



HAL
open science

Cannabis sativa: intérêts thérapeutiques du cannabidiol dans la prise en charge des crises d'épilepsie

Ariel Guérin Azemté Wamba

► To cite this version:

Ariel Guérin Azemté Wamba. Cannabis sativa: intérêts thérapeutiques du cannabidiol dans la prise en charge des crises d'épilepsie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02454127

HAL Id: dumas-02454127

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454127>

Submitted on 24 Jan 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE PHARMACIE D'AMIENS

***CANNABIS SATIVA* : INTÉRÊTS THÉRAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL DANS LA PRISE EN
CHARGE DES CRISES D'ÉPILEPSIE**

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRÉSENTÉ ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 12 FÉVRIER 2019 PAR

ARIEL GUERIN AZEMTE WAMBA

Président du jury : Monsieur le Professeur Michaël Naassila

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gilles Mairesse

Membres du jury : Monsieur le Docteur Yanis Mahboub

Madame le Docteur Sonia sellak

Monsieur le Docteur Sylvain Seillier

Année 2018/2019

REMERCIEMENTS

Je souhaite dans un premier temps adresser mes remerciements à l'ensemble des membres du jury :

***Mon président de thèse,
Monsieur Michaël Naassila,
Professeur de physiologie à UFR de Pharmacie,
Directeur de l'unité INSERM ERI 24 – GRAP,***

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et d'avoir accepté de prendre part à ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

***Mon directeur de thèse,
M. Gilles Mairesse,
Maître de conférences en chimie analytique,***

Pour m'avoir encadré tout au long de cette aventure. Pour votre écoute et les précieux conseils que vous m'avez fournis tout au long de la rédaction de ma thèse. Merci pour votre grande générosité.

***Monsieur Yanis Mahboub – Docteur en Pharmacie,
Pharmacien Hospitalier,***

Pour tous ces bons moments passés lors de mon stage en gériatrie. Ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés. Je ne m'étend pas sur l'amitié et l'estime que je te porte. Ta modestie légendaire pourrait en pâtir.

***Madame Sonia Sellak – Docteur en Pharmacie,
Pharmacienne adjointe d'officine,***

Le destin ta conduit sur mon chemin durant ces années et t'as été une belle rencontre pour moi. Sois remerciée pour ta bonne humeur, ta présence et ta belle générosité. J'ai le plaisir de d'avoir au sein de mon jury. Merci infiniment.

***Monsieur Sylvain Seillier – Docteur en médecine,
Médecin psychiatre,***

Je vous remercie d'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance.

Je souhaite également adresser mes remerciements à :

Mes parents,

Qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Pour le soutien au quotidien, et pour avoir toujours cru en moi à travers vos encouragements. Votre fierté à mon égard aujourd'hui est pour moi une belle récompense. Maman, quelques lignes ne suffiront pas pour te dire combien de fois je t'aime. Sans toi je n'existerais point, sans toi je n'aurais rien valu. Du plus profond de mon cœur je te remercie.

Mon frère et ma sœur,

Merci pour votre présence dans les bons et les mauvais moments, et pour avoir cru en moi. Votre accompagnement a tendrement bercé ma route.

Sans oublier mes amis proches, les camarades et le corps des enseignants de la Faculté de Pharmacie d'Amiens. Je vous dit merci.

Ceux que j'ai oublié et qui pensent à moi aujourd'hui.

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. PREMIERE PARTIE : LE CANNABIS	3
1. Eléments botaniques.....	3
2. Histoire de la plante	5
3. La consommation du cannabis.....	7
3.1. Les différentes formes du cannabis.....	8
3.2. Les différentes méthodes d'administration	8
4. Composition chimique du cannabis	9
4.1. Les cannabinoïdes naturels	10
4.1.1. Le Δ^9 -THC	10
4.1.2. Les autres cannabinoïdes naturels.....	14
5. Le système cannabinoïde endogène	17
5.1. Les récepteurs des cannabinoïdes.....	17
5.1.1. Localisation des récepteurs CB1.....	18
5.1.2. Localisation des récepteurs CB2.....	19
5.1.3. Signalisation des récepteurs CB1 et CB2.....	19
5.2. Les cannabinoïdes endogènes	20
5.2.1. Anandamide	21
5.2.2. N-Arachidonoylglycérol (2-AG).....	23
5.2.3. Rétrocontrôle de l'AEA et du 2-AG.....	25
5.2.4. Autres cannabinoïdes endogènes	26
6. Les ligands synthétiques.....	26
II. Deuxième partie : Toxicité des autres dérivés et utilisations thérapeutiques du cannabis	28
1. Données épidémiologiques et réglementaires	28
1.1. Légalisation du cannabis en Europe	28
1.2. Disponibilité du cannabis en France	30
1.4. Consommation chez les jeunes	33
1.5. Consommation chez les adultes	33
2. Effets à court terme liées à la consommation du cannabis	33
3. Effets à long terme	35
3.1. Conséquences somatiques	35
3.2. Les altérations cognitives et complications psychiatriques.....	36

