissements chimio-induits par rapport au placebo. Ainsi, trois médicaments sont déjà sur le marché pour cette indication. Ce sont le Marinol® et le Syndros® à base de THC de synthèse et le Cesamet® contenant un analogue du THC synthétique. De même, le Sativex® (spray buccal à base de THC et CBD naturels) en association avec les traitements classiques améliore les nausées et vomissements des patients sous chimiothérapies. Il peut aussi être indiqué dans le traitement de ces derniers induits par le SIDA, l'hépatite C, la grossesse, la migraine ou encore les traitements par opioïdes (1) (4) (32) (33) (34) (35) (36).

- *Perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, crampes et sécrétions acides*

Au-delà de la stimulation de l'appétit et de la prévention des nausées et vomissements, le système endocannabinoïde joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Ainsi, de très nombreuses affections intestinales aux symptômes variés telles que les ulcères gastriques, la maladie de Crohn, les diarrhées sécrétoires et le syndrome du côlon irritable peuvent être traitées en agissant sur ce système. Premièrement, l'activation des CB1 par des agonistes va entraîner une réduction de la motilité intestinale, des sécrétions gastriques et une gastro-protection. La réduction de la sécrétion gastrique se fait via les récepteurs CB1 présents sur les neurones cholinergiques pré et post ganglionnaires induisant la suppression du signal vagal à l'estomac. Cette réduction a lieu uniquement en cas de sécrétions anormalement importantes. Deuxièmement, l'activation des CB2, présents en moins grande quantité que les CB1, va agir sur les nausées, la régulation de la motilité, mais aussi la composante inflammatoire de ces maladies. En agissant sur ces deux récepteurs, la muqueuse gastrique va être protégée de l'érosion, des lésions et de l'inflammation. Un troisième récepteur aux cannabinoïdes, appelé Récepteur Protéine G-55 (GPR55), semble aussi jouer un rôle dans la régulation de la motilité intestinale. Des études sur les animaux souffrant de pathologies inflammatoires de l'intestin ont montré que les récepteurs CB1 et CB2 et l'anandamide sont surexprimés et les enzymes de dégradation des endocannabinoïdes sous exprimés. De même, les cannabinoïdes ont montré un effet protecteur sur ces pathologies en réduisant les symptômes, en particulier le CBC, le CBD, le CBG et le THCA. Cependant, l'efficacité des cannabinoïdes sur ces pathologies doit être cliniquement prouvée (1) (34) (35) (36).

1.3.2. Les troubles psychiatriques et neurologiques

- *Symptômes psychiatriques*

Les cannabinoïdes semblent avoir des bénéfices sur de nombreux symptômes psychiatriques. Cependant, du fait de leurs effets indésirables dans ce domaine, ces bénéfices sont controversés et pourraient être dose-dépendants et patient-dépendants (état psychiatrique lors de la consommation, terrain psychiatrique, personnalité, patient répondeur ou non). En effet, certains patients réagiraient positivement et d'autres négativement au cannabis d'un point de vue psychiatrique.

Les cannabinoïdes peuvent agir sur les insomnies et les problèmes de sommeil en améliorant la qualité du sommeil. Le CBD pourrait ainsi traiter l'insomnie dans les troubles du sommeil paradoxal et aussi la somnolence diurne excessive. Le THC, lui, semble diminuer le temps d'endormissement, mais son utilisation au long cours peut altérer le sommeil. De même, le THC pourrait réduire les cauchemars liés au syndrome de stress post-traumatique (SSPT) et améliorer le sommeil des patients souffrant de douleurs chroniques variées. Ces effets sur le sommeil ne semblent pas être soumis au mécanisme de tolérance et perdurent dans le temps. Dans le cas de SSPT, les cauchemars peuvent diminuer voire totalement disparaître, les flashbacks et sueurs nocturnes diminuent eux aussi et le temps et la qualité du

sommeil augmentent. Cette efficacité sur les SSPT est due à l'action du système cannabinoïde sur la mémoire des souvenirs désagréables. En effet, lors d'études sur des modèles animaux de SSPT, une forte imprégnation de l'amygdale a été observée, région du cerveau responsable de la mémorisation des souvenirs d'événements à forte composante émotionnelle (1) (4) (15) (34).

En ce qui concerne l'anxiété, le cannabis peut être anxiolytique, mais aussi anxiogène. Le Rimonabant (antagoniste des CB1) avait été retiré du marché pour cause d'anxiété et de tendances suicidaires chez les utilisateurs. Ceci traduit bien une implication du système endocannabinoïde et des récepteurs CB1 dans les mécanismes de cette pathologie. De même, le blocage des enzymes de dégradation des endocannabinoïdes entraîne un effet anxiolytique. D'après différentes études sur l'animal, cet effet serait dû à l'action sur les CB1 et les CB2. Les molécules du cannabis ont des effets qui diffèrent dans ce domaine. À faible dose, le THC est anxiolytique et à forte dose anxiogène, notamment chez les personnes n'ayant jamais utilisé de cannabis auparavant. Le CBD lui est toujours anxiolytique grâce à son action sur le système limbique et paralimbique. Le CBD peut même contrebalancer les effets anxiogènes du THC. Ces propriétés semblent dues à une action mal connue sur les récepteurs de la sérotonine et non ceux des cannabinoïdes. Des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer ces propriétés à grande échelle, car les preuves sont actuellement faibles. Avec l'augmentation actuelle du stress et de l'anxiété des populations, cette indication du cannabis pourrait être bénéfique pour le traitement de ces symptômes au fort impact sur la qualité de vie (1) (4) (15) (32).

Chez les gros fumeurs de cannabis, il existerait une association entre cannabis et schizophrénie, en particulier lors d'exposition chez de jeunes consommateurs avec un cerveau encore incomplètement développé ou des personnes avec un terrain psychotique. Cependant, du fait de la complexité de la maladie et de la variabilité des souches de cannabis, ces liens sont difficiles à confirmer. Il semblerait que le THC est un effet psychotique et le CBD un effet antipsychotique en agissant au niveau du striatum, de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Cependant, le lien entre THC et schizophrénie et CBD et traitement de la schizophrénie sont difficiles à établir. Lors de la consommation de cannabis, de fortes concentrations en CBD dans la plante viennent contrebalancer les effets du THC et ainsi limiter les effets psychotiques et de perte de mémoire. L'action antipsychotique du CBD a été démontrée sur des modèles de psychoses animales et humaines. Une étude clinique conduite sur des patients schizophrènes a révélé des effets du CBD comparables à un antipsychotique classique (amisulpride) avec moins d'effets indésirables. Son mécanisme d'action pour cette indication n'est pas connu, mais semble différer des médicaments standards. En plus de son action sur le SNC, la schizophrénie a une composante inflammatoire sur laquelle le CBD peut aussi agir pour soigner cette pathologie (32) (33) (34).

Lors de l'utilisation du dronabinol (THC de synthèse) pour le traitement symptomatique de pathologies telles que le cancer, le SIDA ou la sclérose en plaques (SEP), de nombreux patients ont décrit une amélioration de leur état dépressif associé à ces maladies. Le cannabis a donc plusieurs effets sur ces pathologies et permet de limiter les sentiments de

découragement et de désespoir qui sont néfastes pour ces patients. Lors d'enquêtes sur patients, l'amélioration de la dépression a été observée pour des doses n'entraînant pas d'effets psychoactifs. D'autres expériences avec du dronabinol ont montré son efficacité sur des dépressions endogènes non liées à des pathologies graves. Le lien entre système cannabinoïde et dépression semble être dû aux récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 joueraient un rôle majeur dans la neurogenèse, sous régulée lors de dépressions et augmentée par les traitements antidépresseurs. Les récepteurs CB2 semblent avoir un effet différent des antidépresseurs encore non qualifié sur la dépression. Cependant, l'impact du cannabis sur ce type de dépression manque encore de preuves scientifiques. Son utilisation pour les psychoses (dépression, schizophrénie, bipolarité) reste difficile à évaluer et semble limitée à un faible nombre de patients répondeurs (15) (34).

- *Syndrome de dépendance physique et de stress*

Les cannabinoïdes peuvent être utilisés dans les états de dépendance et de manque aux benzodiazépines, aux opiacés et à l'alcool. Les effets pourraient être une diminution des symptômes de dépendance physique et la réduction du stress associé à l'arrêt de la substance. Cependant, les dépendances nécessitent une prise en charge sociopsychologique importante et le cannabis devrait être seulement un complément dans la thérapeutique de ces syndromes en gardant en tête le potentiel addictif de ce dernier (2) (34).

- *Troubles de l'attention et hyperactivité*

Le cannabis pourrait être bénéfique dans le traitement des troubles de l'attention et l'hyperactivité. Ces observations proviennent de témoignages de patients ayant utilisé le cannabis pour cette indication. Il améliorerait les troubles de l'humeur et les capacités de concentration (2) (34).

- *Troubles du mouvement*

Certaines études cliniques ont rapporté une prévention des tics de blocage de la voix et des comorbidités associées au syndrome de Gilles de la Tourette après un traitement chronique au cannabis ou au dronabinol. Chez certains patients, un contrôle total des symptômes a été observé. Cependant, des études rapportent de faibles bénéfices. Les effets seraient, en plus de la diminution des tics, une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs, de l'attention, de l'impulsivité, de l'anxiété, de l'irritabilité, des accès de colère et du sommeil. Ainsi, l'impact du cannabis sur le syndrome de Gilles de la Tourette pourrait être dû à la composante anxiolytique plutôt qu'un véritable effet anti-tic. De plus, le cannabis semble être plus efficace que le THC seul ou combiné au CBD. Des améliorations semblables peuvent être observées chez les patients souffrants de dystonies et de dyskinésies tardives. Pour les patients atteints de SEP, un effet anti-ataxique est observé ainsi qu'une diminution des tremblements (1) (2) (4) (34) (37).

Enfin, en préclinique, des effets positifs sur les symptômes moteurs ont été observés pour la maladie de parkinson et la dyskinésie induite par la L-dopa lors du traitement de cette maladie. Paradoxalement, les antagonistes et les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes semblent être efficaces pour ces deux indications sans compromettre l'efficacité de la L-dopa. Cela dépendrait du modèle animal, du design de l'étude et de la zone des noyaux gris centraux ciblée par le traitement. Enfin, malgré quelques rapports positifs, les bénéfices des cannabinoïdes sur ces symptômes moteurs lors des études cliniques ont été que peu concluants (38).

- *Spasticité, crampes et douleurs*

Plus de 85% des patients atteints de SEP souffrent de spasticité. Ce symptôme correspond à une plus grande résistance du muscle à un mouvement passif. Actuellement, des traitements existent, mais tous les patients ne répondent pas à ces derniers ou les tolèrent mal. C'est dans ce contexte que le cannabis peut s'insérer dans le traitement des spasticités. Des modèles animaux ont démontré qu'il pouvait contrôler la spasticité. En effet, les animaux atteints de SEP ont leur concentration en endocannabinoïdes considérablement plus élevée. De nombreuses études rapportent l'efficacité du cannabis dans ce contexte avec une diminution de la spasticité et des douleurs chroniques qui en découlent. D'autres symptômes de la maladie ont été soulagés tels que les problèmes liés à l'effet de la spasticité sur la vessie, les problèmes de sommeil ou encore de coordination motrice. De plus, une bonne tolérance est observée. Le cannabis pourrait aussi être efficace sur la spasticité due aux lésions de la moelle épinière (paraplégies). Un médicament à base de THC et de CBD existe pour traiter les patients atteints de SEP, le Sativex® (1) (4) (32) (33) (34).

- *Convulsions*

Des études précliniques et cliniques ont évalué l'efficacité du CBD et de son analogue propyle, le cannabivarine dans le traitement des convulsions induites par l'épilepsie. Le mécanisme d'action de ces derniers n'est pas élucidé, mais le système endocannabinoïde semble bien impliqué dans la modulation des convulsions et la régulation de la neuro-excitation. En effet, le THC a montré des propriétés anti-convulsivantes par action sur les récepteurs CB1. Le CBD, lui, a une très faible affinité pour les CB1. Différentes hypothèses existent quant à son mécanisme d'action : action indirecte sur les CB1 par blocage de l'élimination de l'anandamide, interaction avec d'autres types de récepteurs (notamment le GPR55), modulation de canaux ioniques ou encore modulation de la libération du facteur de nécrose tumoral (TNF). Une étude sur des patients adultes et enfants résistants aux traitements classiques de l'épilepsie a montré une amélioration significative des symptômes notamment une diminution de la fréquence des convulsions après un traitement au CBD avec peu d'effets indésirables. De plus, le médicament Epidiolex® a été récemment autorisé par la Food And Drug Administration (FDA). À base de CBD, il est indiqué dans le traitement de deux formes sévères d'épilepsie chez les enfants : le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet (1) (4) (32) (33) (34) (39).

- *Douleurs neuropathiques chroniques*

Les douleurs neuropathiques chroniques sont difficiles à traiter et impactent énormément la qualité de vie des patients. Via l'activation des CB1 principalement, les agonistes des cannabinoïdes ont un effet analgésique sur ce type de douleurs. Cette efficacité est partiellement due à la modulation des voies d'inhibition supraspinales descendantes. Des études ont été réalisées avec du cannabis fumé, du THC et du nabiximols (THC et CBD, Sativex®). Leurs conclusions divergent et ne sont pas toujours en faveur des propriétés analgésiques du cannabis. Cependant, une revue de ces études démontre que le cannabis a une efficacité modérée sur le traitement des douleurs chroniques (incluant les douleurs neuropathiques et les douleurs inflammatoires). Les douleurs neuropathiques peuvent être d'origine variée : traumatisme (nerf endommagé et douleur fantôme), névralgie faciale, douleurs liées à la SEP, au diabète, au SIDA, au cancer et atteintes du plexus brachial. En tenant compte du nombre d'études très important dans ce domaine, cette indication est aujourd'hui considérée comme une option plausible en thérapeutique. Ainsi, la société canadienne de la douleur recommande désormais d'utiliser le cannabis comme thérapie de troisième niveau dans le traitement des douleurs chroniques. Le Sativex®, actuellement indiqué pour le traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP, diminue les douleurs chroniques dues à cette spasticité. Le Marinol® (THC synthétique) a une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) en France pour le traitement des douleurs neuropathiques. Des études ont aussi été menées sur les migraines en utilisant du THC ou l'association THC et CBD. Ces derniers semblent efficaces dans le traitement des migraines lors de crises aiguës ou en traitement préventif. Dans ce domaine, il y a encore un manque d'études comparant avec des placebos. Les inhibiteurs des FAAH, qui entraînent une augmentation des concentrations des endocannabinoïdes, ont aussi un effet analgésique sur les douleurs neuropathiques chroniques (1) (4) (32) (33) (34) (35) (40).

Les AINS ou opioïdes, traitements classiques des douleurs, sont des médicaments avec beaucoup d'effets indésirables. L'association entre cannabinoïdes et ces derniers peut donc être envisagée pour soulager efficacement les douleurs. Ainsi, les doses d'AINS ou d'opioïdes peuvent être diminuées et leurs effets indésirables limités. Pour les opioïdes, il a été montré une synergie d'action avec les cannabinoïdes. En effet, les CB1 sont dix fois plus concentrés que les récepteurs opioïdes mu dans le cerveau et ces deux types de récepteurs sont souvent localisés dans les mêmes zones. Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes augmentent la libération des peptides opioïdes endogènes et l'expression des gènes des précurseurs aux opioïdes dans ces zones. La synergie est donc due à un impact pharmacodynamique et non pharmacocinétique. Des études ont prouvées ces effets synergiques. Ainsi, les cannabinoïdes pourraient être utilisés avec ou en remplacement des opioïdes afin d'éviter les effets indésirables (notamment les nausées), la tolérance et la dépendance à ces produits (34) (40).

- *Neurodégénérescence*

Les cannabinoïdes sont considérés comme une cible potentielle pour ralentir la neurodégénérescence impliquée dans certaines maladies comme Alzheimer, Parkinson, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique ou encore les accidents vasculaires cérébraux. Ce sont en particulier leurs propriétés antioxydantes, anti-excitotoxiques et anti-inflammatoires qui sont à prendre en compte. Ainsi, le cannabis ne permettrait pas seulement un contrôle des symptômes comme la plupart des traitements actuels, mais un ralentissement de la neurodégénérescence. On remarque pour toutes ces pathologies une modification de la densité des récepteurs aux cannabinoïdes dans les zones touchées (augmentation ou diminution) traduisant un impact de ce système sur ces dernières. L'action des cannabinoïdes est médiée par les récepteurs des cannabinoïdes ou est indépendante de ces récepteurs. Ces effets sont parfois controversés, car ils semblent être inverses chez les utilisateurs jeunes. D'importantes études cliniques sont encore à réaliser afin d'envisager le cannabis pour ces indications (1) (32) (34).

La neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer est principalement due à l'accumulation de protéines bêta-amyloïdes sous forme de plaques, d'hyperphosphorylation des protéines tau et d'une inflammation importante. Des études précliniques ont démontré que certains cannabinoïdes sont neuroprotecteurs contre la toxicité des protéines bêta-amyloïde. Ils bloquent la réponse inflammatoire due à cette dernière et permettent sa destruction. Des effets protecteurs des endocannabinoïdes contre le stress oxydatif et la neurotoxicité de ces protéines ont aussi été observés. De plus, l'activation des CB2 semble diminuer leur production. Chez les rats âgés, de faibles doses de THC augmentent même la neurogenèse dans l'hippocampe et restaurent certaines fonctions cognitives. Les cannabinoïdes modulent aussi l'hyperphosphorylation de la protéine tau via une action sur les récepteurs CB1 et CB2. Enfin, l'action sur ces mêmes récepteurs et les récepteurs « Peroxisome proliferator-activated receptor gamma » (PPAR-gamma) réduit l'inflammation et le stress oxydatif permettant une fois encore de réduire la progression et l'impact de la maladie d'Alzheimer. Des essais cliniques, sur des patients atteints de cette maladie à un stade avancé, ont montré un effet significatif sur la réduction de l'agitation et de l'agressivité réfractaire aux antipsychotiques et aux anxiolytiques. Ces patients avaient reçu du THC de synthèse. Un gain de poids a aussi été observé chez les individus refusant auparavant de se nourrir. De plus, très peu d'effets indésirables sont survenus au cours du traitement. Cependant, l'absence d'évaluation des paramètres cognitifs et des marqueurs de neurodégénérescence limite la possibilité de conclure sur l'efficacité du THC dans le traitement de la démence de ces patients. D'autres essais cliniques doivent être réalisés afin de clarifier le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes pour cette maladie (1) (32) (34) (35) (38).

Pour la maladie de Parkinson, l'inflammation est responsable de la mort des neurones dopaminergiques de la substantia nigra (locus niger). Les CB2 sont très présents dans cette zone et sont activés au niveau des lésions neuronales. Des études précliniques montrent que l'activation des CB2 entraîne un effet neuroprotecteur sur les neurones dopaminergiques et

prévient les effets néfastes de l'injection de neurotoxines. Ces effets sont notamment visibles après administration de THCV, agoniste des CB2. De plus, comme pour Alzheimer, le THC a montré une neuroprotection via les récepteurs PPAR-gamma. Pour cette pathologie, actuellement, aucune étude clinique ne prouve ces effets (34) (38).

Cette neuroprotection peut aussi être observée dans le cas de la chorée de Huntington, affection génétique conduisant à la destruction des neurones de certaines régions cérébrales (notamment le striatum et le cortex). De la même façon que pour les pathologies précédentes, l'effet neuroprotecteur a été démontré sur des modèles animaux. Ainsi les cannabinoïdes, via l'activation des CB1, des CB2 ou des PPAR-gamma selon la molécule étudiée, semblent avoir un effet neuroprotecteur et atténuer la perte neuronale du striatum. Une étude spécifique de cet effet pour cette pathologie a été réalisée sur le Sativex®. Bien que le médicament ait été bien toléré, l'étude n'a pas réussi à confirmer les effets visibles sur les modèles animaux. Ceci pourrait être dû à la durée trop courte de l'étude et au fort effet placebo. D'autres études concernant la neuroprotection doivent être menées. En revanche, une étude sur le Sativex®, le nabilone et le dronabinol, mais focalisée sur l'amélioration des symptômes (notamment la dystonie) a montré un effet positif de ces derniers (38).