3.2.1.	Cannabis et mémoire	36
3.2.2.	Cannabis et motivation	36
3.2.3.	Cannabis et schizophrénie.....	36
3.3.	Cannabis et accident de la route	37
4.	Utilisations thérapeutiques du cannabis.....	37
III.	Troisième partie : Intérêts du cannabidiol dans les crises d'épilepsie.....	38
1.	Rappels physiologiques	38
1.1.	Neurones et influx nerveux	38
1.1.1.	Structure du neurone.....	38
1.1.2.	Influx nerveux.....	38
1.3.	Les neurotransmetteurs humains.....	40
2.	Généralité sur l'épilepsie.....	40
2.1.	Définitions.....	40
2.2.	Physiopathologie	41
2.3.	Classifications des épilepsies.....	42
2.3.1.	Les crises généralisées.....	42
2.3.2.	Les crises partielles ou focales	42
2.3.3.	Origines des épilepsies	43
3.	Diagnostic de la maladie	43
3.1.	Caractérisation clinique.....	43
3.2.	Exploration paraclinique.....	43
3.2.1.	Examens biologiques.....	43
3.2.2.	Electroencéphalogramme	44
3.2.3.	Electromyogramme.....	44
3.2.4.	Imagerie cérébrale	44
4.	Epidémiologie.....	44
5.	Traitements de l'épilepsie.....	45
6.	Cibles d'actions du cannabidiol dans l'épilepsie	47
6.1.	Rôle sur le système endocannabinoïde.....	47
6.2.	Rôle sur le récepteur GABA	48
6.3.	Rôle sur les canaux calciques et potassiques voltages dépendants.....	48
7.	Etude scientifique.....	49
7.1.	Introduction.....	49

7.2.	Méthodes d'études.....	50
7.2.1.	Plan d'étude et population de patients.....	50
7.2.2.	Procédures	50
7.2.3.	Evaluation de l'efficacité	50
7.2.4.	Evaluation de la sécurité	51
7.2.5.	Analyse	51
7.3.	Résultats	51
7.4.	Discussion et limite.....	54
8.	Présentation de l'Epidiolex.....	55
8.1.	Indications	55
8.2.	Forme galénique et posologie	55
8.3.	Pharmacocinétique.....	56
8.4.	Effets indésirables.....	56
8.5.	Précautions d'emploi.....	57
CONCLUSION		58

Table des illustrations

Figure 1 - <i>Cannabis sativa</i> L.[2]	3
Figure 2 - Pieds mâles et femelles de <i>Cannabis sativa</i> [5]	4
Figure 3 - Club des Hachischins [9].....	7
Figure 4 – Structure du THC	10
Figure 5 – Métabolisme du THC chez l’homme[20]	13
Figure 6 - Structure du CBD[22]	14
Figure 7 – Structure du CBN[27].....	15
Figure 8 – Structure du Δ^8 -THC[28, p. 8]	15
Figure 9 - Structure du CBG[29]	16
Figure 10 – Structure du THCV[30].....	16
Figure 11 – Configuration transmembranaire des récepteurs CB1 et CB2[33].....	18
Figure 12 - Voies de signalisations des récepteurs CB1 et CB2[37].....	20
Figure 13 – Structure de l’Anandamide[39]	21
Figure 14 – Synthèse de l’Anandamide	22
Figure 15 – Structure du 2-AG[42]	23
Figure 16 – Synthèse du 2-AG[37].....	24
Figure 17 - Rétrocontrôle des endocannabinoïdes[37].....	25
Figure 18 - Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014[1]	32
Figure 19 - Structure du neurone[65]	38
Figure 20 - Propagation d’une dépolarisation axonale[65].....	39
Figure 21 - cibles d’actions des principaux antiépileptiques[78]	46
Figure 22 - Différentes cibles d’actions du CBD au niveau des canaux.....	49
Figure 23 - Pourcentages de réduction par rapport aux valeurs initiales dans les crises convulsives et les crises totales pour l'ensemble d'analyses d'efficacité[82]	52
Figure 24 - Pourcentages de réduction par rapport aux valeurs initiales dans les crises convulsives et les crises totales pour l'analyse LOCF[82].....	52
Figure 25 - Taux de réponse au traitement pour l’ensemble d’analyses d’efficacité[82].....	53
Figure 26 - Taux de réponse au traitement pour l’ensemble de l'analyse LOCF[82]	53
Tableau 1 -Cibles d'action des phytocannabinoïdes	17
Tableau 3 - Effets indésirables chez > 10 % des patients ; IVRH = infection des voies respiratoires hautes[82]	54
Tableau 4 - Paramètres pharmacocinétiques de l'Epidiolex	56