1.3.3. Les pathologies immunitaires et inflammatoires

- *Douleurs chroniques inflammatoires et inflammation*

L'utilisation du cannabis dans le traitement des douleurs est connue depuis longtemps. Au vu de l'effet sur les douleurs neuropathiques, l'indication du cannabis dans les douleurs inflammatoires chroniques semble pertinente. Cependant, en plus de son action analgésique, le cannabis agit sur la composante inflammatoire de ce type de douleurs. Il ne semble en revanche pas efficace sur les douleurs aiguës. Ainsi, son utilisation peut être envisagée pour soulager les douleurs liées aux infections du SIDA, à la polyarthrite rhumatoïde, au cancer, aux menstruations, aux inflammations chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), aux arthrites, aux hernies, aux fibromyalgies, aux lumbagos, etc. Le cannabis est considéré comme modérément efficace sur les douleurs chroniques. Pour ces douleurs de types inflammatoires, c'est la modulation des CB1 périphériques et des CB2 qui va être importante. En effet, les CB1 ont un impact sur le système immunitaire et peuvent donc être utilisés dans le traitement de l'inflammation. Il en est de même pour les CB2. Les agonistes des CB2 ont un effet immunomodulateur et ainsi diminuent la migration des cellules immunitaires et réduisent le niveau de chémokines. De plus, on remarque qu'une augmentation des endocannabinoïdes réduit les réactions inflammatoires alors que l'absence de récepteurs cannabinoïdes les augmente. Ceci peut se produire en périphérie, mais aussi au niveau central pour la neuro-inflammation. Une étude a montré l'efficacité du Sativex® sur la polyarthrite rhumatoïde en améliorant significativement la douleur (1) (32) (33) (34) (35).

- *Prurit et démangeaisons*

Des démangeaisons peuvent être causées par des maladies chroniques (maladie du foie, neurodermite, diabète ou encore allergie). Elles sont dues à une altération de la peau ou à une quantité anormale de substances irritantes dans le sang. L'efficacité du cannabis sur ce type de démangeaisons reste anecdotique (expérience de patients) ou sur des études avec peu de patients. Le cannabis peut dans ce cas être utilisé par voie interne ou par voie externe, sous forme de préparation dermique. Par exemple, une étude sur 3 patients atteints de démangeaisons induites par une hépatite choléstatique résistante aux traitements classiques a évalué ces propriétés. En utilisant le THC de synthèse par voie orale, les patients ont vu leurs démangeaisons diminuer et une amélioration de leur sommeil. Les démangeaisons nécessitant un traitement ont des causes très variables, il est donc peu probable que le cannabis et les cannabinoïdes soient actifs sur toutes ces dernières (2) (34) (41).

- *Dérèglement immunitaire et inflammation*

Les cannabinoïdes sont actifs sur un certain nombre de pathologies inflammatoires grâce à leurs effets immunomodulateurs. Leur utilisation pour les allergies, les maladies auto-immunes (lupus) et l'asthme peut donc être envisagée. Cependant, leur action sur le système immunitaire est complexe et nécessiterait des études importantes pour évaluer leur efficacité. Des cas d'effets positifs sur l'allergie notamment aux poussières domestiques ont été répertoriés. Dans ce cas, des études sur animaux ont montré la capacité de réduction de la réaction allergique du THC et du CBN. En effet, une diminution du nombre de cytokines ainsi que d'immunoglobuline E a pu être observée. De même, l'application d'une pommade contenant du THC est capable de réduire les réactions allergiques dermiques (2) (34) (35).

Cet effet immunomodulateur pourrait être inquiétant lors de l'utilisation du cannabis pour traiter les divers symptômes du SIDA. Cependant, une enquête n'a révélé aucune action négative de ce dernier sur les niveaux de cellules T, de charge virale ou tout autre aspect du système immunitaire et donc aucune aggravation immunitaire du SIDA (33).

1.3.4. Les troubles oculaires

- *Les glaucomes*

L'augmentation de la pression oculaire est l'un des principaux effets indésirables du glaucome entraînant des dommages de la rétine qui peuvent aller jusqu'à la perte de la vision. Un certain nombre d'études indique une implication du système endocannabinoïde dans la mort des cellules ganglionnaires de la rétine et dans le contrôle de la pression intraoculaire en modulant la production et le drainage de l'humeur aqueuse. Ainsi les cannabinoïdes et les endocannabinoïdes peuvent réduire cette pression et entraîner une neuroprotection. L'administration d'agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes de façon topique permet de réduire la pression intraoculaire sur des patients réfractaires aux autres traitements. Diverses études menées sur le cannabis ou ses molécules synthétiques montrent une réduction de la pression oculaire de 25 à 30% et jusqu'à 50%. Le mécanisme d'action sur le glaucome est principalement lié à l'activation des récepteurs CB1 (contraction des muscles ciliaires,

diminution de la migration des cellules du réseau trabéculaire, augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse), mais aussi à l'activation des récepteurs bêta adrénergiques (effet sympatholytique indirect). Les cannabinoïdes auraient aussi des propriétés vasodilatatrices et antagonistes de la libération de glutamate entraînant une neuroprotection. Une nouvelle fois, plus d'études doivent être réalisées dans ce domaine (2) (4) (32) (34) (35).

- *Les autres troubles oculaires*

D'après certaines études, le cannabis fumé ou l'administration de THC augmente la vision nocturne en protégeant de la dégénérescence rétinienne via un mécanisme impliquant le système endocannabinoïde. Ainsi, le cannabis pourrait être utilisé dans la perte de la vision nocturne pour la rétinite pigmentaire ou l'héméralopie. Mais cet aspect a pour le moment été peu étudié (34) (35).

Enfin, le cannabis pourrait aussi être utilisé dans la rétinopathie diabétique. Comme vu précédemment, son action sur l'inflammation et la neurotoxicité pourrait être bénéfique pour ce type de pathologie, mais aussi sa capacité de réduction de rupture de la barrière hémato-rétinienne. Une étude sur des animaux a montré que le CBD produisait ces effets via l'inhibition des MAPK. Les endocannabinoïdes impactent aussi positivement cette pathologie. Cependant, les CB1 semblent être surrégulés dans des conditions d'hyperglycémie et causer l'apoptose des cellules épithéliales pigmentaires de la rétine. L'utilisation d'antagonistes dans ce cas semble utile à la prévention de l'apparition des rétinopathies diabétiques. Des études plus approfondies sont bien sûr nécessaires dans ce domaine ainsi que l'exploration du rôle des CB2 (35).

1.3.5. Les troubles divers

Diverses autres pathologies peuvent tirer bénéfices du cannabis pour leur traitement ou le soulagement de leurs symptômes, mais sont plus anecdotiques et manquent de preuves scientifiques fiables. On peut citer les effets suivants :

- La bronchodilatation induite par le THC qui vient compléter l'effet immunomodulateur et anti-inflammatoire dans l'asthme. Ceci peut être aussi utilisé pour la toux. Lorsqu'il n'y a pas de bronchoconstriction initiale, l'effet du cannabis semble être inverse. Pour éviter l'irritation des bronches, le cannabis ne doit surtout pas être fumé dans ce cas (2) (34).
- L'amélioration des troubles respiratoires de l'apnée du sommeil qui permet de stabiliser la respiration dans toutes les phases du sommeil. Ceci pourrait être en partie dû à un effet modulateur de la sérotonine (1) (34).
- La destruction des tumeurs cancéreuses (notamment neurologique) : dans les modèles animaux, l'action antitumorale des cannabinoïdes semble prometteuse pour une utilisation clinique avec une inhibition de l'adhésion, de l'angiogenèse, de la migration, de la prolifération et de l'invasion des cellules

cancéreuses. Le THC et le CBD, seul ou en association avec d'autres chimiothérapies, semblent efficaces sur de nombreux types de cancers (les cancers du sein, du poumon et du colon, les gliomes et les leucémies). L'administration du THC dans des microsphères biodégradables apparaît efficace sur les lignées cellulaires cancéreuses et pourrait être une alternative aux administrations intraveineuses. Au vu de la bonne tolérance du cannabis par rapport à de nombreuses chimiothérapies, cette potentielle indication reste à explorer (32) (34) (35).

- La diminution des effets d'ischémie aigüe et d'arythmie, de dysfonctionnement myocardique, de stress oxydatif et d'inflammation induite par les cannabinoïdes peut être utilisée dans de nombreuses maladies cardiovasculaires (en aigu, pour l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ; en chronique, pour la cardiomyopathie diabétique et l'hypertension). Le CBD et les endocannabinoïdes ont montré ces effets sur des modèles animaux via les CB2 et d'autres voies de signalisations cellulaires. Il faut cependant garder en tête que les cannabinoïdes peuvent être cardiotoxiques au long cours (hypotension et bradycardie) (2) (34) (35).
- La diminution des troubles auditifs, des vertiges et des pertes d'équilibre, d'après des témoignages de patients, peut être bénéfique dans le cas d'acouphènes et de maladie de Ménière (34).
- L'amélioration des symptômes de hoquet chronique, toujours d'après un témoignage de patients, peut être une indication envisagée (2) (34).

1.3.6. Résumé des indications possibles et des perspectives du cannabis

Le cannabis est une plante thérapeutique très prometteuse du fait de ces nombreuses indications potentielles. Cependant, de nombreuses études ont été menées uniquement sur des modèles animaux, sur un faible volume de personnes ou sont basées sur des expériences de patients. De plus, l'effet du cannabis ou des cannabinoïdes est très variable d'un patient à l'autre et tous les patients ne sont pas répondeurs. Afin de prescrire le cannabis dans tous ces domaines, de nombreuses études restent à mener, mais semblent prometteuses. Le tableau en annexe 1 synthétise le large éventail d'indications du cannabis thérapeutique. Pour l'utilisation de ce dernier, le même schéma que pour les médicaments actuellement sur le marché est recommandé : une phase d'ajustement où le patient commence par une faible dose et augmente petit à petit jusqu'à atteindre un soulagement de ses symptômes avec un minimum d'effets indésirables. Puis cette dose peut être continuée, c'est la phase d'entretien.

Comme explicité précédemment, il existe beaucoup de formes et de techniques, beaucoup de plantes et de concentrations ainsi que beaucoup d'indications pour le cannabis.

Un grand nombre de posologies ou d'indications reposent sur des expériences de patients et ne sont pas standardisées contrairement aux médicaments classiques. De plus, dans certains pays, comme la France, le cannabis thérapeutique reste illégal. Les médecins, pharmaciens et patients sont donc mal informés. Malgré cela, de nombreux patients se procurent du cannabis de façon illégale afin de pouvoir traiter leur pathologie. Même dans les pays où le cannabis thérapeutique est utilisé depuis longtemps, il n'existe pas de véritables règles de prescription. Tous les patients ne répondent pas de la même façon au cannabis et ont donc besoin de doses différentes en fonction de l'action souhaitée et des effets indésirables. Enfin, le cannabis est la plupart du temps un traitement alternatif aux traitements classiques auxquels les patients ne répondent pas et de même, tous les patients ne répondent pas au cannabis. Face à ce flou général, des chercheurs ou médecins créent des guides pour la prescription du cannabis et des associations voient le jour. On peut, par exemple, citer le guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC du médecin Franjo Grotenhermen ou encore l'association américaine Realm of caring foundation travaillant en collaboration avec des hôpitaux, des médecins et des chercheurs afin d'aider les patients à s'y retrouver avec le cannabis thérapeutique (3).

Les perspectives envisageables pour le cannabis thérapeutique sont immenses. La découverte du potentiel troisième récepteur GPR-55 promet l'apparition de nouvelles indications. De très nombreuses recherches sont en cours pour étoffer les données actuellement disponibles et tenter d'élucider tout le potentiel thérapeutique de cette plante. L'existence de très nombreux cultivars avec des concentrations en cannabinoïdes variables permet d'imaginer des concentrations personnalisées pour chaque patient et sa pathologie. Enfin, l'exploration des voies et méthodes d'administration pour éviter la consommation de cannabis fumée est un terrain prometteur. Par exemple, AXIM Biotechnologies, compagnie pharmaceutique en biotechnologie, va prochainement débiter des essais cliniques avec des chewing-gums contenant 5 mg de CBD et 5 mg de THC, fournis par Bedrocan®. Ces chewing-gums, appelés MedChew^{RX}, sont destinés au traitement des spasmes et de la douleur dans la SEP (Figure 22). De même, des chewing-gums à base de dronabinol avec les mêmes indications que le Marinol® ou le Syndros®, d'autres pour les psychoses induites par les drogues ou d'autres encore à base de CBD pour le traitement du syndrome des jambes sans repos vont être testés prochainement (42).



Figure 22 : Chewing-gums à base de cannabis (42)

2. Le cannabis sous forme de médicaments

2.1. Médicament contre la spasticité

À ce jour, un seul médicament à base de cannabinoïdes est disponible contre la spasticité, symptôme de la sclérose en plaques. Ce médicament est le Sativex® avec comme principes actifs, le THC et le CBD (Figure 23).



Figure 23 : Le médicament Sativex®

2.1.1. Forme pharmaceutique et composition

Le THC et le CBD contenus dans le Sativex® proviennent des feuilles et des fleurs de la plante *Cannabis sativa* par extraction au CO₂ supercritique. La culture et la production des plantes sont effectuées par le laboratoire fabriquant. Deux variétés de plantes sont cultivées : une riche en THC et l'autre riche en CBD. Ces plantes sont ensuite séchées puis subissent l'extraction pour obtenir leur PA, appelé nabiximols (43) (44).

Le Sativex® est fabriqué par GW Pharma Limited (Royaume-Uni). Il est présenté sous forme d'une solution jaune/brune dans un flacon pulvérisateur. Les flacons de 5.5 ou 10 mL sont en verre ambré de type I et équipés d'une pompe doseuse. Cette pompe administre 100 µL de solution par pulvérisation. Une boîte de Sativex® peut contenir plusieurs flacons et se conserve entre 2 et 8°C avant ouverture (43).

En ce qui concerne les quantités de PA, chaque millilitre de cette solution contient 38 à 44 mg et 35 à 42 mg des deux extraits de cannabis, correspondant à 27 mg de THC et 25 mg de CBD. Ainsi, chaque pulvérisation renferme 2.7 mg de THC et 2.5 mg de CBD. La composition de ce médicament est explicitée dans le Tableau III (43).

Tableau III : Composition du Sativex®

Composé	Fonction (44) (45)
Nabiximols (THC et CBD)	Principe actif
Éthanol anhydre (effet notoire)	Solvant/conservateur
Propylène glycol	Solvant/conservateur
Huile essentielle de menthe poivrée	Arome

2.1.2. Indications, modes d'administration et posologies

Le Sativex® est indiqué dans le traitement « des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à la 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 ». Il doit être pris en association avec les autres traitements anti-spastiques utilisés par le patient. Ce médicament est destiné à une administration par pulvérisation buccale pour les patients adultes et n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans. Chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique, aucune étude clinique n'a été réalisée. Le Sativex® doit donc être utilisé avec précaution (43).

Chez l'adulte, les posologies doivent être adaptées progressivement afin d'atteindre la dose optimale et limiter les effets indésirables. De plus, le moment de l'administration doit être coordonné avec la prise alimentaire. La dose optimale est obtenue suite à une période de titration. Cette période de 14 jours consiste à augmenter progressivement le nombre de pulvérisations que s'administre le patient jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour (Tableau IV). Un intervalle de 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation. La dose du matin est à administrer entre le réveil et midi et celle de l'après-midi entre 16h et le couché. À la fin de cette phase de titration, le patient doit obtenir un soulagement optimal de ses symptômes (43).

Tableau IV : Posologie de la période de titration du Sativex® (43)

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	Nombre de pulvérisations par jour
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Après la période de titration, l'efficacité du traitement sur le patient doit être évaluée. Le traitement devra être continué uniquement s'il est jugé suffisamment efficace sur la spasticité dont souffre le patient. Dans les essais cliniques, l'amélioration de cette spasticité est évaluée avec une échelle d'autoévaluation et doit être supérieure à 20% des symptômes

ressentis avant le début du traitement. Si le traitement est jugé efficace, la période d'entretien est mise en place avec des contrôles réguliers de l'efficacité. Au cours de cette période, le patient doit maintenir sa dose optimale en s'administrant les pulvérisations tout au long de la journée. Il peut cependant l'adapter si sa pathologie ou son traitement évolue ou s'il ressent des effets indésirables. La dose optimale médiane des essais cliniques est de 8 pulvérisations par jour (43).

2.1.3. Contre-indications et interactions

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux cannabinoïdes ou aux excipients qu'il contient. Toutes personnes avec des troubles psychiatriques ou des antécédents tels que schizophrénies/antécédents familiaux de schizophrénie, troubles psychotiques ou de la personnalité ne doivent pas prendre ce dernier. De plus, les femmes qui allaitent ne doivent pas utiliser Sativex®, car il se distribue dans le lait maternel. Enfin, les personnes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception (43).

Des interactions entre le Sativex® et certains médicaments peuvent subvenir du fait du métabolisme hépatique des cannabinoïdes par les CYP450. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole) peut donner lieu à une nouvelle phase de titration du Sativex®. De même, les inducteurs des CYP3A4 (par exemple la rifampicine) doivent être évités et une vigilance est requise lors de l'arrêt de ces inducteurs (43).

Une prudence particulière est de rigueur lorsque le patient a un traitement aux effets hypnotiques, sédatifs ou encore en cas de prise d'alcool. Les effets sur le SNC de ces substances vont s'ajouter aux effets du Sativex®. Il en est de même pour l'utilisation d'autres médicaments anti-spastiques par le patient (43).

2.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, mis en évidence par les études cliniques, sont rencontrés principalement lors de la phase de titration. Ces effets sont des étourdissements et de la fatigue. Ils diminuent si le schéma présenté dans le Tableau IV est bien respecté. Les autres effets indésirables sont répertoriés en annexe 2. Aucun cas de surdosage n'a été mis en évidence suite à l'utilisation de Sativex® (43).

2.1.5. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Sativex® est composé des deux principaux cannabinoïdes du *Cannabis sativa*, le THC et le CBD. Ainsi, leur mécanisme d'action neuronale est le même que les eCB. Des études sur l'animal ont montré que les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes améliorent la raideur des membres et la fonction motrice chez des animaux atteints de SEP. Ces effets sont effacés lors de l'administration d'antagonistes au CB2 et sont inexistantes chez les sujets sans CB1 (43).

Les études cliniques sur ce médicament ont été réalisées sur plus de 1500 patients atteints de SEP (essais avec placebo ou études ouvertes avec des doses supérieures aux doses recommandées). Ces essais ont évalué l'amélioration de la spasticité chez les patients et ont conclu à une amélioration selon différents critères. Les études sur le risque d'abus ont conclu

à un risque équivalent à celui du dronabinol (médicament à base de THC de synthèse) à dose équivalente. Enfin, les études à dose considérablement suprathérapeutique ont montré des effets psychoactifs et une détérioration cognitive (43).

La pharmacocinétique du Sativex® est semblable à celle du cannabis fumé (Figure 24). L'absorption est différente puisque le Sativex® est administré par voie buccale. Une partie des PA est absorbée par la muqueuse buccale et l'autre partie est déglutie puis absorbée par la muqueuse digestive. Suite à l'administration de 4 pulvérisations de Sativex® (équivalent à 10.8 mg de THC et 10 mg de CBD), les PA dans le plasma apparaissent après 15 minutes. La concentration maximale (Cmax) est d'environ 4 ng/mL et est atteinte entre 45 et 120 minutes. Si le Sativex® est administré de façon concomitante à une alimentation, le Cmax est augmenté. Le degré de variabilité des paramètres pharmacocinétiques est très important en interindividuel et intra-individuel. Les concentrations plasmatiques atteintes après administration buccale sont beaucoup plus faibles que pour le cannabis fumé ou inhalé, pour lesquels des effets psychoactifs sont observés. Comme pour l'administration par voie orale, une partie du THC et le CBD subit un fort premier passage hépatique. La distribution, le métabolisme et l'élimination sont identiques à ceux décrits pour le cannabis. D'après les études cliniques réalisées, après les 4 pulvérisations, la demi-vie d'élimination terminale plasmatique est de 3.72 heures pour le THC et de 6.39 heures pour le CBD (43).

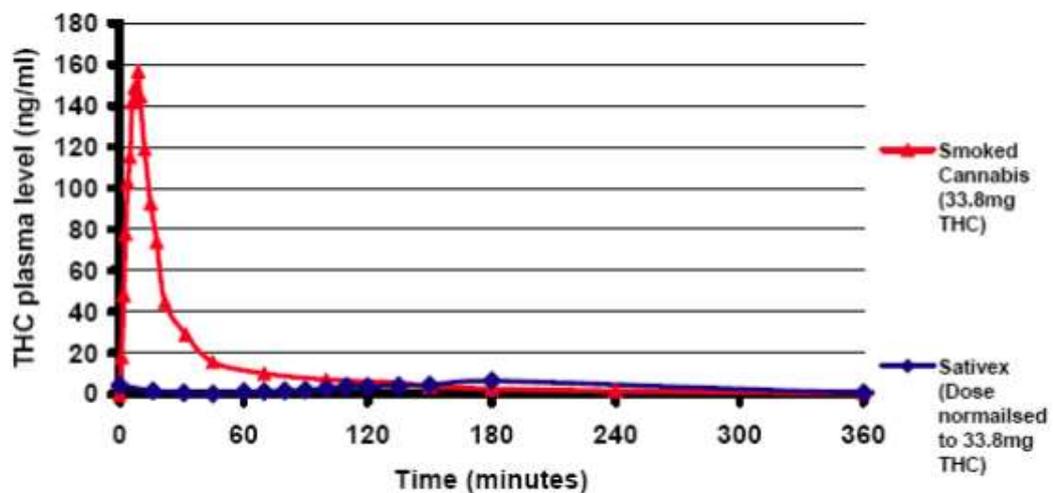


Figure 24: Concentration dans le sang du Sativex® et du cannabis fumé en fonction du temps (44)

2.1.6. Problématique pour sa commercialisation en France

Alors que le Sativex est disponible dans de nombreux pays comme le Canada, les États-Unis, la Nouvelle-Zélande, mais aussi 18 pays d'Europe (tel que la Belgique, la Suisse, l'Espagne, le Portugal, l'Allemagne, l'Angleterre, le Danemark, l'Italie, la Suède et la République tchèque), sa commercialisation en France est toujours impossible (2).

Il a pourtant obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 08 janvier 2014 (46). Il est classé comme stupéfiant et sa prescription est limitée à 28 jours sur ordonnance ou ordonnance sécurisée et doit être réalisée initialement par un neurologue ou un médecin de médecine physique et de réadaptation (43).

- *Place thérapeutique*

Le comité de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis sur le Sativex® le 22 octobre 2014. Le Service Médical Rendu (SMR) de ce médicament est jugé faible. En effet, le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme modeste dans l'indication. Suite aux analyses des essais cliniques, le Sativex® ne répond pas au besoin de santé publique, il n'y a donc pas d'impact attendu sur cette dernière dans son indication. Il n'existe cependant pas d'alternative thérapeutique. Après cette évaluation, le taux de remboursement proposé pour ce médicament est de 15%. De même, l'Amélioration du Service Médicale Rendu (ASMR) a été qualifiée d'inexistante dans cette indication (47).

Le Sativex® est un traitement symptomatique indiqué pour la spasticité sévère à modérée ressentie au cours de la SEP. Une stratégie thérapeutique adaptée aux patients doit être mise en place. En effet, les traitements médicamenteux comme le Sativex® doivent être associés à d'autres pratiques telles que la kinésithérapie ou l'ergothérapie. Si les manifestations sont focales ou plurifocales, des traitements locaux sont utilisés en première approche (par exemple la toxine botulique). En revanche, lors d'une spasticité diffuse, les médicaments par voie orale sont proposés (baclofène, dantrolène, tizanidine ou benzodiazépines), seuls ou en association. C'est dans le cas d'échec à ces traitements que vient s'insérer le Sativex®. Pour des stades plus évolués, des interventions chirurgicales ou l'administration intrathécale de baclofène peuvent être envisagées (47).

La population ciblée par ce médicament en France est faible. Sur environ 100 000 personnes atteintes de SEP en France, 83 000 sont prises en charges, environ 70 000 présentent de la spasticité et environ 25 000 souffrent de spasticité modérée à sévère. La proportion parmi ces patients qui sont insuffisamment soulagés par les traitements antispastiques de référence est variable, mais peut être estimée à environ 10 000 patients. Ces 10 000 patients sont donc susceptibles de recevoir Sativex® pour évaluer s'ils sont répondeurs à ce traitement ou non. Enfin d'après les études cliniques du laboratoire, entre 10 et 20% des patients seront répondeurs. Au maximum, 2 000 patients seraient donc susceptibles de bénéficier de ce traitement au long cours dans l'indication de l'AMM. Rappelons cependant qu'aucune alternative thérapeutique n'existe pour ces patients (47).

- *Bras de fer entre autorité et laboratoire*

Après l'obtention de son AMM et son évaluation par la HAS, le Sativex® devait être commercialisé en 2015. Sa commercialisation devait s'accompagner de « mesures de minimisation des risques et d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictologie mis en place par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ». Cependant en 2018, soit 4 ans après la délivrance de son AMM, ce médicament n'est toujours pas sur le marché français. Ceci est dû à un désaccord sur le prix de ce dernier entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire distributeur Almirall (48).

Selon le directeur général du laboratoire Christophe Vandeputte, Almirall a proposé un prix réduit de 20% par rapport aux autres pays européens où il est disponible (440 € dans ces pays). Le CEPS aurait proposé un prix correspondant à seulement 17% du prix demandé

par Almirall. Toujours selon M.Vandeputte, «les mesures de sécurité sanitaire, de traçabilité et de bon usage représentent déjà 70% du prix que l'entreprise propose aux autorités françaises». Le CEPS lui mentionne que cette négociation de prix n'est pas exceptionnelle pour un trouver un terrain d'entente avec le laboratoire selon l'apport du médicament en termes d'ASMR. Le CEPS s'appuie donc sur l'évaluation de l'HAS pour estimer son prix et explique qu'au vu de son intérêt pour la santé publique, sa commercialisation n'est pas urgente. Du fait de ce désaccord, aucune entente n'a été trouvée au sujet du prix (49).

En octobre 2015, une nouvelle étude sur un large panel de patients en vie réelle est publiée. Elle conclut à une efficacité du traitement et estime que le Sativex® n'augmente pas le risque de consommer du cannabis. Cette étude n'a pas encore été évaluée par la HAS. En décembre 2015, les patients membres de la ligue française contre la sclérose en plaques adressent une lettre ouverte à Marisol Touraine, à l'époque ministre de la Santé, afin de faire avancer la situation. Cependant, en 2018, le Sativex® n'est toujours pas disponible dans les pharmacies françaises (46) (48).

2.2. Médicaments contre l'anorexie, les nausées et les vomissements

Comme vu précédemment, les cannabinoïdes peuvent être utilisés pour les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies et/ou l'anorexie liée au SIDA. Actuellement, trois médicaments existent dans ce domaine, le Marinol® et le Syndros®, à base de dronabinol et le Cesamet®, composé de nabilone (Figure 25).



Figure 25 : Les médicaments Marinol®, Syndros® et Cesamet®

2.2.1. Forme pharmaceutique et composition

Le PA du Marinol® est le dronabinol ou THC synthétique. Ce THC correspond à la même molécule que celui retrouvé dans le *Cannabis sativa*, mais obtenue chimiquement. Il est disponible en 3 dosages différents, 2.5 mg, 5 mg et 10 mg. Les 3 dosages sont sous forme de capsules molles conditionnées en flacons. Ce médicament se conserve entre 8 et 15 °C ou au réfrigérateur (50).

Tout comme le Marinol®, le PA du Syndros® est le dronabinol. Ce médicament se présente sous forme d'une solution pour administration orale. Cette solution claire, jaune à marron, contient 5 mg/mL de THC synthétique. Elle est conditionnée dans un flacon en verre

ambré de 30 mL accompagné d'une seringue doseuse. Le Syndros® doit être stocké au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant ouverture (51).

Le PA du Cesamet® est un peu différent du dronabinol ou du THC naturel (Figure 26). C'est un analogue du THC appelé nabilone. Le Cesamet® est présenté sous forme de gélules conditionnées en flacon. Chaque gélule contient 1 mg de nabilone. Ce médicament doit être conservé à température ambiante (52).

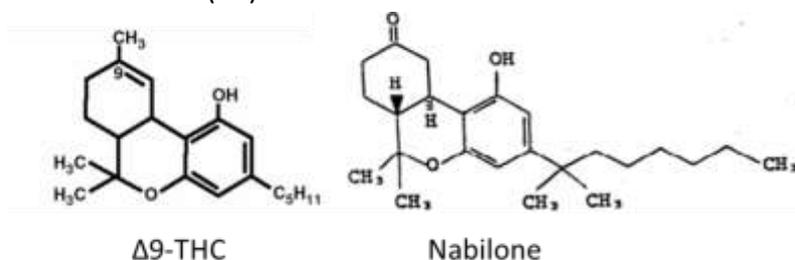


Figure 26 : Différences entre le THC ou dronabinol et son analogue, le nabilone

La composition de ces trois médicaments est présentée dans le Tableau V.

Tableau V : Composition du Marinol®, du Syndros® et du Cesamet® (50) (51) (52)

Marinol®		Syndros®		Cesamet®	
Composé	Fonction (45)	Composé	Fonction (45)	Composé	Fonction (45)
<i>Solution</i>		<i>Solution</i>		<i>Poudre</i>	
Dronabinol	PA	Dronabinol	PA	Nabilone	PA
Huile de sésame	Solvant	Alcool déshydraté	Solvant 50% m/m	Povidone	Diluent/Liant
<i>Capsule</i>		Eau		Amidon de maïs	Diluent/Liant
Gélatine	Agent gélifiant	PEG 400	Viscosifiant	<i>Gélules</i>	
Glycérine	Plastifiant	Sucralose	Édulcorant	Gélatine	Agent gélifiant
Dioxyde de titane	Colorant	Propylène glycol	Conservateur	Colorant	/
oxydes de fer	Colorant	Méthylparabène	Conservateur		
		Propylparabène	Conservateur		
		Hydroxyanisole butylé	Antioxydant		

2.2.2. Indications, modes d'administration et posologies

Ces trois médicaments sont indiqués chez l'adulte pour le traitement des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu aux traitements antiémétiques conventionnels. Le Marinol® et le Syndros® sont aussi indiqués chez l'adulte pour le traitement de l'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints du SIDA. Ils sont tous les trois destinés à être administrés par voie orale. Le Syndros® est fourni avec une pipette afin de faciliter son dosage (50) (51) (52).

- *Posologie pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie*

Dans l'indication des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, les trois médicaments ont à peu près le même schéma d'administration, mais les quantités de PA administrées varient (Tableau VI). Pour le Marinol® et le Syndros®, une dose initiale est recommandée 1 à 3 heures avant l'administration de la chimiothérapie. Après la chimiothérapie, la même dose sera administrée toutes les 2 à 4 heures jusqu'à atteindre 4 à 6 doses par jour. Pour les sujets âgés, afin d'éviter les effets sur le SNC, la moitié de la dose initiale peut être administrée, uniquement avant la chimiothérapie. Dans tous les cas, cette première dose doit être administrée à jeun au moins 30 minutes avant de manger et ce temps doit être gardé pour chaque nouvelle cure de chimiothérapie. Ensuite, la dose peut être adaptée en fonction du soulagement des symptômes et de la tolérance du patient. Elle va être augmentée par pallier de 2.5 mg/m² pour le Marinol® et 2.1 mg/m² pour le Syndros® en ne dépassant pas la dose maximale possible et en considérant que les effets sur le SNC sont dose-dépendants (50) (51).

Pour le Cesamet®, le jour de la chimiothérapie, une dose initiale doit aussi être administrée 1 à 3 heures avant l'administration de cette dernière. De même, l'administration de cette dose la nuit avant le début de la cure de chimiothérapie peut être nécessaire. Ensuite, la posologie est augmentée jusqu'à atteindre la posologie adéquate. Des effets indésirables peuvent apparaître, il est donc recommandé d'augmenter les doses progressivement en ne dépassant pas la dose maximale quotidienne. Ce médicament peut être administré 2 à 3 fois par jour pendant tout le cycle de chimiothérapie et, si nécessaire, pendant 48 heures après la dernière dose de chaque cycle de chimiothérapie (52).

Tableau VI : Posologie pour les nausées et vomissements chimiothérapie induits (50) (51) (52)

Médicaments	Avant la chimiothérapie	Après la chimiothérapie	Dose maximale
Marinol®	5 mg/m ²	5 mg/m ² , 4 à 6 fois/jour	15 mg/m ² , 4 à 6 fois/jour
Syndros®	4.2 mg/m ²	4.2 mg/m ² , 4 à 6 fois/jour	12.6 mg/m ² , 4 à 6 fois/jour
Cesamet®	1-2 mg	1-2 mg, 2 fois/jour	2 mg, 3 fois/jour

- *Posologie pour l'anorexie chez les patients atteints de SIDA*

Les posologies administrées pour l'anorexie liée au SIDA sont différentes en fonction du Syndros® ou du Marinol®, mais le schéma d'administration reste le même (Tableau VII). À l'initiation du traitement, la dose minimale est mise en place à raison de deux fois par jour, une heure avant le déjeuner et le dîner. Pour les patients qui ne tolère pas cette dose, elle peut être diminuée à seulement une fois par jour une heure avant le dîner ou à l'heure du couché. En effet, les effets indésirables du SNC qui peuvent apparaître sont dose-dépendants et réduits lors d'administration plus tardive. La plupart des patients répondent à cette dose. Mais si des effets thérapeutiques plus importants sont souhaités, la quantité de PA par prise

peut être augmentée. Elle doit être augmentée progressivement afin d'éviter la survenue d'effets indésirables sans dépasser la dose maximale (50) (51).

Tableau VII : Posologie pour le traitement de l'anorexie induite par le SIDA (50) (51)

Posologie initiale	Avant le déjeuner	Avant le dîner	Maximale par jour
<i>Marinol</i> [®]	0-2.5 mg	2.5 mg	5 mg
<i>Syndros</i> [®]	0-2.1 mg	2.1 mg	4.2 mg
Posologie d'entretien	Avant le déjeuner	Avant le dîner	Maximale par jour
<i>Marinol</i> [®]	2.5-5 mg	5 mg	20 mg
<i>Syndros</i> [®]	2.1 mg	4.2 mg	16.8 mg

2.2.3. Contre-indications et interactions

Ces trois médicaments présentent des contre-indications et des interactions identiques liées à leur principe actif. En effet, bien que le Cesamet[®] contienne du nabilone, ce dernier présente les mêmes effets que le dronabinol. Ils sont contre indiqués en cas de réaction d'hypersensibilité aux cannabinoïdes ou aux divers excipients présents dans leur composition. En cas de grossesse, ils ne doivent pas être utilisés, car ceci peut causer des effets indésirables sur le fœtus. De même, les patientes utilisant ces médicaments ne doivent pas allaiter leurs enfants afin d'éviter tout risque pour le bébé. Enfin, aucune étude n'a été réalisée pour leur usage pédiatrique (50) (51) (52).

Des contre-indications existent avec les médicaments qui ont les mêmes effets sur le SNC (par exemple les dépresseurs du SNC) ou sur le système cardiaque (hypotension, tachycardie). De même, les inducteurs ou inhibiteurs des CYP450 vont modifier le métabolisme du dronabinol ou du nabilone et donc engendrer respectivement une perte d'efficacité ou une augmentation des effets indésirables. Enfin, du fait de leur forte liaison aux protéines plasmatiques, leurs PA peuvent augmenter la fraction libre de certains médicaments utilisés par le patient se liant eux aussi aux protéines (50) (51) (52).

Du fait de leur fort effet sur le SNC et sur le système cardiovasculaire, des précautions sont à prendre en compte pour certains sujets. En effet, une attention particulière doit être instaurée pour les patients avec des antécédents psychiatriques, les patients âgés, les patients avec des troubles cardiaques, les patients sujets aux convulsions (épileptiques) et enfin les patients avec des antécédents d'abus ou de dépendance à des substances psychoactives (50) (51) (52).

Du fait de la présence d'alcool et de propylène glycol dans sa composition, le Syndros[®] présente des contre-indications supplémentaires. En effet, le Syndros[®] est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des produits à base de disulfirame ou de métronidazole dans les 14 jours. Et ces produits ne doivent pas être administrés avant une semaine d'arrêt du Syndros[®]. En effet, la solution de Syndros[®] augmente les effets de réactions types Disulfirame (crampes abdominales, nausées, vomissements, maux de tête et rougeurs). De même, le Syndros[®] ne doit pas être utilisé en cas de grossesse à cause du THC, mais aussi à cause de la présence d'éthanol et de propylène glycol. Enfin, l'éthanol inhibe le métabolisme du

propylène glycol pouvant créer une augmentation de la concentration en propylène glycol. Ceci peut induire de la toxicité associée à cette augmentation (hyperosmolarité, dépression du SNC, convulsions, hypotonie, arythmies...) (51).

2.2.4. Effets indésirables, abus, dépendance et overdose

Ces trois médicaments comprennent de nombreux effets indésirables, résumés en se basant sur ceux du Marinol®. Lors des essais cliniques, les patients ont rapporté une sensation d'être « high » dose dépendante pour les 2 indications. La plupart des effets indésirables sont des effets sur le SNC. Les plus communs (dont l'incidence est supérieure à 1%) sont répertoriés dans le Tableau VIII et les autres sont disponibles en annexe 3 (50) (51) (52).

Tableau VIII : Effets indésirables fréquents du Marinol® (50)

Localisation	Effet indésirable
Général	Fatigue
Cardiovasculaire	Palpitations, tachycardie, vasodilatation, rougeur faciale
Gastro-intestinal	Douleurs abdominales, nausée, vomissements
SNC	Vertiges, euphorie, réaction paranoïaque, somnolence, pensée anormale, amnésie, anxiété/nervosité, ataxie, confusion, dépersonnalisation, hallucination

Étant du THC de synthèse, le dronabinol comporte les effets psychoactifs du cannabis et peut donc entraîner des risques d'abus et de dépendance. Le nabilone présente les mêmes effets psychoactifs et donc les mêmes risques. En cas d'abus, les effets indésirables psychiatriques (psychose, hallucinations, dépersonnalisation, altération de l'humeur et paranoïa) seront plus importants. Une étude ouverte sur les patients atteints de SIDA à base de Marinol® a été réalisée en incluant des patients avec des antécédents de toxicomanies, sur une prise de 5 mois maximum de dronabinol. Aucun abus ou détournement n'a été observé ainsi qu'aucun changement de personnalité ou de comportement social. En revanche, après l'arrêt brutal, des cas de syndrome sevrage ont été signalés chez des sujets. Ils se traduisent par de l'irritabilité, des insomnies et de l'agitation qui commencent 12 heures après l'arrêt. Au bout de 24 heures, les symptômes sont plus intenses avec des bouffées de chaleur, de la transpiration, de la rhinorrhée, des selles molles, le hoquet et de l'anorexie. Après 48 heures, les symptômes diminuent jusqu'à se dissiper complètement (50) (51) (52).

De même, des cas de surdosages peuvent apparaître avec somnolence, euphorie, altération de la perception temporelle, rougeur de la conjonctive, sécheresse de la bouche, tachycardie, altération de la mémoire et de l'humeur, rétention urinaire, réduction de la motilité intestinale, diminution de la coordination motrice, léthargie, troubles de la parole, hypotension posturale et crises de paniques. Enfin, des crises de nausées, vomissements et douleurs abdominales paradoxales peuvent survenir et être sévères. Ces symptômes doivent être bien identifiés et différenciés de ceux liés à la maladie ou à la chimiothérapie (50) (51) (52).

Toujours liés à sa formulation, des cas de surdosages dus à la présence d'alcool et de propylène glycol peuvent survenir avec le Syndros®. Les symptômes des surdosages d'alcool sont les suivants : changements d'humeur ou de comportement, l'altération du jugement ou du fonctionnement social avec un ou plusieurs signes physiques (troubles de l'élocution, instabilité, manque de coordination, irrégularité du rythme cardiaque, dépression respiratoire, altération de l'attention ou perte de conscience). De même, les effets d'une overdose de propylène glycol sont une hypoglycémie, une acidose métabolique et une dépression du SNC. Ces dernières sont rares (51).

2.2.5. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

D'un point de vue pharmacodynamique, le dronabinol et le nabilone, ont le même mécanisme d'action que le THC de la plante, ils agissent sur les récepteurs aux cannabinoïdes. Du fait de ce mécanisme d'action, ils ont des effets sur le SNC notamment sur l'appétit, l'humeur, la cognition ou encore la mémoire. Ces effets sont dose-dépendants et leur durée varient dans le temps. Ils ont aussi une action sur le système cardiovasculaire qui entraîne des effets indésirables (tachycardie, injection conjonctivale, effets sur la pression sanguine). Tout comme avec le cannabis, lors d'un usage chronique, un mécanisme de tolérance peut se mettre en place sur les effets du SNC, mais aussi les effets cardiovasculaires. D'après les études, ce mécanisme n'apparaît pas sur la stimulation de l'appétit des patients (50) (51) (52).