Abréviations

Av. JC : Avant Jésus Christ

OEDT : Observatoire Européen des drogues et des toxicomanes

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabigérol

CBC : Cannabichromène

THCV : Tétra-hydro-cannabivarine

THC : Tétra-hydro-cannabinol

Δ^9 – THC : Delta 9 – trans-tétrahydrocannabinol

Δ^8 – THC : Delta 8 – trans- tétrahydrocannabinol

10-OH-THC: 10 hydroxy-tétrahydrocannabinol

CB1 : Récepteur cannabinoïde 1

CB2 : Récepteur cannabinoïde 2

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique

MAPK : Activateur mitogène de protéine kinase

ERK 1 / 2 : Régulateur extracellulaire des kinases

FAK : Kinase d'adhésion focale

AKT : Protéine kinase B

NFkB : Facteur nucléaire kappa B

GABA : Acide – gamma – aminobutyrique

AEA : Anandamide

2 – AG : N-arachidonoylglycérol

FAAH : Hydrolase des amides des acides gras

pH : Potentiel hydrogène

DAG : Diacylglycérol

MAGL : Monoacylglycérol lipase

HAS : Haute autorité de santé

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

CEIP : Réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

PA : Potentiel d'action

LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie

NMDA : Acide N – méthyl – D - aspartate

NFS : Numération formule sanguine

LCR : Liquide céphalorachidien

EEG : Electroencéphalogramme

EEM : Electromyogramme

AMPA : Acide Aminométhylphosphonique

LOCF : Last Observation Carry Forward ou analyse de dernière observation

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments

EMA : Agence européenne du médicament

CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire

BID : *Bis in die* ou deux fois par jour

SNC : Système nerveux central

OCRTIS : Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants

SINTES : Système d'identification nationale des toxiques et des substances

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

AVC : Accident vasculaire cérébral

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

NAEs : N – Acétyl – Ethanolamine

Lexique

Akène : désignation botanique d'un fruit sec

Analyse d'innocuité : analyse visant à déterminer le caractère non nocif d'une substance

Analyse d'efficacité : analyse qui permet d'évaluer la capacité d'une substance à produire le maximum de résultats

Bradycardie : diminution du rythme cardiaque

Bronchodilatation : dilatation des bronches

Cotylédon : feuille primordiale constitutive de la graine

Chènevis : nom donné à la graine de chanvre

Dicotylédone : groupe de plantes possédant deux cotylédons

Epileptogénèse : naissance d'une crise d'épilepsie

Ionogramme : examen biologique qui permet d'analyser les concentrations en électrolyte d'un liquide biologique

Numération formule sanguine : examen biologique qui permet d'analyser quantitativement et qualitativement les éléments figurés du sang

Post-Baseline : après les données de références

Tachycardie : accélération du rythme cardiaque

INTRODUCTION

Plante millénaire, symbole de la liberté depuis les années 60, le cannabis, *Cannabis Sativa*, fascine toujours par ses paradoxes. Hier il était « herbe de la folie », aujourd'hui il s'inscrit de plus en plus dans une dimension thérapeutique.

Son utilisation est devenue courante. Il se situe au cœur du carrefour biologique, psychologique, social et culturel. La forte augmentation de sa consommation depuis la dernière décennie est renforcée par tous ces phénomènes. Bénéficiant toujours d'un statut illégal, sa consommation est destinée à des fins récréatives, et se définit aussi comme un facteur d'intégration au sein d'un public de plus en plus jeune.