Les effets stimulants de l'appétit ont été testés lors d'une étude clinique randomisée, double aveugle avec administration de Marinol® ou de placebo à des patients atteints d'anorexie liée au SIDA. Après 6 semaines de traitements, la stimulation de l'appétit par rapport au placebo a été démontrée avec l'augmentation du poids, la diminution des nausées et l'amélioration de l'humeur (50) (51) (52).

La pharmacocinétique de ces trois médicaments est semblable à celle du THC naturel. Après administration orale unique, 90 à 95% de la dose est absorbée. Après premier passage hépatique, entre 10 et 20% de la dose subsiste. Le pic de concentration du THC de synthèse et du 11-hydroxy-THC apparaît entre 0.5 et 4 heures. La prise de dronabinol ou nabilone avec de la nourriture augmente la quantité absorbée et retarde l'apparition de la concentration maximale. Le volume de distribution est de 10 L/kg et la liaison aux protéines de 97%. De même que pour le cannabis, ces PA subissent un métabolisme hépatique et une élimination fécale et urinaire avec une clairance très variable d'environ 0.2 L/kg.h (50) (51) (52).

2.2.6. Statut dans différents pays

Le Marinol® est un médicament du laboratoire United Pharmaceuticals. Il est autorisé dans différents pays hors Europe : États-Unis, Canada, Afrique du Sud et Australie. Il a été approuvé par la FDA en 1985. En France, le Marinol® 2.5 mg est disponible uniquement dans le cadre d'une ATUn depuis 2003 (47). Pour son utilisation française, il n'a pas la même indication. En effet, il doit être utilisé pour les douleurs neuropathiques d'origine centrale après un échec des traitements habituels (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, opioïdes...) (53).

Le Syndros correspond à la version solution buvable du Marinol®. Il a été approuvé par la FDA en juillet 2016 et a été lancé sur le marché américain en juillet 2017 par le laboratoire Insys Therapeutics (54).

Le Cesamet®, fabriqué par le laboratoire Valeant Pharmaceuticals, n'est pas autorisé en France. En revanche, il est disponible au Canada, en Australie, en Espagne et au Royaume-Uni (47).

2.3. Médicament contre les convulsions

Actuellement, un seul médicament à base de cannabinoïdes est disponible contre les convulsions subies lors des crises d'épilepsie. Ce médicament, appelé Epidiolex®, contient du CBD (Figure 27). Il a été récemment approuvé par la FDA, le 25 juin 2018 et sera donc prochainement disponible aux États-Unis (4).



Figure 27 : Le médicament Epidiolex®

2.3.1. Forme pharmaceutique et composition

Le CBD contenu dans l'Epidiolex® est équivalent au CBD du *Cannabis sativa*, mais produit chimiquement. Il est formulé dans une solution claire, incolore à jaune, à une concentration de 100 mg/mL (55).

Ce médicament est conditionné dans un flacon de verre ambré de 100 mL et fourni avec une seringue doseuse. Il peut être stocké à température ambiante. Sa composition est présentée dans le Tableau IX (55).

Tableau IX : Composition de l'Epidiolex®

Composés	Rôle
CBD	PA
Huile de sésame	Solvant (45)
Alcool déshydraté	Solvant (45)
Sucralose	Édulcorant (45)
Arome de fraise	Arome

2.3.2. Indications, modes d'administration et posologies

Le médicament Epidiolex® est indiqué dans le traitement des convulsions associées au Syndrome de Lennox-Gastaut ou au Syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus. Ce médicament est destiné à être administré par voie orale à l'aide de la seringue prévue dans le conditionnement (55).

Afin de limiter les effets indésirables et d'atteindre une concentration adéquate pour le soulagement des crises convulsives, la posologie d'Epidiolex® doit être augmentée progressivement au début du traitement. Ainsi, la posologie initiale est de 2,5mg/kg, deux fois par jour soit au total 5mg/kg/jour. Après une semaine de traitement, cette dernière peut être doublée avec au total 10 mg/kg/jour. Ceci est la dose d'entretien standard. Si des patients nécessitent une réduction des crises plus importantes, ils pourront augmenter la dose à 10 mg/kg, deux fois par jour, par paliers hebdomadaires de 2,5 mg/kg par prise. La dose maximale de 20mg/kg/jour soulage de façon importante les crises, mais bien sûr entraîne plus d'effets indésirables. Une balance doit donc être trouvée entre efficacité et effets indésirables. Si le traitement à base d'Epidiolex® doit être arrêté ou suspendu, la posologie doit être diminuée de façon progressive afin d'éviter une augmentation de la fréquence des crises. Les patients avec une insuffisance hépatique doivent avoir un ajustement de dose proportionnel à la sévérité de la maladie. De même pour les patients âgés, la posologie peut être adaptée (55).

2.3.3. Contre-indications et interactions

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au CBD ou aux excipients contenus dans la solution. Les femmes enceintes sous Epidiolex® peuvent s'inscrire sur un registre de suivi. Les données ne sont pas suffisantes pour conclure vis-à-vis des risques durant la grossesse. De même, il n'y a pas de données concernant le passage du CBD dans le lait maternel. Le bénéfice entre allaitement ou non avec prise concomitante d'Epidiolex® est à considérer au cas par cas. Enfin, il n'y a pas d'étude pour l'utilisation chez les enfants de moins de 2 ans (55).

Epidiolex®, comme tout cannabinoïde, est métabolisé, il va donc interagir avec tous les inducteurs et inhibiteurs des CYP450, mais aussi avec les substrats de ces dernières. Ceci pouvant causer augmentation ou diminution des doses d'Epidiolex ou des substrats et donc plus ou moins d'efficacité et d'effets indésirables. Les patients avec des problèmes hépatiques doivent être particulièrement surveillés. En effet, l'Epidiolex peut entraîner des lésions hépatocellulaires visibles par une augmentation très importante des enzymes hépatiques. Ce phénomène se produit aussi lors de l'administration concomitante de Valproate et de Clobazam. De même, du fait des effets de sédation et de somnolence très importants de l'Epidiolex®, l'administration de dépresseurs du SNC, d'alcool ou encore la pratique de certaines activités (conduite) devront être évitées. Enfin, les antiépileptiques en général et donc l'Epidiolex® augmentent le risque de pensées ou de comportements suicidaires. Ainsi, les patients traités avec un antiépileptique pour n'importe quelle indication doivent être particulièrement suivis psychologiquement (55).

2.3.5. Effets indésirables, abus et dépendance

Les effets indésirables causés par l'Epidiolex® sont importants. Les plus rapportés (au moins 10% de survenu) lors des essais cliniques sont de la somnolence, une diminution de l'appétit, de la diarrhée, une élévation des transaminases, de la fatigue, des malaises, des insomnies, des troubles du sommeil et un sommeil de mauvaise qualité ainsi que des infections. Les effets les plus graves sont ceux pour lesquels il faut avoir des précautions particulières. Ces derniers sont les lésions hépatocellulaires, la somnolence et la sédation, le comportement suicidaire et les réactions d'hypersensibilité. Différentes études montrent que le CBD à dose thérapeutique ou supratherapeutique n'entraîne pas de risques d'abus ou de dépendance. Aucun syndrome de sevrage n'est observé et donc aucune dépendance physique n'est mise en avant (55).

2.3.6. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

À ce jour, il n'y a pas de données concernant le mécanisme d'action de l'effet anticonvulsivant du CBD. Son mécanisme chez l'homme reste donc inconnu et ne semble pas lié aux interactions avec les récepteurs aux cannabinoïdes. Cependant, lors des études cliniques en comparaison avec un placebo, pour les deux syndromes (Lennox Gastaut et Dravet), une réduction des crises convulsives a été observée au cours des quatre premières semaines de traitement avec un effet constant sur les quatorze semaines de test. Cette réduction est significativement plus importante que pour le placebo (55).

L'absorption du CBD atteint son maximum entre 2.5 et 5 heures. L'administration concomitante de nourriture augmente la quantité de CBD absorbée et lisse les variabilités. Le volume apparent de distribution est d'environ 20 000 à 40 000 L et la liaison aux protéines plasmatiques du CBD et de ses métabolites est importante (94%). Comme mentionné précédemment, il subit un fort métabolisme hépatique avant d'être éliminé en grande partie dans les selles et en plus faible proportion dans les urines (55).

Sous forme de médicament classique ou à l'état brut, l'avenir du cannabis en thérapeutique est donc certain. Des études sont nécessaires pour bien définir son cadre d'utilisation mais son statut mondial freine ce processus. Des évolutions réglementaires et d'opinion publique sont donc nécessaires et ont même débuté dans certains pays.

Partie III : Cannabis, réglementation à travers le monde et vision des Français

1. Le cannabis à travers le monde

1.1. Statut mondial et statut en fonction des pays

1.1.1. Statut mondial et perspectives d'évolution

Le cannabis est considéré comme un stupéfiant dans le monde entier. Trois conventions viennent encadrer son statut. Tout d'abord, la convention unique sur les stupéfiants de 1961 de l'ONU qui traite des plantes et des préparations pharmaceutiques. Le cannabis, la résine de cannabis, ses extraits et ses teintures sont inclus dans le tableau I de cette convention et ainsi reconnus mondialement comme des substances stupéfiantes présentant un important risque d'abus. Le cannabis et ses résines, eux, sont aussi présents dans le tableau IV en tant que substances ayant un potentiel d'abus fort, des effets nocifs importants sans valeur thérapeutique évidente. Par la suite, en 1971, la convention sur les substances psychotropes (axée sur les molécules), créée aussi par l'ONU, classe les isomères du THC dans le tableau I en tant que substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique ainsi que le Dronabinol (Delta-9-THC) dans le tableau II comme substances répondant aux mêmes caractéristiques, mais avec une valeur thérapeutique faible ou moyenne. Enfin, la convention de 1988 de l'ONU contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes renforce les deux précédentes et vient intensifier la coopération internationale en termes de répression du trafic. Le cannabis est alors interdit dans le monde entier au même titre que la cocaïne ou l'héroïne par exemple (55) (56) (57).

Au fil du temps et des recherches réalisées sur ce dernier, certains pays commencent à changer de point de vue. Divers statuts du cannabis apparaissent alors dans le monde (Tableau X et Figure 28). Tout d'abord, la dépénalisation où la consommation et/ou la culture du cannabis restent officiellement illégales, mais sont tolérées ou soumises à des peines beaucoup moins lourdes. Ces peines peuvent être par exemple une simple amende, des travaux d'intérêt général ou encore une cure de désintoxication. Cette dépénalisation est destinée à l'usage de petites quantités et cible donc essentiellement les consommateurs privés. Les trafiquants ne sont pas concernés par cette dernière. Elle peut être un premier pas avant la légalisation. La légalisation comprend deux versants : la légalisation de l'usage thérapeutique ou la légalisation de l'usage récréatif. La plupart du temps, la légalisation de l'usage récréatif vient après ou en même temps que la légalisation de l'usage thérapeutique. Selon les états, ces légalisations peuvent être partielles ou totales (58).

En 2016, face à ces changements conséquents, une assemblée générale de l'ONU acte l'échec de 40 ans de lutte contre les stupéfiants, remettant en cause l'aspect uniquement répressif qui était censé tarir l'offre en réprimant le trafic. En décembre 2018 à Vienne, au siège de l'ONU, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a présenté ses conclusions sur

l'évaluation du cannabis. Elle n'avait pas réévalué ce dernier depuis 1954 malgré les nouvelles connaissances sur le sujet. Elle a donc réalisé un véritable examen scientifique pour permettre de changer son statut international devenu obsolète. Les conclusions de l'évaluation ont été révélées à l'occasion de la session de haut niveau de l'ONU sur les politiques des drogues. Tout ceci sera présenté aux 187 états signataires de la convention de 1961. L'ONU devra d'ici mars 2019 réévaluer la classification du cannabis et adopter une stratégie sur les années à venir pour ce dernier. Au même moment, la Conférence internationale sur les politiques publiques relatives au cannabis s'est tenue. Cet événement, qui réunit de nombreux acteurs (entrepreneurs, investisseurs, chercheurs, experts, étudiants, législateurs...), vise à explorer la politique pouvant découler des conclusions de l'OMS et étudier la mise en place des objectifs du développement durable 2030 de l'ONU pour le cannabis (59) (60) (61).

Tableau X : Légalisation du cannabis en fonction des pays (58) (62)

Statut du cannabis	Pays
Légalisation totale de l'usage récréatif	Canada, Uruguay
Légalisation partielle de l'usage récréatif	Afrique du Sud, Espagne, États-Unis, Inde, Jamaïque, Népal
Légalisation totale ou partielle de l'usage thérapeutique	Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Bolivie, Brésil, Cambodge, Canada, Chili, Colombie, Costa Rica, Croatie, Danemark, Estonie, Équateur, Espagne, États-Unis, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Jamaïque, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Mexique, Moldavie, Norvège, Nouvelle-Zélande, Paraguay, Pays-Bas, Pérou, Pologne, Porto Rico, Portugal, République tchèque, Roumanie, Saint-Marin, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, Uruguay

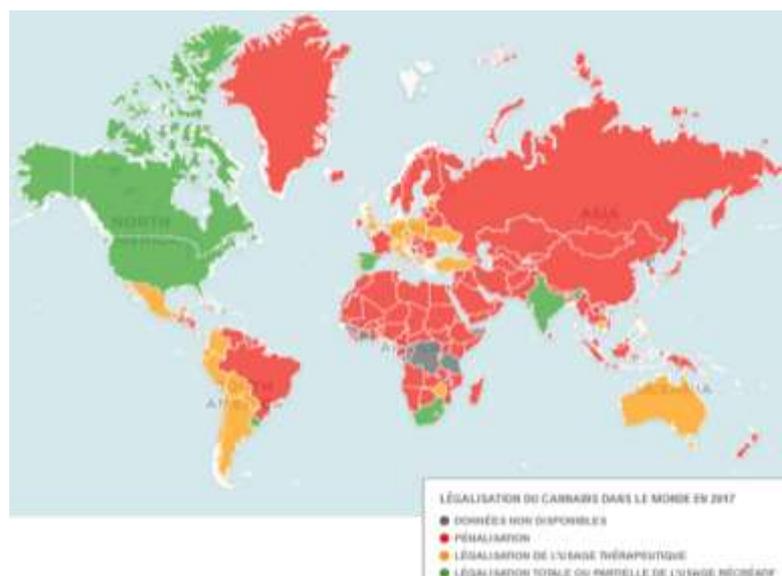


Figure 28 : Statut du cannabis dans le monde en fonction des pays (octobre 2018) (62)

1.1.2. Légalisation de l'usage récréatif

Le premier pays à avoir totalement autorisé l'usage du cannabis dans un cadre privé est l'Uruguay en décembre 2013. Le cannabis y est également accessible en pharmacie depuis juillet 2017. Récemment, le Canada a opté pour la même solution. Alors que l'usage thérapeutique était déjà autorisé, ce pays a légalisé l'utilisation à des fins récréatives en octobre 2018. À ce jour, ce sont les deux seuls états à avoir pris cette décision (58) (62).

D'autres pays ont partiellement autorisé l'utilisation du cannabis récréatif. On peut citer les États-Unis, pays où le statut du cannabis varie d'un état à l'autre depuis 2014, entre interdiction totale et légalisation complète. La légalisation totale du cannabis récréatif est admise dans 8 états (Alaska, Californie, Colorado, Maine, Massachusetts, Nevada, Oregon, Washington) et à Washington DC. Il en est de même pour l'Inde. Depuis 1985, la consommation de graines et de feuilles est laissée aux choix des états, certains l'autorisent, d'autres l'encadrent, ou l'interdisent totalement. La résine et les fleurs sont en revanche interdites dans tout le pays. En Afrique du Sud, la décriminalisation a été votée en mars 2017 et confirmée par la cour constitutionnelle en septembre 2018. La consommation privée est désormais autorisée. L'Espagne a, elle, un statut un peu particulier puisque la loi n'encadre pas l'utilisation pour usage privé. Ce vide juridique permet « la légalité » de la consommation uniquement privée. De même, les clubs vendant du cannabis uniquement pour les personnes majeures qui les fréquentent ont été légalisés en Catalogne. Deux autres pays autorisent le cannabis de façon plus ponctuelle : en Jamaïque, pour la communauté rastafari et au Népal, seulement le jour de la fête annuelle traditionnelle de Maha Shivaratri (58) (62).

Enfin, d'autres pays commencent à se poser des questions sur un éventuel changement de position sur le cannabis. Par exemple, le nouveau gouvernement néo-zélandais a mentionné l'organisation d'ici 2020 d'un référendum sur la légalisation du cannabis à usage récréatif (58).

1.1.3. Légalisation de l'usage thérapeutique

- *Légalisation dans les pays d'Afrique, d'Asie et d'Océanie*

Dans cette zone géographique, encore très peu de pays se sont ouverts à l'utilisation thérapeutique du cannabis. Israël est le pays le plus avancé puisque la consommation à but médical est autorisée pour certains patients depuis 1999 puis a été étendue à la population générale. En Australie, depuis 2016, la production et l'usage de cannabis médical sont devenus légaux et certains états dépénalisent l'usage récréatif. En Nouvelle-Zélande, la culture du chanvre à des fins médicales est autorisée depuis 2005. Le Sativex® est lui autorisé depuis 2011 sur ordonnance. D'autres médicaments ont été approuvés, au cas par cas, par le ministère de la Santé dans les années suivantes. Au départ, chaque prescription de cannabis devait être individuellement validée par le ministère. Depuis 2017, ceci est possible sans l'autorisation préalable de ce dernier. Cependant, le cannabis médical n'est toujours pas légal dans ce pays. De même, depuis 2016, les autorités délivrent à des producteurs des autorisations temporaires de culture de cannabis à usage thérapeutique ou scientifique dans 19 des 81 provinces de Turquie. Le Sativex® y est également autorisé. En Afrique, d'autres

pays tels que le Zimbabwe et la Zambie ont uniquement légalisé la production de cannabis sous réserve d'une autorisation gouvernementale (58) (62).

- *Légalisation dans les pays d'Amérique*

Un plus grand nombre de pays d'Amérique ont légalisé partiellement ou totalement l'utilisation du cannabis médical ou des dérivés cannabinoïdes. L'Uruguay a permis l'utilisation thérapeutique du cannabis en même temps que son usage récréatif en 2013. Le Canada lui avait légalisé cet aspect thérapeutique bien avant d'autoriser l'usage récréatif, en 2001 sur demande puis depuis 2014 sans autorisation. En Amérique du Sud, de nombreux autres pays avaient pris cette décision avec la Colombie et la Jamaïque en 2015, le Mexique, le Chili et le Paraguay en 2017, mais aussi la Bolivie, le Costa Rica, l'Équateur ou encore Porto Rico (58) (62).

Tout comme pour l'usage récréatif, les États-Unis ont un statut qui varie en fonction des différents états sur le cannabis thérapeutique. Aujourd'hui, presque la moitié des états ont légalisé la consommation thérapeutique soit l'Arizona, l'Arkansas, le Connecticut, le Dakota du Nord, le Delaware, la Floride, Hawaï, l'Illinois, la Louisiane, le Maryland, le Michigan, le Minnesota, le Montana, le New Hampshire, le New Jersey, New York, le Nouveau-Mexique, l'Ohio, la Pennsylvanie, Rhode Island, le Vermont et la Virginie-Occidentale. Ce processus a débuté en 1978. Au Pérou, l'usage du cannabis est autorisé seulement pour certains patients atteints de pathologies ciblées (Parkinson, cancer...) depuis 2017. La même année, l'Argentine légalise uniquement l'utilisation d'huile de cannabis sur prescription médicale. Enfin, au Brésil, seule la vente du Sativex® est possible (58).

- *Légalisation dans les pays d'Europe*

De nombreux pays européens ont légalisé totalement le cannabis à visée thérapeutique. On peut ainsi citer l'Autriche, l'Estonie, l'Espagne, l'Italie, la Lituanie, la Macédoine, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal et la République tchèque. Par exemple, en Italie, cette consommation a été autorisée en 2013. Depuis 2017, les patients peuvent obtenir du cannabis en pharmacie, produit par l'armée, sur ordonnance et remboursé par la Sécurité sociale. De même en Macédoine, l'usage thérapeutique du cannabis est autorisé. Celui-ci est disponible en pharmacie sans ordonnance depuis 2016. Idem en Pologne où la production est réalisée par les pharmacies (58) (62).

D'autres pays ont partiellement légalisé cet usage allant de l'accès au cannabis sous conditions d'autorisation à l'accès restreint aux médicaments contenant des cannabinoïdes. L'Allemagne a autorisé l'usage du cannabis thérapeutique sur ordonnance en 2017. Cependant, l'accès reste encore difficile. Les patients peuvent aussi obtenir des dérivés synthétiques à l'étranger. La culture du cannabis reste interdite. La Slovénie est dans une configuration similaire depuis 2017. En 2016, en Norvège, l'accès au cannabis est permis après autorisation au cas par cas. On retrouve la même chose en Roumanie (2013) ou ceci est autorisé pour des patients atteints de certaines maladies, mais aussi la Suisse (2008), la Grande-Bretagne (2018), la Finlande (2008) et la Hongrie. Depuis 2001, en Belgique, le

cannabis médical est autorisé, mais encore inaccessible en pharmacie. Le Sativex® est autorisé pour des pathologies comme le glaucome ou l'épilepsie. En Suède, les sprays à base de cannabis sont aussi disponibles pour certains patients sur prescription. Depuis 2017, elle a consenti à titre expérimental la prescription de cannabis. Au Danemark, les médicaments à base de cannabis peuvent être utilisés depuis les années 1990-2000 avec une autorisation exceptionnelle des autorités. Depuis 2011, plusieurs d'entre eux sont disponibles sur simple prescription. Enfin en 2018, l'autorisation de prescriptions de cannabis thérapeutique a été décidée pour certains patients, sous la forme d'une expérimentation de 4 ans. En Croatie, la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques est autorisée, mais limitée à certaines quantités mensuelles depuis 2015. La situation à Malte et en France est sensiblement identique. Dans ces 2 pays, l'usage du Sativex® après prescription médicale a été autorisé. Cependant, pour diverses raisons, aucun patient n'a pu en bénéficier. En France, tous les médicaments à base de cannabinoïdes sont aujourd'hui autorisés bien qu'aucun ne soit commercialisé (58) (62).

Enfin, certains pays voient leur politique au sujet du cannabis évoluer. C'est par exemple le cas de l'Irlande où l'usage thérapeutique du cannabis est possible depuis 1998 sur autorisation spéciale du ministère de la Santé. La première autorisation portant sur de l'huile de cannabis a été délivrée en 2016. Une loi permettant aux médecins de prescrire directement du cannabis à leurs patients est actuellement à l'étude. En Grèce, le gouvernement a changé la classification du cannabis afin qu'il puisse obtenir sa légalité thérapeutique. Une loi va venir préciser le cadre de la culture de cette plante. En Lituanie, le Parlement a approuvé en novembre 2017 une résolution visant à légaliser le cannabis à usage thérapeutique. Cette décision est encore en cours de validation. Au Luxembourg, la légalisation du cannabis thérapeutique devrait être finalisée en 2019 (58) (62).

On constate que l'Europe est un continent qui reste encore très réfractaire à l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique ou non. Aucun pays n'a légalisé totalement le cannabis et une grande partie des autorisations thérapeutiques est encore partielle.

Pour conclure, le cannabis thérapeutique est totalement ou partiellement accessible à environ 18% de la population mondiale ce qui est encore relativement faible compte tenu de ses nombreuses propriétés thérapeutiques potentielles (58).

1.1.4. Enjeu de la légalisation du cannabis thérapeutique

La légalisation du cannabis, qu'elle soit totale ou uniquement pour l'usage thérapeutique, comporte de nombreux enjeux notamment de santé publique et économiques. Elle entraîne aussi de nombreuses craintes des états, des autorités sanitaires et des citoyens. Elle s'inscrit dans une démarche totalement inverse à la répression adoptée depuis presque 50 ans dans le monde et nécessite une évolution importante des mentalités de la part de tous ces différents acteurs.

Si l'on considère uniquement la légalisation de l'usage thérapeutique du cannabis (la plante et les médicaments dérivés ou à base de molécules synthétiques), les avantages de santé publique sont importants :

- Sortir des patients de l'impasse thérapeutique et de l'illégalité : avec les connaissances actuelles, le cannabis ne doit pas être utilisé en première intention et est la plupart du temps destiné à des patients en impasse thérapeutique avec des pathologies lourdes. L'autorisation de ce dernier permet donc à ces patients d'avoir le droit à une nouvelle solution thérapeutique et une chance de se soigner correctement. Actuellement, les patients qui utilisent le cannabis thérapeutique dans des pays où ce n'est pas autorisé ont 3 options pour l'obtenir : les trafiquants de drogues, l'autoproduction ou se fournir dans un pays où l'utilisation est légale. L'encadrement de la production du cannabis thérapeutique favorise donc, en partie, la lutte contre les trafiquants en limitant les achats à but thérapeutique et surtout évite les situations d'illégalité des patients cherchant seulement à se soigner ou soulager leurs symptômes.
- Offrir des produits de qualité et bien contrôlé : aujourd'hui, le cannabis illégal utilisé à visée thérapeutique n'est pas contrôlé. Il peut contenir des quantités variables de PA, des substances dangereuses, des cannabinoïdes de synthèse ou être coupé avec d'autres substances. La légalisation de l'usage du cannabis à but thérapeutique permet de contrôler sa production de la graine choisie jusqu'à la plante séchée. Ceci assure la qualité des produits obtenus, mais surtout de connaître la quantité de cannabinoïdes contenus dans la plante et ainsi contrôler au mieux les prises des patients en évitant les risques d'inefficacité ou de surdosage.
- Permettre un suivi correct de patients avec des médecins et des pharmaciens bien informés : lorsque le cannabis thérapeutique est autorisé, le système de santé et les professionnels de santé doivent s'adapter. Les médecins et pharmaciens doivent être formés à l'utilisation de cette plante afin d'encadrer au mieux les patients. Cet encadrement permet aussi de limiter l'automédication avec des plantes de qualités variables et sur des pathologies déjà lourdes. Paradoxalement, les patients des pays où c'est encore illégal sont bien souvent mieux informés que les médecins ou pharmaciens. Cependant, ils n'ont pas toutes les compétences médicales nécessaires et peuvent, par exemple, négliger les interactions pharmaceutiques avec leur traitement.
- Augmenter et améliorer la recherche et les données disponibles sur le produit : en effet, la légalisation porte aussi sur la recherche. Des recherches peuvent être initiées pour notamment mieux définir les indications et les posologies. Dans cette même logique, les patients peuvent être inclus dans des essais cliniques.

Cependant, face à ces avantages, des craintes vis-à-vis de cette légalisation sont nombreuses comme l'augmentation de la consommation de cannabis, la banalisation totale de ces substances ou encore une solution facile pour obtenir du cannabis pour les consommateurs récréatifs. Ces dernières sont entièrement justifiées suite à la longue période

de classification du cannabis en tant que stupéfiants dangereux et au manque d'informations important sur le sujet. C'est donc une collaboration importante entre cadre juridique, système de santé, professionnels de santé et patients qui pourrait permettre une évolution cohérente et sans risque du statut du cannabis. Un encadrement conséquent est nécessaire. En gardant bien en tête qu'aujourd'hui, des produits comme l'alcool ou le tabac sont totalement légaux, accessibles à des majeurs plus ou moins n'importe où. Ces substances sont pourtant dangereuses pour la santé, provoquent des dépendances et n'ont, de plus, aucune vertu thérapeutique.

De la même façon, cette légalisation thérapeutique peut avoir un enjeu économique. En effet, la production de cannabis à visée thérapeutique peut être un secteur d'activité nouveau pour ces pays. Sur ce point, les industries pharmaceutiques peuvent être méfiantes, car il s'agit ici de production de plantes et non de médicaments classiques brevetables. Les procédés de production sont totalement différents avec la nécessité de compétences agricoles. Cependant, elles pourraient se diversifier sur cet aspect d'autant plus que pour satisfaire la qualité du cannabis, le cycle de production peut être qualifié avec des Bonnes Pratiques de Fabrication. Il y a aussi un avenir pour les médicaments classiques, mais à base de molécules de synthèse ou extraites du cannabis. Ces derniers correspondent au savoir-faire classique des industries pharmaceutiques. Les cannabinoïdes de synthèse pourraient permettre d'adapter les effets en fonction des pathologies ciblées, par exemple en jouant sur la modulation plus ou moins importante des récepteurs ou la sélection d'un récepteur particuliers.

1.2. Exemple de l'Israël : un pays qui mise sur le cannabis médical

1.2.1. Évolution du statut du cannabis et de son usage médical

En 1994, commence la lutte pour la légalisation du cannabis. Un comité d'experts présidé par le professeur Mechoulam est créé afin d'examiner le statut et l'usage du cannabis. En 1995, ce comité, lors d'une session du comité des drogues, recommande de séparer le cannabis des autres drogues et de développer son usage médical. Ceci est rejeté par le président du comité des drogues. Peu après en 1996, la première autorisation pour l'utilisation de cannabis thérapeutique est délivrée à un patient asthmatique (63).

Les futures grandes avancées pour le cannabis médical ont eu lieu entre 2003 et 2010. En 2004, son utilisation comme « traitement de compassion » est autorisée dans un foyer israélien. Plus tard, le futur propriétaire de Tikun Olam (entreprise cultivant et fournissant du cannabis médical en Israël et supervisée par le ministère de la Santé) reçoit la permission de cultiver du cannabis dans la maison de ses parents. Suite à ceci, de nombreuses licences sont délivrées puis les premières sociétés autorisées à cultiver le cannabis voient le jour. En 2007, Tikun Olam est créée. Un documentaire (Grass) est alors diffusé sur les chaînes de télévision et permet d'informer la population sur les bienfaits médicaux du cannabis. Les demandes de traitement augmentent alors. Le cannabis médical est en plein essor et devient une industrie économiquement intéressante pour le pays. À cette même période, la question de la légalisation totale commence à émerger au sein de l'opinion publique (63).

En 2011, les essais cliniques sur l'homme sont autorisés pour la première fois en Israël. Ce pays est longtemps resté le seul à les autoriser faisant de lui un « pionnier » de la recherche sur le cannabis. Cette même année, l'unité du cannabis médicale est créée au sein du ministère de la Santé. Durant cette période apparaît aussi la première émission de télévision uniquement consacrée au cannabis médical. En 2016 ont lieu de très nombreux mouvements pour la légalisation. Le gouvernement annonce un changement des lois sur la criminalisation de l'usage du cannabis. Ceci entraîne une longue révision de ces dernières qui devrait aboutir à une dépénalisation du cannabis à usage récréatif. Ceci se traduit par une approche beaucoup plus permissive et indulgente pour les infractions relatives au cannabis qui devrait prendre effet en 2018. À cette même période, une réforme est initiée concernant l'usage thérapeutique (63).

Ainsi, en 2018, le parlement israélien accepte le projet de loi sur la dépénalisation de la consommation et la possession de cannabis pour usage personnel. Un projet pilote est alors lancé sur 3 ans. Les peines de prison sont remplacées par des amendes d'environ 230 € pour la première infraction, le double pour la deuxième et des travaux d'intérêt général ou une thérapie pour la troisième. Enfin, cette même année, le ministère de la Santé met en place la réforme initiée en 2016. Son sujet principal est la « médicalisation » du cannabis. Cette « médicalisation » permet de mieux encadrer tout le cycle de vie de ce dernier, c'est-à-dire la production, la vente et les traitements. Ceci dans le but de fournir du cannabis de qualité médicale (64) (65).

1.2.2. « Pionnier » de la recherche sur le cannabis

L'histoire d'Israël et du cannabis commence véritablement dans les années 1960. À cette période, le docteur Mechoulam (Figure 29) et ses collègues mènent des recherches sur le cannabis à partir de saisies de la police. Ils isolent et caractérisent ainsi de nombreux cannabinoïdes, notamment, le THC en 1964. Les cannabinoïdes isolés ont ensuite été synthétisés par cette même équipe et par d'autres chercheurs permettant de réaliser des recherches pharmacologiques et cliniques plus approfondies. Cependant, du fait du statut illégal de ces substances, les recherches sont freinées. Dans les années 80 et 90, la découverte du système endocannabinoïde avec ses récepteurs CB1 et CB2 permet d'élucider le mécanisme d'action des cannabinoïdes sur le corps humain. Cette découverte va de pair avec la compréhension de l'impact du système endocannabinoïde sur de très nombreuses fonctions du corps humain et donc le potentiel thérapeutique du cannabis. Suite à ceci, de très nombreuses recherches précliniques et cliniques ont été menées en Israël, mais aussi à travers le monde permettant d'obtenir les données actuelles sur le sujet (66).

Israël souhaite rester l'un des leaders scientifiques mondiaux pour la recherche sur le cannabis. En 2017, l'université hébraïque de Jérusalem (où exerçait le professeur Mechoulam) crée le centre de recherches pluridisciplinaires sur les cannabinoïdes. Ce dernier étudiera en priorité l'effet du cannabis sur certaines maladies (notamment le cancer, la douleur, l'inflammation et le stress), mais aussi l'impact du cannabis dans certains domaines (par

exemple, l'efficacité des médicaments ou la génétique des plantes) (67). De même, à l'Université Technion à Haïfa, le Professeur D. Meiri et son équipe étudient l'effet du cannabis sur le cancer en fonction de son type et de ses composés. En effet, selon ces paramètres, le cannabis pourra être efficace sur un cancer et inefficace sur un autre. Grâce à cela, ils sont désormais capables d'identifier tous les composés présents dans le cannabis et ont ainsi créé une base de données avec ces informations. Tout le cannabis prescrit en Israël passe d'abord par ce laboratoire. Avec ces recherches, ils ont mis en évidence le fait que la composition du cannabis change au cours du temps sur un plant avec la même génétique. Malgré cette place de leader de la recherche en termes de cannabis, ce domaine reste compliqué et freiné par le statut de stupéfiant et le manque de partenaire de recherches. Cette situation devrait évoluer dans les années à venir grâce à la légalisation de l'usage thérapeutique dans d'autres pays du monde (68).



Figure 29 : Le Professeur Mechoulam

1.2.3. Organisation pour l'utilisation thérapeutique du cannabis

Aujourd'hui, 8 producteurs de cannabis thérapeutique sont autorisés en Israël produisant environ 90 types de plants. Ainsi, plus de 30 000 patients utilisent le cannabis thérapeutique dans ce pays. Afin de pouvoir se procurer ce dernier, les patients doivent être munis d'une autorisation. En effet, le cannabis a un statut de substance narcotique dont l'usage est interdit sans licence. Ces dernières sont délivrées par le directeur général du ministère de la Santé ou une personne autorisée. Au sein du ministère de la Santé, une unité du cannabis médical est entièrement dédiée au sujet du cannabis (69) (70).

Dans ce pays, uniquement du cannabis de qualité médicale est distribué. Afin, de mieux encadrer ce dernier, la « médicalisation » du cannabis a récemment été mise en place. Cette dernière considère le cannabis comme un médicament contenant une substance narcotique qui doit donc être encadré comme tel. Ainsi, cette médicalisation est basée sur différents principes :

- Promouvoir la recherche dans ce domaine (agriculture et médicale),
- Contrôler la chaîne d'approvisionnement du cannabis de la sélection de la graine jusqu'à la délivrance au patient,
- Assurer la qualité du cannabis produit en respectant les bonnes pratiques cliniques, d'agriculture, de fabrication, de distribution et de sécurité,

- Fournir un cannabis standardisé,
- Etablir une méthodologie pour les pratiques cliniques et les indications du cannabis médical. Le e-livre « Le cannabis de qualité médicale – Guide clinique » aussi appelé « GreenBook », destiné aux professionnels, de santé vient appuyer ce principe (69).

Jusqu'en 2020, la « médicalisation » est à l'essai en tant que pilote, car cela implique beaucoup de changement. Avant, le cannabis était disponible uniquement au centre de santé mentale d'Abarbanel et dans les magasins spécialisés appartenant au fournisseur Tikun Olam pour les patients avec licence et ordonnance. Le prix (85.5 € la dose) était fixe tous les mois, peu importe la quantité nécessaire. Désormais, le prix sera calculé en fonction de la quantité de cannabis et de la concentration en THC et CBD. Le but de cette opération est l'accès pour les patients à une quantité et une concentration plus adaptée à leur besoin. Les produits disponibles sont les fleurs, les huiles ou les cigarettes de cannabis. De plus, le cannabis sera accessible désormais en pharmacie toujours pour les patients munis d'une licence et d'une ordonnance. Seuls, des pharmaciens habilités peuvent le délivrer dans certaines pharmacies du groupe SuperPharm pour le moment. Il y a 7 conditions pour lesquelles un patient peut recevoir du cannabis thérapeutique : oncologie, gastroentérologie, douleur, maladies infectieuses, neurologie, soins palliatifs et enfin psychiatrie (69) (70) (71).

En résumé, lorsque la « médicalisation » du cannabis sera totalement mise en place, Israël sera le premier pays à vendre des produits à base de cannabis reconnus comme tout autre produit médical, fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication, accessibles en pharmacie et étiquetés clairement avec durée de conservation, principes actifs et indications. Israël est donc à ce jour, l'un des pays les plus avancés dans le monde en termes de cannabis thérapeutique (72).

1.2.4. Apport économique du cannabis

Le pari du cannabis thérapeutique, en plus d'être un enjeu de santé publique, a un fort impact sur l'économie du pays. Ceci est dû, en partie, à la recherche et la consommation en interne. De plus en plus de patients demandent l'accès et un retard s'accumule auprès du ministère de la Santé. En 2017, le gouvernement israélien a annoncé qu'il investirait 2 millions d'euros dans la recherche sur le cannabis médical. Le but étant de promouvoir cette dernière auprès des investisseurs privés. Mais Israël ne souhaite pas s'arrêter là. En effet, le marché mondial du cannabis pourrait atteindre 50 milliards de dollars d'ici 2025. Israël envisage donc l'exportation de son cannabis thérapeutique à travers le monde (73) (74).

Grâce à ses fortes connaissances en agriculture et en cannabis, Israël pourrait devenir l'un des leaders mondiaux pour la production de cannabis. De plus en plus de demandes de permis de travailler dans ce secteur sont soumises. En 2017, les ministères de la Santé et des Finances encourageaient déjà l'exportation de cannabis médical israélien. Le marché d'exportation de ce pays a été estimé à 234 millions d'euros par an. Cependant, du fait du statut du cannabis dans le monde, l'exportation de ce dernier n'est pas facile à mettre en

place. L'une des principales préoccupations est le détournement éventuel de ce dernier. Afin d'éviter cela, les effectifs et les budgets nécessaires sont très importants. Déjà, les producteurs doivent avoir un casier judiciaire vierge et assurer la sécurité de leurs fermes. L'autre problème étant les enquêtes à réaliser sur les sociétés internationales afin de vérifier qu'elles n'ont pas de liens avec le réseau illégal. Dans un premier temps, les exportations devraient donc se faire uniquement vers les hôpitaux et les établissements médicaux agréés par leur état et ne devraient pas concerner les fleurs en vrac. D'autres difficultés existent telles que l'entreposage ou la taxation. Le projet de loi sur cette exportation avait été suspendu en avril 2018 puis en novembre 2018, il avait été validé par le parlement. Enfin, plus récemment en décembre 2018, la loi a été totalement approuvée par le Parlement. L'exportation est donc désormais autorisée (74) (75) (76).

Israël profite de cette notoriété sur le cannabis pour le mettre au cœur de ces activités. On peut citer par exemple le Cannatech (Figure 30). C'est un salon annuel qui grandit depuis 3 ans. On y retrouve toutes les innovations sur le cannabis (extracteur, inhalateurs, produits...), beaucoup de start-up, d'entreprises et de personnes influentes dans le monde du cannabis. Ce salon regroupe plus de 40 pays. Il existe aussi la société israélienne iCAN spécialisée dans l'industrie du cannabis à des fins médicales. iCAN se concentre sur le développement de nouvelles formulations et de nouveaux dispositifs pour le cannabis. Enfin, les kibboutz, fermes communautaires d'inspiration sociale ancrées dans la tradition israélienne, sont aujourd'hui amenés à évoluer. Ainsi, certains kibboutz, afin de ne pas disparaître, se lancent dans la culture prometteuse du cannabis thérapeutique (77) (78) (79).