Cannabis Sativa est avant tout une drogue, de par sa capacité à modifier notre manière de percevoir les choses, de ressentir les émotions, de penser et même de nous comporter. Ces effets néfastes sont principalement attribués à une de ses entités, le $\Delta 9$ -THC ou $\Delta 9$ -trans-tétrahydrocannabinol qui appartient à la vaste famille que représente les cannabinoïdes. Cependant, des avancées pharmacologiques ont mises en évidence les utilisations thérapeutiques des cannabinoïdes qui demeurent méconnus par un large public.

Cannabis Sativa a toujours été au centre de l'actualité et suscite encore de nombreux débats. Ses enjeux médicaux sont donc à double facette, car pendant que certains de ses composants sont responsables des effets délétères sur la santé à long terme, d'autres lui confère des vertus thérapeutiques. Par ailleurs, il connaît aussi un enjeu économique majeur en France, car à lui seul, il représente un marché illicite de plusieurs millions d'euros. C'est donc la raison pour laquelle jusqu'à nos jours, il alimente de nombreux questionnements politiques vis à vis de sa légalisation.

Quand on parle de cannabis thérapeutique, il s'agit alors de l'ensemble des composés présents dans la plante destinés à un usage purement médical. Aujourd'hui, de nombreux pays ont expérimenté et légalisé de cannabis dit "thérapeutique". C'est ainsi que des milliers de malades, souffrant de pathologies chroniques invalidantes sévères, utilisent les cannabinoïdes sous prescription médicale pour soulager les symptômes de leurs maladies, ou pour atténuer les effets secondaires des traitements qu'ils utilisent. Or en France, l'heure est encore au débat afin d'évaluer l'efficacité des cannabinoïdes en médecine.

Bien que les avantages sur le plan émotionnel soient aujourd'hui connus, la vaste composition moléculaire de la plante suscite la curiosité de nombreux chercheurs depuis ces dernières années et fait l'objet de nombreuses découvertes. Ainsi, récemment les projecteurs sont fixés

sur une de ses entités précieuses, le **cannabidiol** qui nous offre des résultats concluants dans les convulsions associées aux épilepsies et pour lesquelles il a conduit au développement et à la commercialisation d'un médicament aux Etats-Unis.

Au cours de ce travail, nous n'aborderons pas le versant addictif lié à la consommation de *Cannabis Sativa*. On se limitera essentiellement à l'aspect thérapeutique à travers le cannabidiol. De ce fait, nous allons présenter dans une première partie le cannabis, rappeler son histoire, explorer sa composition et ses formes de consommations. Dans une deuxième partie on abordera la toxicité des autres dérivés du cannabis, ainsi que ses différentes utilisations thérapeutiques afin de comprendre les différentes vigilances auxquelles nous devons faire face. Pour finir, dans une troisième partie on fera un rappel sur l'épilepsie afin de comprendre les désordres neurophysiologiques à l'origine des convulsions, et on présentera les intérêts thérapeutiques du cannabidiol dans cette maladie

I. LE CANNABIS

1. Eléments botaniques

Le cannabis fut décrit pour la première fois par le célèbre botaniste grec, Théophraste (371-288 av. JC), au début du IV^e siècle av. JC ; il l'appelait « Dendromalache »[1].

En 1753, Linné (1707-1778) donna pour la première fois le nom à la plante, *Cannabis sativa*. Il la range alors dans la classe des **dicotylédones**, à l'ordre des **Urticales**, l'associe à la famille des **cannabinacées** et au genre cannabis. Il existe aussi l'espèce *indica*, qui n'est qu'une variante de l'espèce *sativa*.

Cannabis sativa est une plante vivace, herbacée et annuelle, à odeur forte, qui peut atteindre jusqu'à 2 mètres de hauteur . Sa tige est dressée, parfois raide, et est relativement simple. Ses feuilles sont opposées, interminablement pétiolées et disposées en palmes. Ses fleurs sont de couleurs vertes, divisées en 5 à 9 lobes inégaux dentés.



Figure 1 - *Cannabis sativa* L.[2]

Cannabis sativa est une plante **dioïque**, c'est-à-dire qu'elle possède deux types de pieds, mâles et femelles.

Les **pieds mâles** sont plus grêles et fleurissent souvent en premier. Ils portent des fleurs qui sont disposées en grappes qui pendent. Ils sont constitués de cinq sépales qui forment un ensemble appelé le périanthe. Les étamines se terminent par de longues anthères, qui libèrent un pollen très fin de couleur blanc jaunâtre[3].

Les **pieds femelles** possèdent des fleurs sous formes de bractées, disposées en cymes courtes[4]. Leur pistil est surmonté par deux stigmates jaunes, renfermant un seul ovule.