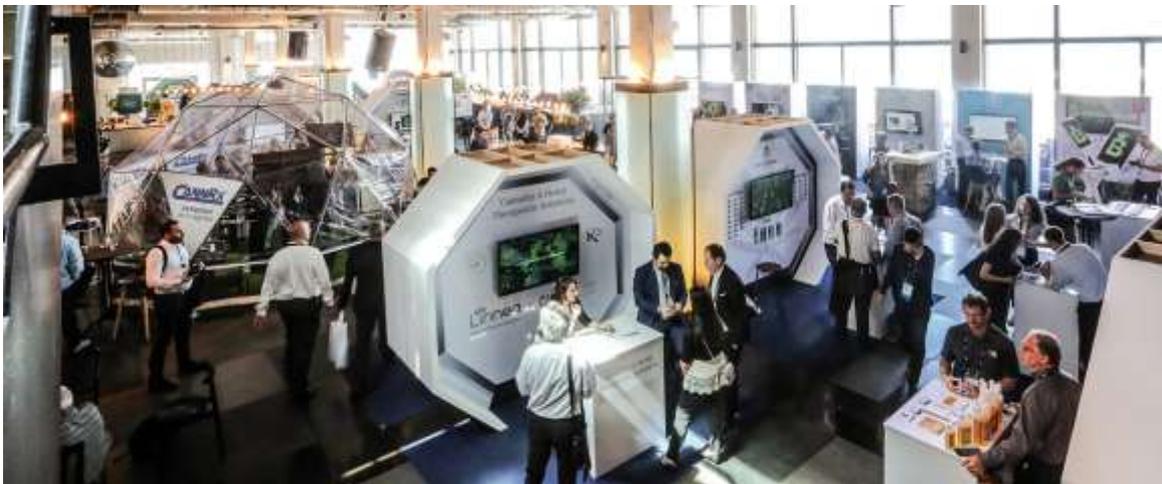


Figure 30 : Le salon Cannatech

2. Le cas de la France : un pays encore réfractaire au cannabis thérapeutique ?

2.1.1. Réglementation du cannabis

- *Réglementation du cannabis en général*

Comme pour le reste du monde, le cannabis en France est encadré par les trois conventions de l'ONU : la convention unique sur les stupéfiants de 1961 (55), la convention sur les substances psychotropes de 1971 (56) et la convention contre le trafic illicite de 1988 (57). À ce titre, le cannabis et la résine de cannabis sont mentionnés dans l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants de l'ANSM (80). Ainsi d'après l'article R5132-86 du Code de la santé publique, « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et de tous ses dérivés » sont interdits (81).

D'un point de vue législatif, depuis 1970, l'usage de stupéfiants (donc de cannabis) était passible d'une peine maximum d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 3 750 euros (article L 3421-1 du Code de la santé publique). Depuis la loi du 5 mars 2007, l'obligation de réaliser un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants a été ajoutée aux peines (article 131-35-1 du Code pénal). Différentes mesures alternatives aux poursuites existaient et étaient privilégiées en cas de première infraction (paiement volontaire d'une amende, exécution d'un travail non rémunéré...). Ainsi, 70% des affaires d'usage de stupéfiants traitées par les parquets faisaient l'objet d'une mesure alternative aux poursuites (82) (83) (84).

Récemment depuis novembre 2018, l'Assemblée nationale a mis en place une amende forfaitaire de 200 € pour sanctionner l'usage illicite de stupéfiants. Cette dernière est complémentaire à l'amende et la peine de prison lourde rarement prononcées. Elle peut être donnée par un policier ou un gendarme pour un usager majeur suite à un contrôle d'identité. Cette nouvelle sanction simplifiée et allégée, mais toujours répressive a été décidée dans un contexte où le nombre de consommateurs augmente constamment (85) (86).

- *Exception des médicaments à base de cannabis*

Concernant l'usage médical, l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique a été modifié par le décret n° 2013-4731 du 5 juin 2013. Ceci permet à l'ANSM d'octroyer une AMM pour des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis et ses dérivés cannabinoïdes et autorise « les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives » à ces spécialités. C'est dans ce cadre que le Sativex® a pu obtenir son AMM en France. Cependant, ceci autorise uniquement l'utilisation de médicaments à base de cannabis. L'usage de cannabis et de ses dérivés dans le cadre thérapeutique reste encore interdit en France (47) (81).

2.1.2. Problèmes engendrés par cette réglementation

La réglementation du cannabis en France est toujours axée sur la prohibition. Or, cette dernière a montré son inefficacité depuis de nombreuses années. En France particulièrement, car malgré cette logique de répression, la consommation de cannabis ne cesse d'augmenter (Figure 31). Entre 1992 et 2017, pour les 18-64 ans, le pourcentage de personnes ayant expérimenté du cannabis a presque été multiplié par 4 passant de 12.7% à 44.8%. Quant à l'usage dans l'année et l'usage régulier, ils ont tous deux été multipliés par 2 environ, passant de 4.4% à 11% et 1.9% à 3.6%, respectivement. En 2017, le cannabis est toujours la première substance illicite utilisée. Ce sont principalement les hommes et les populations jeunes qui en consomment. De plus, lorsque l'on compare la consommation des Français avec le reste de l'Europe (dont certains pays ont une politique moins répressive), on remarque qu'elle fait partie des plus hautes (Figure 31). Si l'on considère la consommation au cours de l'année des 15 à 34 ans, la France est même en tête avec 21.5% de consommateurs dans cette tranche d'âge contre 14.1% de moyenne sur l'Europe (87) (88).

Ainsi de nombreux pays inscrits dans cette même logique ont changé leur politique pour de la dépénalisation ou de la légalisation. En France, la question avait déjà été débattue en 2016 par la Fédération française d'addictologie. En effet, dans une démarche de réduction des risques et des dommages liés aux drogues, elle préconisait dans un premier temps une dépénalisation pour réduire la stigmatisation des consommateurs et leur permettre un meilleur accès au système d'aide. Tout ceci, dans le but d'aller vers une légalisation contrôlée et réglementée qui pourrait tarir le marché illégal des drogues et permettre de se concentrer sur les patients les plus vulnérables ayant une conduite addictive et une consommation à problème (89) (90) (91).

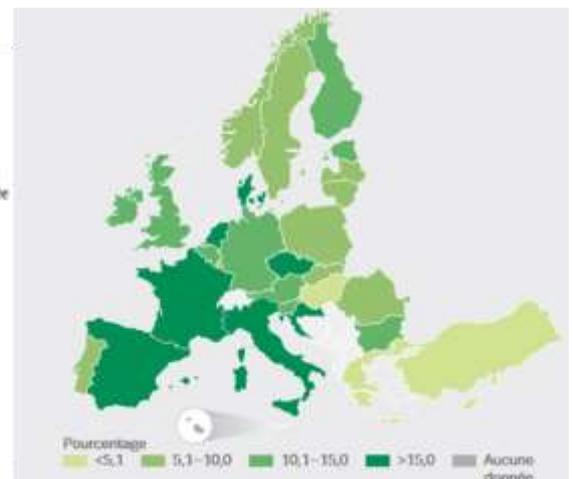
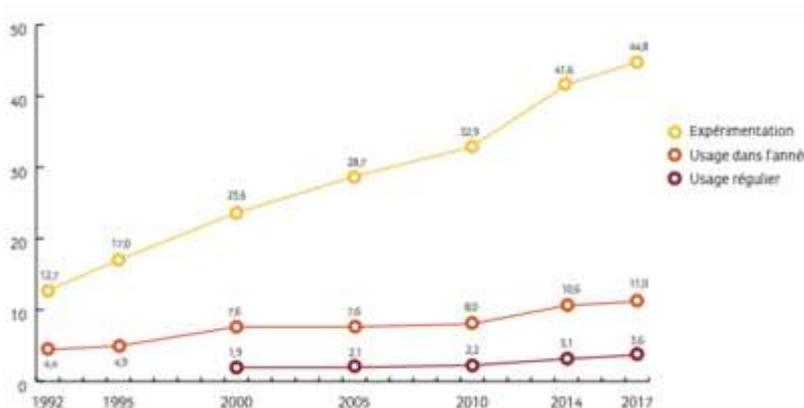


Figure 31 : Évolution, entre 1992 et 2017, de l'usage de cannabis selon le sexe en % (à gauche (87)) et usages de cannabis au cours de l'année 2017 en Europe parmi les 15-34 ans en % (à droite (88))

Sans aller jusqu'à la légalisation complète, le problème de répression vient entraver le cannabis à usage thérapeutique. Au point où, de nombreux malades ne peuvent pas avoir accès aux traitements qui pourraient leur être bénéfiques et les soulager. En fait, c'est tout le processus du cannabis médical qui est freiné par ce statut, en commençant par la recherche et les essais cliniques, les médecins, les pharmaciens et les patients. Les recherches sur le

sujet, à une période où plus d'informations et de connaissances sont nécessaires, sont freinées par des démarches administratives complexes du fait du statut de cette substance. Les médecins et les pharmaciens ne sont pas forcément compétents dans ces domaines. Tout d'abord, le sujet est peu ou pas abordé lors de leur cursus universitaire et ensuite ils n'y sont pas confrontés au cours de leur exercice. Lorsque les médecins, y sont confrontés, ils sont face à des patients avec souvent plus de connaissances qu'eux sur le sujet. De plus, ils se retrouvent dans une position très délicate puisque leurs patients pour être soulagés correctement se retrouvent dans l'illégalité. En plus d'être dans l'illégalité, ces patients sont souvent dans des situations où ils déterminent eux-mêmes leur posologie, font de l'autoproduction et de l'autoanalyse de leurs plantes ou se fournissent sur un marché clandestin des produits de mauvaise qualité aux concentrations inconstantes. En effet, les produits issus du marché illégal ne sont pas contrôlés comme des produits pharmaceutiques par exemple. Leur qualité n'est pas fiable et non prédictible. Ils peuvent contenir des microorganismes de contaminations, des métaux lourds ou d'autres substances dangereuses. Il faut garder en tête que le cannabis est souvent utile sur des pathologies lourdes où les patients sont déjà polymédicamentés. De plus, cette répression a engendré une méfiance voire une peur vis-à-vis du cannabis. Certains patients ou médecins peuvent être totalement réfractaires à ce type de traitements. Des campagnes de communication semblent indispensables pour sortir de ces fausses croyances (3) (26).

L'illégalité des patients consommateurs peut être un véritable problème. Certains témoignent que leurs entourages les considèrent comme des « drogués », d'autres ont à faire à la justice. Comme si être malade ne suffisait plus pour se soigner. On peut citer, par exemple, Bertrand Rambaud, patient français atteint du SIDA depuis de nombreuses années. Actuellement, seul le cannabis le soulage et lui permet de suivre correctement sa trithérapie contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Pour se soigner, il fait pousser lui-même son cannabis, analyse sa composition et sa concentration en cannabinoïdes. Il utilise le cannabis thérapeutique depuis 1999 et est président de L'Union Francophone des Cannabinoïdes en Médecine (UFCM I Care). En 2014, il est arrêté en possession de cannabis et ses plants sont retrouvés à son domicile. S'en suit alors un procès. Alors que son avocat demande la relaxe, il est condamné sans peine. Il est reconnu coupable de détention, d'usage, de production et d'incitation à la consommation de produits stupéfiants. Il fait appel, mais est à nouveau reconnu coupable sans peine. Suite à la perquisition de son domicile, il n'a pas pu utiliser de cannabis pendant un certain temps et aurait perdu 14 kg. De nombreux médecins attestent de son état et de la nécessité du cannabis pour vivre. Cette histoire illustre bien l'incohérence dans laquelle se trouve la France et la nécessité d'évoluer principalement sur le volet thérapeutique du cannabis. Ce patient n'est pas le seul à utiliser du cannabis illégalement en France et d'autres patients restent en impasse thérapeutique, car ils n'ont pas accès à cette substance (3) (92) (93).

2.1.3. Évolution de la vision des Français

En mai 2018, l'Institut Français d'Opinion publique (IFOP) a réalisé une grande étude auprès de 2005 Français majeurs sur le sujet du cannabis (94). Elle a été menée grâce à un auto-questionnaire et permet d'avoir une vision globale de l'opinion des Français sur le cannabis que ce soit la perception de sa dangerosité, l'avis sur la politique actuelle, les souhaits de changement et leur impact. Dans la population sondée, 34% des personnes ont déjà consommé du cannabis dans leur vie, 24% de façon non régulière, 6% de façon annuelle ou mensuelle et 4% de façon hebdomadaire ou journalière. Enfin, 65% affirment ne jamais avoir consommé de cannabis. Dès la consommation de cannabis, on remarque des différences en fonction de l'âge, du niveau de qualification et de l'opinion politique. En effet, les consommations sont plus importantes pour les jeunes, les étudiants, les cadres supérieurs et les personnes politiquement de gauche (94).

- *Changement d'état d'esprit sur le cannabis*

Dans cette étude, les Français jugent le cannabis assez dangereux puisqu'il attribue à sa dangerosité une moyenne de 7.8/10 (Figure 32), mais pas vraiment beaucoup plus que d'autres drogues. En effet, il est considéré quasiment aussi dangereux que l'alcool (7.7), moins que le tabac (8.2) et beaucoup moins que les substances psychédéliques et la cocaïne. En revanche, il est jugé plus nocif que certains produits pharmaceutiques (antidépresseurs, opiacées...) (95).

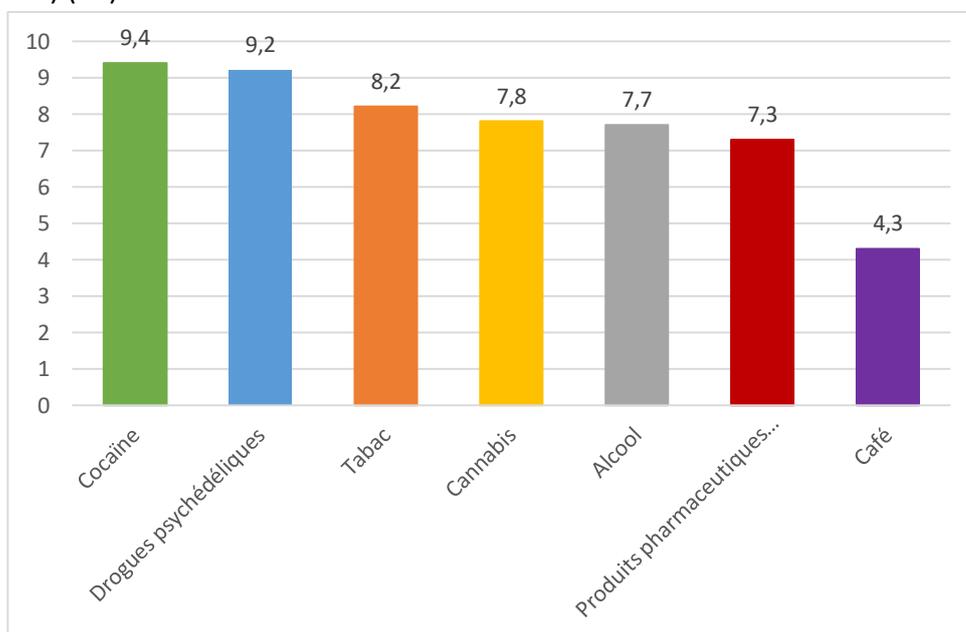


Figure 32 : Classement de la dangerosité de certaines drogues et produits pharmaceutiques sur une échelle de 0 à 10 (0 signifiant sans danger et 10 très dangereux) (95)

Lorsque l'on entre plus dans le détail, seul 1% des Français considèrent que la consommation de cannabis n'a pas d'impact sur la santé et 38% considèrent que cet effet néfaste a lieu dès la première consommation. La consommation régulière est celle jugée

la plus dangereuse puisque 41% des Français pensent qu'une consommation mensuelle ou journalière peut nuire à la santé des consommateurs (95).

En allant toujours plus loin, dans la consommation du cannabis, 49% des Français mentionnent l'effet d'accoutumance et 37% les quantités consommées comme les plus dangereux. Ce qui confirme bien la peur d'une consommation régulière. 31% d'entre eux seulement mentionnent le cannabis en tant que tel, qui est pourtant la substance consommée et jugée dangereuse. Enfin, respectivement, la mauvaise qualité du produit, la combustion et l'inhalation et le tabac utilisé sont jugés nocifs par seulement 24%, 16% et 11% des Français interrogés. Les conséquences négatives du cannabis sont toujours perçues comme importantes. En effet, celles proposées par le questionnaire (sécurité routière, scolarité, vie professionnelle, environnement personnel, vie de couple et sociabilité) sont validées au minimum par les trois quarts des personnes sondées (95).

Même si la consommation de cannabis est toujours jugée négativement par les Français, le cannabis en tant que tel lui semble être mieux accepté. Ceci se traduit depuis quelques années par l'augmentation des personnes en faveur d'une dépénalisation des drogues douces telles que le cannabis (Figure 33). En effet, entre 1996 et 2017, le pourcentage de personnes favorables est passé de 26% seulement à 41%. Dans ce sondage, la question en tant que telle n'a pas été posée, mais diverses questions plus précises dont les réponses vont dans le sens de cette tendance (95).

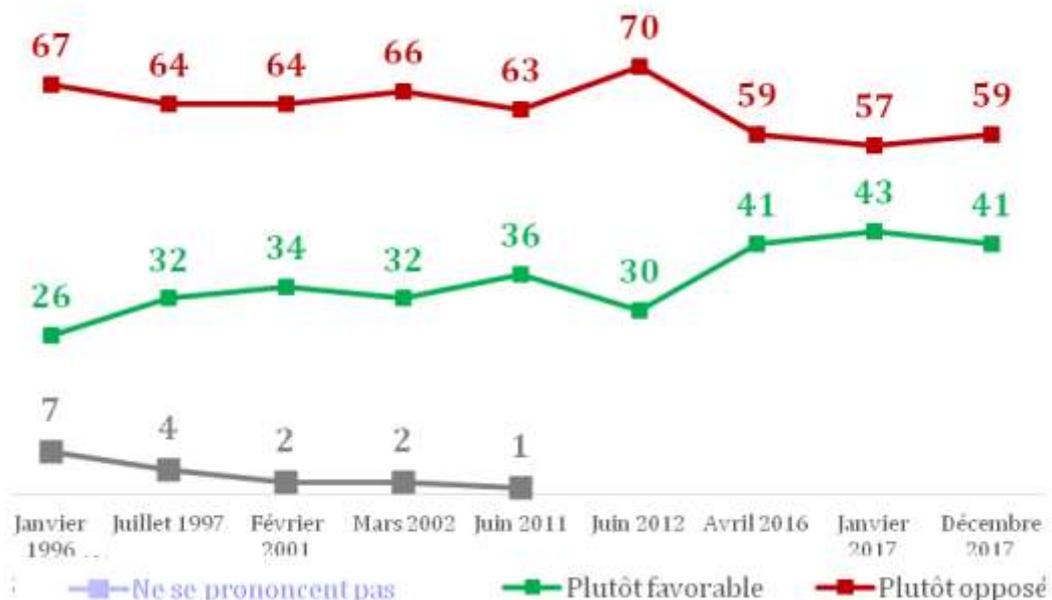


Figure 33 : Avis des Français (en %) sur la dépénalisation des drogues douces au cours du temps (95)

De même, les politiques actuelles de répression et de prohibition contre le cannabis sont jugées inefficaces par la majorité des Français, pour enrayer le trafic pour 78%, pour limiter la consommation de cannabis pour 76% et pour prévenir les risques de santé pour 66%. Aussi, 61% considèrent que le travail de la police et de la justice ces dernières années n'a pas permis de diminuer la consommation dans notre pays. Les Français estiment donc que cette logique de répression mise en place depuis plus de 40 ans n'est plus d'actualité et n'exerce

plus les fonctions escomptées. Ainsi, 64% considèrent que les lois actuelles du cannabis doivent changer et seulement 7% sont tout à fait d'accord avec ces dernières (95).

- *Des croyances encore erronées*

Même si l'état d'esprit des Français change et que le cannabis est jugé moins négativement, certaines croyances sont encore erronées. En effet, tout d'abord, pour le classement des drogues, les unes par rapport aux autres. Le cannabis est considéré comme plus dangereux que l'alcool. Or, d'après deux études de 2010 (Figure 34) et 2012 (Figure 35) jugeant de la dangerosité de nombreuses drogues, ce dernier est considéré comme plus dangereux à la fois pour l'utilisateur et la société. En effet, l'alcool est estimé sévèrement, non loin derrière l'héroïne, le crack et la métamphétamine pour une étude et plus néfaste pour l'autre. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, considérés comme moins dangereux que le cannabis par les français, l'étude de 2012 montre qu'ils peuvent être jugés avec une dangerosité bien supérieure. De même, les drogues psychédéliques telles que le diéthyllysergamide, plus connu sous le nom de LSD, sont considérées comme très dangereuses par les Français, quasi équivalentes à la cocaïne. Or, ces dernières ont un impact sur l'utilisateur et la société moins important que la plupart des autres drogues étudiées. La cocaïne, elle, est assez bien jugée par les Français, mais sa nocivité est mal comparée par rapport aux autres substances. En effet, dans les deux études, elle est moins dangereuse que l'alcool. Ce qui ressort de l'analyse des Français est une logique de classement de dangerosité en fonction du statut légal ou illégal. Or, cette classification a été réalisée avec moins de connaissances et est aujourd'hui obsolète. En l'état actuel, l'illégalité d'une substance ne doit pas être synonyme de dangerosité accrue. De même, un produit pharmaceutique ne doit pas être pris à la légère. Certains produits pharmaceutiques, bien qu'ils apportent des effets thérapeutiques très importants, ont de nombreux effets indésirables et peuvent engendrer de la dépendance. Aujourd'hui, le cannabis, malgré son statut illégal, doit être dédiabolisé auprès de la population afin qu'un changement d'état d'esprit puisse apparaître (95) (96) (97).

Il en est de même pour ce qui est néfaste dans le fait de consommer du cannabis. Par exemple, les français considèrent que la dépendance et l'accoutumance, la polyconsommation et les quantités consommées sont à mettre en avant. Ce qui est vrai, mais d'autres points plus cruciaux sont négligés. En effet, seulement 17% des personnes sondées considèrent l'âge de la consommation comme un facteur de risques. Or, une consommation durant l'adolescence lors de la formation du cerveau est à prendre en compte. De même, les produits de combustion ou le tabac associé au cannabis sont des facteurs de risques considérables. En effet d'après les études précédentes, le tabac est plus dangereux que le cannabis et dans ce cas de figure, il faut additionner les effets néfastes des deux substances. Souvent, les fumeurs de cannabis accompagné de tabac sont aussi dépendants à la nicotine. De même, la combustion que ce soit celle du cannabis ou du tabac entraîne la production de substances très toxiques pour les voies respiratoires. Enfin, la mauvaise qualité du cannabis et les produits de coupes lors de présentation sous forme de résine pourraient être cofacteurs de pathologies et présentent des risques pour la santé du consommateur (95) (96) (97).

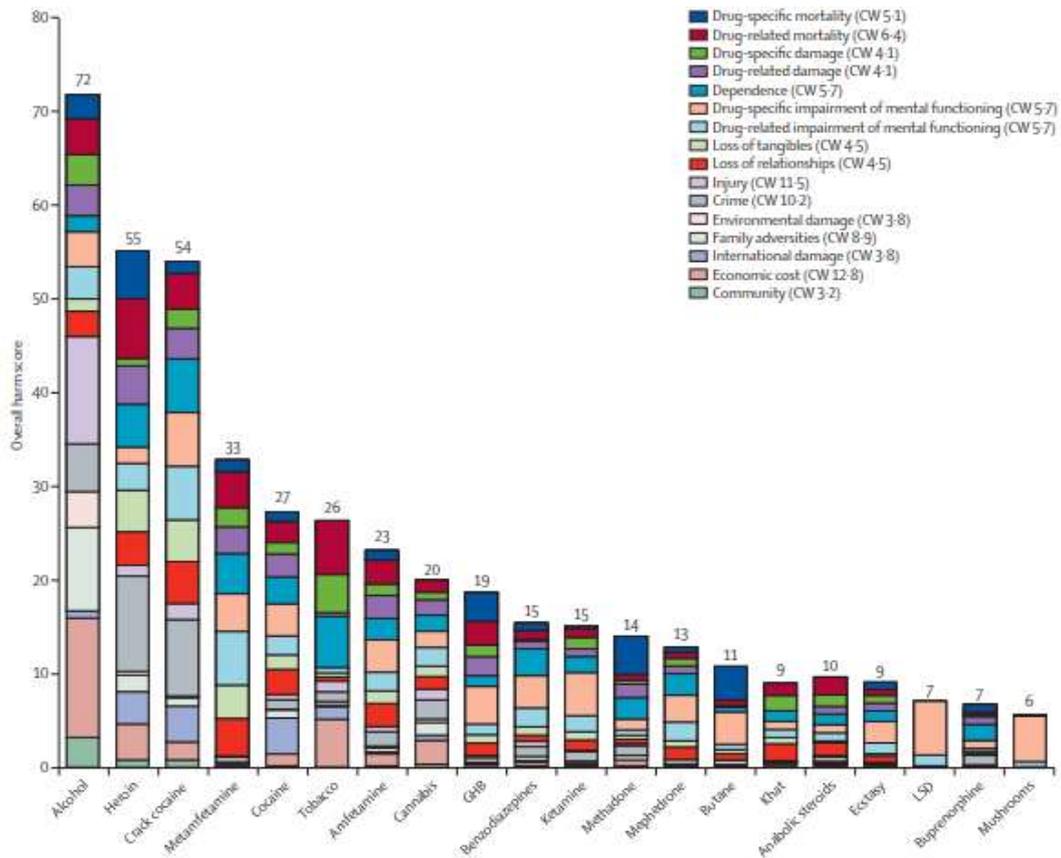


Figure 34 : Classement de certaines drogues et certains produits pharmaceutiques en fonction de leur dangerosité sur une échelle de 0 à 100 (0 signifiant sans danger et 100 le danger maximal) (96)

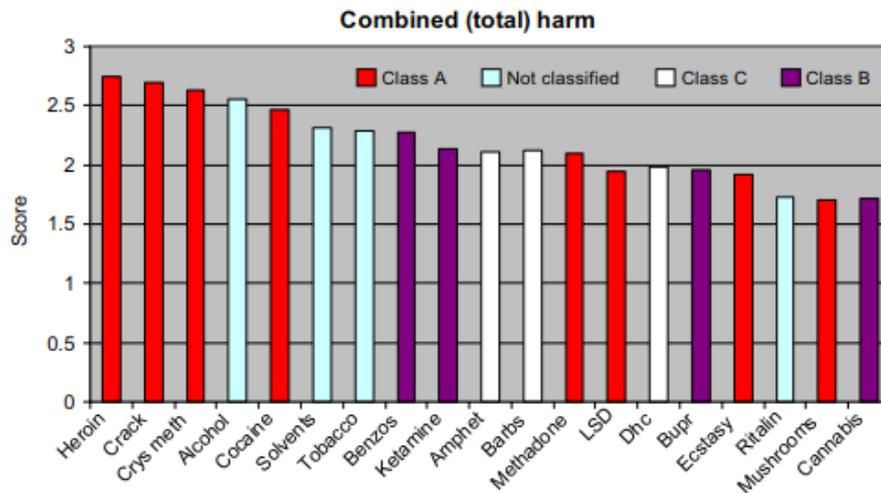


Figure 35 : Classement de certaines drogues et certains produits pharmaceutiques en fonction de leur dangerosité sur une échelle de 0 à 3 (0 signifiant sans danger et 3 le danger maximal) (97)

- **Souhaits de changement politique et d'ouverture maîtrisée**

Les Français souhaitent un changement de la politique du cannabis, mais sa nature est encore imprécise et face aux propositions du sondage les avis divergent. Dans le cadre d'une réglementation du cannabis au niveau de sa production, sa distribution, sa consommation avec un maintien des interdictions pour certaines situations (conduite de véhicules, lieux publics...), les Français souhaiteraient à 51% (avec une opposition de 40%) un usage réservé

aux adultes. Cette opinion varie avec l'âge puisque 57% des moins de 35 ans y sont favorables (60% pour les moins de 25 ans) et seulement 49% pour les plus de 35 ans (44% pour les plus de 65 ans). En revanche, lorsqu'il n'est pas fait mention de cet encadrement important du cycle de vie du cannabis, les Français se montrent plus conservateurs. En effet, 44% seulement sont d'accord pour une autorisation de consommation de cannabis sous certaines conditions (conduites de véhicule, personnes mineures...). Ici aussi, on remarque un clivage générationnel puisque les moins de 35 ans sont au-dessus de cette moyenne avec 55% contre 40% pour les plus de 35 ans (29% pour les plus de 65 ans). Enfin lorsqu'il est mentionné d'une vente libre avec une régulation de l'état, la moyenne des personnes favorables chute à 41% avec toujours un pourcentage plus élevé pour les moins de 35 ans (95).

Les Français sont donc à la majorité près à un changement de politique face au cannabis, mais de façon encadrée. Ceci se retrouve dans la question à qui devrait être confiée la production du cannabis pour un marché régulé, 42% sont en faveur d'entreprises sous licence d'État, 30% l'État directement, et seulement 17% les organisations à but non lucratif, 9% les entreprises privées et 7% les personnes dans leur propriété privée. Ainsi, si la réforme du cannabis prend bien en compte un marché régulé et encadré, les sondés reconnaissent les apports de ce marché : 72% jugent qu'il serait une source de recettes fiscales pour l'État, 67% que ceci permettrait de lutter contre le reste de marché illégal, 65% qu'il permettrait de réduire le trafic, l'influence et les moyens des réseaux criminels, environ 60% qu'il servirait pour la prévention et le renforcement de la lutte contre d'autres stupéfiants et enfin entre 50 et 60% qu'il permettrait de décharger la police et désengorger la justice, développer une filière agricole française de culture du cannabis, réduire la violence des quartiers défavorisés ou encore créer des emplois. Cependant, les français gardent en tête les risques que pourrait engendrer une telle réforme : 68% pensent que ceci banaliserait le cannabis, et un peu plus de 50% que ceci favoriserait les addictions, les accidents de la route et la consommation. En ce qui concerne la consommation, leurs déclarations sont contradictoires avec leurs craintes puisque moins de 7% des personnes déclarent qu'ils augmenteraient leur consommation suite à cette réforme (95).

En ce qui concerne le changement de politique, les avis sont un peu divergents et pas toujours en accord avec le souhait d'autorisation réglementée du cannabis. En effet, 63% estiment que « la réduction des dommages liés au cannabis est davantage une question d'éducation et de prévention que de répression ». Mais au contraire, seuls 45% considèrent que la simple consommation de cannabis doit être sanctionnée uniquement par une amende sans aucune poursuite (ce qui est différent de l'amende forfaitaire mise en place par le gouvernement pour laquelle les poursuites sont encore possibles). Enfin, étonnement, seulement 32% considèrent que la pénalisation des consommateurs de cannabis est actuellement excessive. Malgré ces divergences d'avis et le souhait d'un changement du statut du cannabis encore peu clair, seulement 12% des sondés considèrent que la question du cannabis ne devrait pas faire l'objet d'un débat. Ainsi, 70% pensent qu'il est nécessaire d'étudier la question, avec 40% d'entre eux en faveur d'un grand débat national rassemblant toutes les parties prenantes (95).

- *Avenir pour le cannabis thérapeutique*

Lorsqu'il s'agit d'autorisation du cannabis thérapeutique sur ordonnance pour certaines maladies, les Français sondés sont beaucoup plus unanimes sur le sujet. 82% sont d'accord avec ce changement et seulement 11% sont contre. Lorsque l'on précise un peu plus le cadre de cette autorisation et les formes de cannabis accessibles : 73% des Français sondés sont favorables à un financement des recherches sur ce sujet et 62% pensent que le cannabis médical devrait être accessible sous toutes ces formes (médicament, fleur séchée, huile...). Tout ceci donne un espoir pour l'apparition prochaine du cannabis thérapeutique en France. Grâce à ce sondage, on observe que les Français ont compris que le cannabis est moins dangereux que ce qu'on pouvait penser il y a de nombreuses années et qu'il peut avoir un intérêt thérapeutique. De plus, sur ce sujet, le clivage générationnel n'existe plus contrairement au cannabis en tant que tel. En effet, la moyenne sur les moins de 35 ans et les plus de 35 ans est respectivement de 80 et 83% pour son autorisation sur ordonnance. Elles sont toutes aussi proches pour son accessibilité sous toutes ces formes. La majorité l'emporte, même si le pourcentage baisse à 56% lorsque le sujet du remboursement par la sécurité sociale du cannabis thérapeutique est abordé, avec ici aussi une égalité générationnelle (95).

L'orientation vers une autorisation du cannabis plutôt thérapeutique que totale se confirme avec la question sur le lieu de vente du cannabis destiné à un usage pour adulte, avec une régulation et un encadrement de la consommation, 61% considèrent que ceci devrait se dérouler dans les pharmacies, 36% dans les boutiques spécialisées et seulement 13% dans les bureaux de tabac. De même, selon eux, les recettes fiscales engendrées devraient servir au financement du système de santé (cité par 53% d'entre eux), à la lutte contre d'autres trafics (42%) et à la prévention et l'information sur les drogues (38%) (95).

2.1.4. Vers un futur changement

Alors que l'association UFCV I Care, avec pour missions de sensibiliser l'ensemble de la population sur le cannabis thérapeutique, existe depuis 2013. Ou encore que le colloque international sur le cannabis médical, qui réunit des scientifiques du monde entier, sera à sa 8^e édition en France cette année. La question du cannabis thérapeutique n'est toujours pas réglée en France. Cependant, très récemment, la situation a commencé à évoluer (98) (99).

La question de la production de cannabis médical a été soulevée. Cette production commence à être envisagée dans des zones où le chanvre industriel est déjà cultivé. On peut citer notamment la Creuse. Ce département souhaite relancer et dynamiser l'activité de son territoire. Ceci passerait par la création d'une filière départementale de culture de cannabis médical. Ceci engendrerait bien sûr de l'emploi dans la région et des retombées économiques. Si le cannabis thérapeutique était autorisé en France, cette culture pourrait se développer dans le pays. Il faudrait cependant qu'elle soit correctement encadrée et contrôlée (100).

La question de l'autorisation du cannabis thérapeutique est quant à elle approfondie depuis la création en septembre 2018 d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur « l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». Ce comité analyse les données scientifiques sur le cannabis

thérapeutique et les expériences des pays l'ayant déjà autorisé. Le retour des professionnels de santé, mais aussi des patients sera considéré. Le CSST est composé de nombreux scientifiques aux compétences variées (pharmacologie, neurologie, oncologie, traitement de la douleur, sciences humaines et éthique médicale) qui permettront de bien cadrer et étudier le sujet. Ce sont principalement des médecins aux spécialisations diverses, mais aussi des représentants d'associations (101).

Après trois réunions, le comité a, en décembre 2018, donné ses conclusions sur l'intérêt thérapeutique du cannabis dans le traitement de certaines maladies (curatif ou symptomatique). Ces dernières ont été suivies par l'ANSM qui se déclare « favorable à l'utilisation du cannabis thérapeutique dans les situations thérapeutiques retenues » par le CSST. Les indications sont les suivantes :

- Douleurs réfractaires aux thérapies accessibles,
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes,
- Le cadre des soins de support en oncologie,
- Les situations palliatives,
- La spasticité douloureuse de la SEP.

Le cannabis devrait être utilisé en « complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques » et pour « les patients dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles ». La voie d'administration fumée est totalement exclue par le Comité. Il devra se réunir plusieurs fois en 2019 pour définir plus précisément les modalités de prise en charge des patients (prescription, posologie, formes pharmaceutiques, distributions, remboursement ...) et de suivi de ces derniers. Le Comité envisage, dans un premier temps, une expérimentation sur des situations thérapeutiques cibles avec un encadrement de la prescription et des délivrances. Cette expérimentation permettrait de mieux définir tout ce qui doit être contrôlé et comment avant d'envisager une autorisation totale. Un registre de patients va être créé pour les suivre au mieux, d'évaluer le bénéfice/risque et les effets indésirables grâce à la pharmacovigilance et l'addictovigilance. Pour que tout ceci soit réalisable, une adaptation de la législation est nécessaire. Beaucoup d'étapes restent donc à réaliser et le cannabis thérapeutique ne devrait pas arriver, en France, avant 2020. Cependant, la France est face à une avancée non négligeable qui prouve qu'elle peut sortir de cette logique répressive et permettre aux patients d'accéder aux traitements dont ils ont besoin (102) (103) (104).

Au niveau français comme au niveau mondial, le cannabis commence à faire ses preuves. D'ici quelques années, son statut devrait avoir évolué et son utilisation thérapeutique devrait être possible dans de nouveaux pays. Grâce à l'évaluation de l'ONU, il est même envisageable d'espérer une harmonisation mondiale de son statut afin de lisser les inégalités d'accès à cette substance.

Conclusion

Le Cannabis sativa est une plante pleine de surprises : elle contient une multitude de PA dont les cannabinoïdes qui agissent sur un système endogène au corps humain, elle a de très nombreuses indications thérapeutiques potentielles et elle est relativement bien tolérée. Pour toutes ses raisons, elle mérite d'être dédiabolisée et son potentiel d'être exploré. En effet, aujourd'hui, il manque encore de nombreuses études pour prouver ses usages thérapeutiques. L'utilisation de la plante et de ses dérivés semble être à privilégier, car ceci permet une synergie d'action de ses différents composés. Cependant, les patients, les professionnels de santé et les autorités sont habitués à des médicaments classiques, très contrôlés avec des compositions et des modalités d'administration clairement définies. C'est dans ce cadre que les médicaments à base de cannabinoïdes ont leur place. Ils représentent souvent un premier pas vers l'acceptation du cannabis dans un contexte médicale. Ils doivent servir de modèle pour l'autorisation du cannabis thérapeutique : un système de production bien contrôlé, des concentrations en PA connues, des indications et des posologies déterminées en fonction des pathologies ciblées. Mais, attention, le cannabis n'est pas un produit miracle. Il est pour le moment réservé aux personnes en impasse thérapeutique et tous les patients ne sont pas répondeurs. De plus, il n'est pas sans risque. Ses effets psychoactifs sont réels ainsi que le risque de dépendance.

Un tournant sur la considération du cannabis est en cours. Dans le monde, il a un début de prise de conscience. Premièrement, la logique de répression est un échec pour lutter contre le trafic et la consommation illégale. Et deuxièmement, ceci freine l'accès au cannabis thérapeutique. L'exemple d'Israël illustre le fait qu'autoriser l'accès à ses patients est réalisable avec un circuit de distribution bien encadré et un cannabis de qualité médicale. Quant à la France, des changements lents, mais positifs apparaissent. Les mentalités changent. Les Français gardent en tête que cette substance n'est pas anodine, mais voient la nécessité d'évolution des politiques à son égard et son potentiel thérapeutique. Tout ceci est soutenu au niveau français avec l'évaluation du CSST et au niveau mondial avec celle de l'OMS.

Pour finir, les avancées sur le cannabis ne font que commencer et il semble avoir de l'avenir dans de nombreux domaines : en agriculture pour produire la plante de façon contrôlée, en recherche pour enrichir les connaissances à son sujet, en industrie pharmaceutique pour le développement de dispositifs d'administration sains et de médicaments contenant des cannabinoïdes. Enfin, grâce à sa multitude de composés, il représente un espoir pour une médecine personnalisée notamment dans le domaine de la cancérologie. Il semblerait donc que le cannabis n'ait pas fini de nous surprendre.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
David BALAYSSAC

Références bibliographiques

1. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* déc 2018;227:300-15.
2. Michka. Cannabis Médical : Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Mama éditions; 2018. 355 p.
3. Hitier R. Le cannabis sur ordonnance. Arte. 2017.
4. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int.* 2018;101:1-9.
5. The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot J Linn Soc.* mai 2016;181(1):1-20.
6. Paczeny M. Cannabis Sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Thèse d'exercice-Pharmacie]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2014.
7. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp. In: Gupta RC, éditeur. *Nutraceuticals*. Boston: Academic Press; 2016. p. 735-54.
8. NORML France. Cannabis industriel [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/botanique-transformation/cannabis-industriel/>
9. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7(19):1-17.
10. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* 2016;33(12):1357-92.
11. Le dico des drogues - Cannabis de synthèse (Spice) [Internet]. Drogues Info Service. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis-de-synthese-Spice>
12. Jarvis S, Rassmussen S, Winters B. Role of the Endocannabinoid System and Medical Cannabis. *J Nurse Pract.* sept 2017;13(8):525-31.
13. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* avr 2016;79(7):516-25.
14. Alvarez J-C, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. *Toxicol Anal Clin.* mars 2015;27(1):23-32.

15. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;(64):21-47.
16. Howlett AC. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev.* 1 juin 2002;54(2):161-202.
17. Le dico des drogues - Cannabis [Internet]. Drogues Info Service. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis>
18. Derveaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. *Presse Med.* 2012;41(12):1233-40.
19. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis - quels effets sur le comportement et la santé? Paris: Les Editions INSERM; 2001.
20. Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* oct 2018;93:1-25.
21. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. [cité 2 oct 2018]; Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.13710>
22. Goullé J-P, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm Fr.* août 2008;66(4):232-44.
23. Katz G, Lobel T, Tetelbaum A, Raskin S. Cannabis Withdrawal – A New Diagnostic Category in DSM-5. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51(4):270-6.
24. Cooper ZD, Haney M. Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinod CB1 receptor. *Addict Biol.* 2008;13(2):188-95.
25. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome: *Curr Opin Psychiatry.* mai 2006;19(3):233-8.
26. Woodbridge M. A primer to medical cannabis : An introductory text to the therapeutic use of cannabis. Bedrocan International; 2018.
27. Tikun olam. Tikun olam - Medical Cannabis [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.tikunolam.com/index.php>
28. Bedrocan. Bedrocan - beyond pioneering [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/>
29. CanniMed. CanniMed – La marijuana médicale du Canada [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cannimed.ca/>
30. Rovetto LJ, Aieta NV. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Supercrit Fluids.* nov 2017;129:16-27.

31. Cannabiszorg. Cannabiszorg Apotheek SMA – Medicinal Cannabis Oil [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cannabiszorg.nl/en/>
32. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janv 2016;64:157-66.
33. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines: Therapeutic Potential of Cannabinoid Medicines. *Drug Test Anal*. janv 2014;6(1-2):24-30.
34. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009.
35. Maurya N, Velmurugan BK. Therapeutic applications of cannabinoids. *Chem Biol Interact*. sept 2018;293:77-88.
36. Uranga JA, Vera G, Abalo R. Cannabinoid pharmacology and therapy in gut disorders. *Biochem Pharmacol*. août 2018;
37. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandor P. Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. oct 2017;29(4):391-400.
38. Aymerich MS, Aso E, Abellanas MA, Tolon RM, Ramos JA, Ferrer I, et al. Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Cannabinoid Pharmacol Ther Spain*. 1 nov 2018;157:67-84.
39. Gaston T, Szaflarski J. Cannabis for the treatment of epilepsy : an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(11):1-9.
40. Baron E. Medicinal properties of cannabinoids, Terpenes, and flavonoids in Cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain : an update on current evidence and cannabis science. *Headache Curr*. 2018;58(7):1139-86.
41. Cannabiszorg. Medicinal Cannabis information for Patients (OMC) [Internet]. [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cannabiszorg.nl/en/medicinal-cannabis-information-for-patients/>
42. Bedrocan. Medicinal cannabis chewing gum in clinical phase [Internet]. Bedrocan - beyond pioneering. 2018 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/medicinal-cannabis-chewing-gum-in-clinical-phase/>
43. ANSM. Sativex : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2014 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
44. GW Pharma Limited. Public Assessment Report - Sativex oromucosal spray. 2010.
45. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 6th Edition. *Pharm Dev Technol*. 1 janv 2009;917.

46. ANSM. SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/64631416](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/64631416)
47. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence : Avis SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale. 2014 août. Report No.: 13520.
48. Rivière J-P. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine. VIDAL [Internet]. 10 déc 2015 [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/
49. Prigent A. Médicament : bras de fer autour du prix du Sativex. Le figaro Santé [Internet]. 16 juin 2015 [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/16/23847-medicament-bras-fer-autour-prix-sativex>
50. FDA. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use. 2017.
51. Syndros (C-X Dronabinol Oral Solution): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses [Internet]. RxList. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.rxlist.com/syndros-drug.html>
52. Cesamet - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. 2018 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/cesamet.html>
53. ANSM. MARINOL 2,5 mg capsule molle [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle>
54. GlobalData Healthcare. Syndros launched after long journey to approval and commercialisation [Internet]. Drug Development Technology. 2017 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.drugdevelopment-technology.com/comment/syndros-launched-long-journey-approval-commercialisation/>
55. Nations Unies. Convention unique sur les stupéfiants de 1961. 1961.
56. Nations Unies. Convention de 1971 sur les substances psychotropes. 1971.
57. Nations Unies. Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes 1988. 1988.
58. Vaudano M, Breteau P. Légalisé, dépénalisé, prescrit... le cannabis dans le monde en neuf graphiques. Le Monde [Internet]. 6 janv 2018 [cité 12 déc 2018]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/01/06/legalise-depenalise-prescrit-le-cannabis-dans-le-monde-en-neuf-graphiques_5238203_4355770.html
59. Lernoud F. Le Dessous des Cartes – Cannabis, un marché mondial. ARTE. 2017.

60. Communiqué de presse - 41ème ECDD revue du cannabis - FAAAT think & do tank [Internet]. FAAAT think & do tank. 2018 [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <http://faaat.net/do-tank-fr/communique-de-presse-%e2%80%a2-loms-revise-cette-semaine-la-classification-du-cannabis-%e2%80%a2-41eme-ecdd/?lang=fr>
61. Alexandra Maillard. Conférence Internationale sur les Politiques publiques relatives au Cannabis [Internet]. NORML France. 2018 [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/conference-internationale-sur-les-politiques-publiques-relatives-au-cannabis/>
62. Sermondadaz S. CARTE. Où en est-on de la légalisation du cannabis dans le monde ? Sciences et Avenir [Internet]. 16 janv 2018 [cité 11 déc 2018]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/carte-cannabis-medical-ou-en-est-on-de-la-legalisation-dans-le-monde_119870
63. Cannabis magazine. 70 Years: The Greatest Moments in Israel's Cannabis History. קנאביס [Internet]. 19 avr 2018 [cité 7 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.xn--4dbcyzi5a.com/en/2018/04/The-great-moments-in-the-history-of-cannabis/>
64. Lezaun C. Israël décriminalise le cannabis pour trois ans [Internet]. Newsweed. 2018 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/israel-decriminalisation-cannabis-3-ans/>
65. The Green Book: The Official Guide to Clinical Care in Medical Cannabis [Internet]. קנאביס. 2018 [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.xn--4dbcyzi5a.com/en/2018/01/medical-cannabis-official-israeli-clinical-guide/>
66. Mechoulam R. Cannabis - The Israeli perspective. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1 oct 2015;27.
67. Bernard A. L'Université de Jérusalem lance un centre de recherches sur le cannabis médical. Newsweed [Internet]. 25 avr 2017 [cité 7 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/universite-israel-centre-cannabis-medical/>
68. Ando C. Israël parie sur le cannabis médical [Internet]. 2018 [cité 7 janv 2019]. (Universcience). Disponible sur: <http://www.universcience.tv/video-israel-parie-sur-le-cannabis-medical-23932.html?source=facebook>
69. Landschaft Y, Albo B, Mechoulam R, Afek A. Medical Grade Cannabis - Clinical Guide. Israel Medical Cannabis Agency; 2017.
70. Cannabizion. Israeli regulation regarding medical cannabis - [Internet]. 2017 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://cannabizion.com/israel-cannabis-regulation/>
71. Douillet J. Israël: dès à présent votre cannabis médical dans votre Super Pharm. Alliance [Internet]. 29 avr 2018 [cité 8 janv 2019]; Disponible sur: <http://www1.alliancefr.com/actualites/super-pharm-cannabis-medical-israel-ordonnance-sante-6065161>

72. Israel Pharmacies Make History & Go Green on 4/20 [Internet]. Canna Tech Global. 2018 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.canna-tech.co/the-israel-factor/israel-pharmacies-make-history-go-green-on-4-20/>
73. Samama P. Israël veut devenir le champion de l'exportation de cannabis médicinal. BFM BUSINESS [Internet]. 30 mars 2017 [cité 9 janv 2019]; Disponible sur: <https://bfmbusiness.bfmtv.com/entreprise/israel-veut-faire-du-cannabis-un-medicament-comme-les-autres-1131220.html>
74. Lidman PM. Cannabis : la régulation israélienne hésite [Internet]. The Times of Israël. 2018 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://fr.timesofisrael.com/cannabis-la-regulation-israelienne-hesite/>
75. Somerset SB. Israeli Parliament Passes Bill Allowing Export Of Medical Marijuana [Internet]. Forbes. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/sarabrittany Somerset/2018/12/27/israeli-parliament-passes-bill-allowing-export-of-medical-marijuana/>
76. Israël autorise l'exportation de cannabis à usage médical. 20 minutes [Internet]. 27 déc 2018 [cité 25 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/monde/2404227-20181227-israel-autorise-exportation-cannabis-usage-medical>
77. Dandois T, Kogan A. Israël : cannabis, la terre promise. ARTE. 2018.
78. iCAN | Israel Cannabis [Internet]. Israel Cannabis. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.israel-cannabis.com/>
79. France 2 télévision. Israël : les nouveaux kibboutz, moins révolutionnaires, plus industriels [Internet]. JT. 2018 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/proche-orient/israel-palestine/israel-les-nouveaux-kibboutz-moins-revolutionnaires-plus-industriels_3045625.html
80. ANSM. Liste des substances classées comme stupefiants. 2015.
81. Code de la santé publique - Article R5132-86. Code de la santé publique, 2004-802 juill 29, 2004.
82. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. OFDT; 2016.
83. INPES. Substances illicites : que dit la loi ? Santé publique France [Internet]. 12 janv 2015 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/drogues/substances-illicites-loi.asp>
84. MILD & CA. Ce que dit la loi - En matière de stupéfiants - Usage. drogues.gouv [Internet]. 23 juill 2015 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-stupefiant/usage>
85. Cannabis : le gouvernement souhaite mettre en place une amende de 300 euros pour les usagers. Le Monde [Internet]. 3 avr 2018 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur:

https://www.lemonde.fr/societe/article/2018/04/03/cannabis-le-gouvernement-souhaite-mettre-en-place-une-amende-de-300-euros-pour-les-usagers_5280191_3224.html

86. Cannabis : l'Assemblée adopte la création d'une amende forfaitaire. Le Monde [Internet]. 24 nov 2018 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/11/24/cannabis-l-assemblee-adopte-la-creation-d-une-amende-forfaitaire_5387883_1651302.html
87. Spilka S, Richard J-B, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. Observatoires français des drogues et des toxicomanies; 2018 nov p. 6. (Tendances). Report No.: 128.
88. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues. 2018 p. 96. Report No.: ISSN 2314-9108.
89. Quotidien. Invité - Amine Benyamina, addictologue : « Le cannabis ne peut pas tuer comme l'alcool » [Internet]. 2018 [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.tf1.fr/tmc/quotidien-avec-yann-barthes/videos/invite-amine-benyamina-addictologue-cannabis-ne-tuer-l-alcool.html>
90. Fédération Française d'addictologie. La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives. 2016 avr p. 663.
91. Fédération Française d'addictologie. La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives : Rapport d'orientation et de recommandations de la commission d'audition. 2016 avr p. 19.
92. Le cannabis thérapeutique, sujet toujours délicat en France. RT France [Internet]. 18 juin 2015 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur: <https://francais.rt.com/france/3422-cannabis-therapeutique-sujet-toujours-delicat>
93. France P. Cannabis thérapeutique : Bertrand Rambaud une nouvelle fois condamné. Rue89 Strasbourg [Internet]. 10 sept 2015 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.rue89strasbourg.com/cannabis-therapeutique-bertrand-rambaud-une-nouvelle-fois-condamne-92739>
94. Ifop. Les Français et le cannabis : Enquête Ifop pour ECHOCitoyen et Terra Nova. 2018 mai p. 146.
95. Ifop. Les Français et le cannabis : Enquête Ifop pour ECHOCitoyen et Terra Nova - Synthèse [Internet]. 2018 juin [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://tnova.fr/sondages/les-francais-et-le-cannabis>
96. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. The Lancet. nov 2010;376(9752):1558-65.
97. Taylor M, Mackay K, Murphy J, McIntosh A, McIntosh C, Anderson S, et al. Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse: results from a survey of clinical experts across Scotland. BMJ Open. 2012;2(4):1-7.

98. UFCM : L'Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecine [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/>
99. UFCM. Colloque 1er juin 2018 : L'usage médical du cannabis [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/colloque-2018/colloque-cannabis-medical/>
100. Gourvest J-P. Le cannabis, l'avenir de la Creuse ? lesechos.fr [Internet]. 9 juin 2018 [cité 17 janv 2019]; Disponible sur: https://www.lesechos.fr/09/06/2018/lesechos.fr/0301778159784_le-cannabis--l-avenir-de-la-creuse--.htm
101. ANSM. Cannabis thérapeutique en France : programme de travail du CSST - Point d'Information [Internet]. 2018 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-programme-de-travail-du-CSST-Point-d-Information>
102. ANSM. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information [Internet]. 2018 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information>
103. FEREY M-P. Première étape vers l'autorisation du cannabis thérapeutique en France [Internet]. Orange Actualités. 2018 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://actu.orange.fr/france/premiere-etape-vers-l-autorisation-du-cannabis-therapeutique-en-france-CNT000001aZNbc.html>
104. apm news. Cannabis thérapeutique : l'ANSM suit l'avis du CSST. 27 déc 2018;2.

Annexes

Annexe 1 : Les potentielles indications du cannabis thérapeutique

Symptômes	Maladie	Référence
Troubles digestifs		
perte d'appétit, perte de poids, cachexie, anorexie	Cancer, SIDA, Alzheimer, troubles pulmonaires obstructifs chroniques, anorexie nerveuse	(1) (2) (4) (26) (32) (33) (34) (41)
Nausées et vomissements	Chimio/radiothérapie, hépatite SIDA, grossesse, migraine, intolérance aux opiacées	(1) (2) (4) (26) (28) (32) (33) (34) (35) (36)
Perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, crampes, sécrétions acides	Troubles gastro-intestinaux (ulcères, brûlures, reflux), côlon irritable, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, colites ulcéreuses), diarrhées	(1) (34) (35) (36)
Troubles psychiatriques et neurologiques		
Symptômes psychiatriques	Dépression, troubles du sommeil/insomnie, anxiété, psychoses schizophréniques, syndrome de stress post-traumatiques	(1) (2) (4) (15) (26) (28) (32) (33) (34)
Symptômes de dépendance physique et stress	Dépendance aux benzodiazépines, à l'alcool et aux opiacées	(2) (34)
Troubles de l'attention, hyperactivité	Déficit de l'attention et hyperactivité	(2) (34)
Troubles du mouvement	Syndrome Gilles de la Tourette et troubles du mouvement (dystonies, dyskinésie tardive, tics), Dyskinésie du au traitement par L-dopa, SEP	(1) (2) (4) (28) (34) (37) (38) (41)
Spasticité, crampes, douleurs	SEP, lésions de la moelle épinière, paraplégies	(1) (2) (4) (26) (28) (32) (33) (34) (35) (41)
Convulsions	Épilepsie	(1) (4) (28) (32) (33) (34) (39) (41)
Douleurs neuropathiques chroniques	Nerf endommagé, douleur fantôme, névralgie faciale, douleurs de la SEP,	(1) (2) (4) (26) (28) (32) (33)

	du diabète, du SIDA et du cancer, atteintes du plexus brachial, migraine	(34) (35) (40) (41)
Neurodégénérescence	Parkinson, Chorée de Huntington, Alzheimer, latérale amyotrophique, Accidents vasculaires cérébraux	(1) (32) (34) (35) (38)
Les pathologies immunitaires et inflammatoires		
Douleurs chroniques inflammatoires, inflammation	Infections du SIDA, polyarthrite rhumatoïde, cancer, douleurs menstruelles, inflammations chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), arthrite, hernie, fibromyalgie, douleurs postsozerienne, lumbago	(1) (2) (28) (32) (33) (34) (35) (41)
Prurit, démangeaisons	Maladie du foie, neurodermite, diabète, allergie	(2) (34) (41)
Dérèglement immunitaire et inflammation	Allergie, maladies auto-immunes (lupus), asthme	(2) (34) (35)
Troubles oculaires		
Hypertension intraoculaire	Glaucome	(2) (4) (28) (32) (34) (35) (41)
Perte de la vision nocturne	Rétinite pigmentaire, héméralopie	(34) (35)
Inflammation, neurotoxicité, rupture barrière hémato rétinienne	Rétinopathie diabétique	(35)
Troubles divers		
Bronchoconstriction	Asthme, toux	(2) (34)
Troubles respiratoires	Apnée du sommeil	(1) (34)
Tumeur	Cancer (notamment neurologique)	(2) (32) (34) (35)
Effets d'ischémie aigüe et d'arythmie, dysfonction myocardique, stress oxydatif et inflammation	Crise cardiaque, Cardiomyopathie diabétique	(2) (34) (35)
Troubles auditifs, vertiges et perte d'équilibre	Acouphènes	(2) (34)
-	Hoquet chronique	(2) (34)

Annexe 2 : Effets indésirables du Sativex® (43)

SOC MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 jusqu'à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 jusqu'à < 1/100
Infections et infestations			pharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit	
Troubles psychiatriques		dépression, désorientation, dissociation, humeur euphorique	hallucinations (non spécifiées, auditives, visuelles), illusions, paranoïa, idées suicidaires, perception délirante
Troubles du système nerveux	étourdissements	amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, altération de la mémoire, somnolence	syncope
Troubles oculaires		vision trouble	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Troubles cardiaques			palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires			hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux (aux)		constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossodynie, ulcération buccale, nausées, gêne buccale, douleur buccale, vomissements,	douleurs abdominales (hautes), décoloration de la muqueuse buccale*, affection de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, stomatite, décoloration dentaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	douleur au site d'application, asthénie, sensation d'être anormal ou d'ivresse, malaise	irritation au site d'application
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	

Annexe 3 : Effets indésirables du Marinol® (50) (51) (52)

Localisation	Effets indésirables fréquents > à 1%	Effets indésirables peu fréquents < à 1%	Effets indésirables graves
Général	Fatigue	Frissons, maux de tête, malaise	
Cardiovasculaire	Palpitations, tachycardie, vasodilatation, rougeur faciale	Hypotension, injection conjonctivale	Instabilité hémodynamique
Gastro-intestinal	Douleurs abdominales, nausée, vomissements	Diarrhée, incontinence fécale, anorexie, élévation des enzymes hépatiques	
SNC	Vertiges, euphorie, réaction paranoïaque, somnolence, pensée anormale, amnésie, anxiété/nervosité, ataxie, confusion, dépersonnalisation, hallucination	Dépression, cauchemar, troubles de la parole, acouphènes	Réaction indésirable neuropsychiatrique, crises convulsives
Musculo-squelettique		Myalgie	Nausées, vomissements et douleurs abdominales paradoxales
Respiratoire		Toux, rhinite, sinusite	
peau		Transpiration, rougeur	
Sensitif		Troubles de la vision	

Serment de Galien

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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



Résumé

La plante *Cannabis sativa* est composée de très nombreux principes actifs. Les plus intéressants d'un point de vue thérapeutique sont les cannabinoïdes, produits dans les trichomes de la plante. Ils agissent sur le système endocannabinoïde du corps humain en modulant l'activité des récepteurs aux cannabinoïdes. Ainsi, ils impactent de nombreux organes et fonctions. C'est par ce biais que le cannabis a des indications thérapeutiques potentielles très variées, allant de la spasticité de la sclérose en plaques aux crises convulsives de l'épilepsie en passant par les pathologies digestives ou le cancer. Il existe actuellement 5 médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques ou extraits de plante dans le monde (Sativex®, Marinol®, Syndros®, Cesamet® et Epidiolex®). Les fleurs de la plante peuvent être consommées séchées ou sous forme d'huile selon différents modes et méthodes d'administration. Le cannabis est toujours considéré comme un stupéfiant à travers le monde. Ce statut freine les avancées scientifiques dans ce domaine et empêche de nombreux patients d'en bénéficier. Au niveau mondial, il voit cependant son statut évolué avec l'apparition de pays qui le légalise complètement ou uniquement ses applications médicales. En France, sa situation est aussi sur le point de changer. Les Français sont très majoritairement en faveur de l'autorisation de son usage thérapeutique et souhaitent un changement des politiques de lutte contre sa consommation récréative. En parallèle, les Autorités de santé mettent en place un plan d'action pour une future utilisation médicale.

Mots clefs

- *Cannabis sativa*
- Cannabinoïde
- Système endocannabinoïde
- Récepteur aux cannabinoïdes
- Thérapeutique
- Médicament
- Statut légal
- France