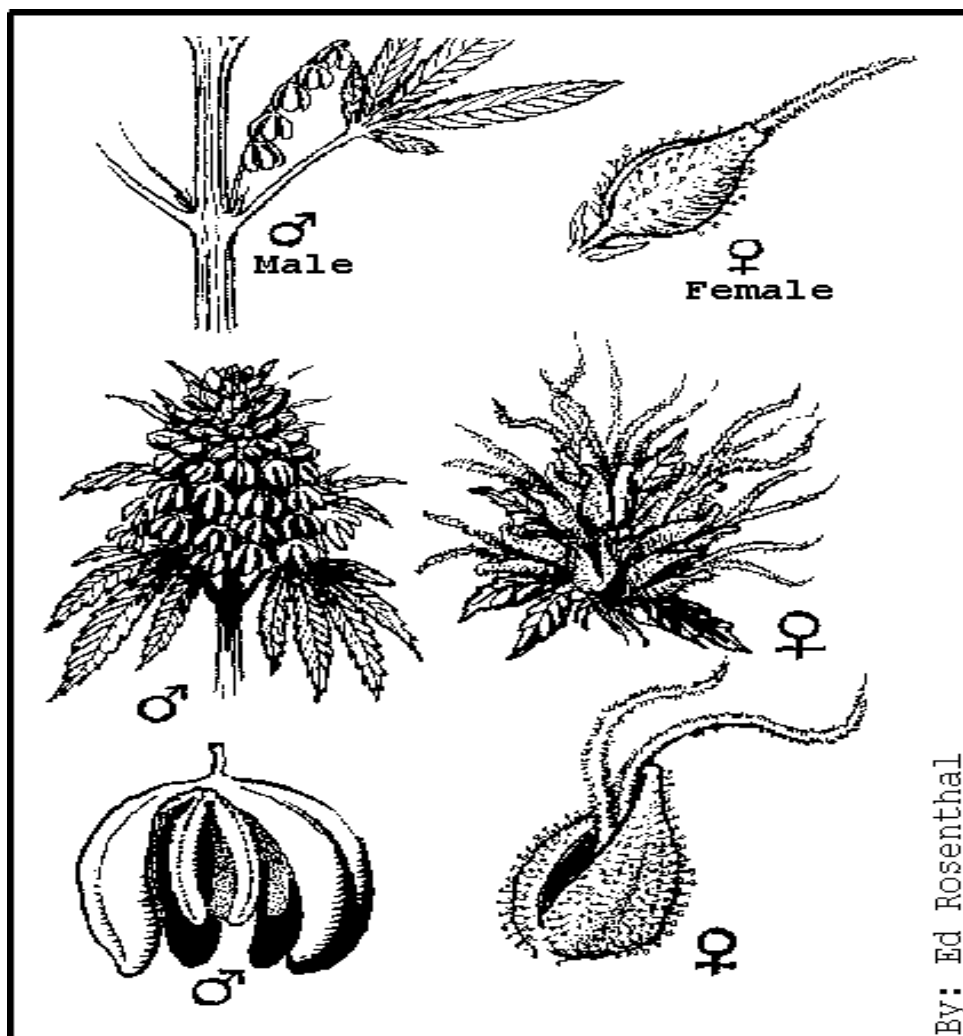


Figure 2 - Pieds mâles et femelles de *Cannabis sativa*[5]

Après la pollinisation qualifiée d'anémophile, la fécondation conduit à la formation d'un fruit, le **chènevis**. Ce dernier contient une graine très pauvre en albumen. C'est un **akène** de forme ronde ou ovale, qui contient une graine brune et lisse. Son diamètre ne

dépasse jamais 5 millimètres[4]. L'embryon dans la graine possède deux **cotylédons** qui seront à l'origine des feuilles, du radicule qui sera à l'origine des racines, et de l'endosperme qui constitue une réserve de nourriture. Les pieds mâles meurent juste après la floraison.

Cannabis sativa possède trois types de poils caractéristiques qui l'entourent :

- **les poils cytolytiques**: qui sont formés de cellules à la base, et constituent le lieu de dépôt des cristaux de carbonate de calcium ;
- **les poils tecteurs**: qui sont dépourvus de cellules à la base, mais tapissent l'épiderme ;
- **les poils sécréteurs**: formés d'un amas de cellules sécrétant la résine[6].

La répartition géographique de *Cannabis sativa* est très variable, relative à la qualité du climat qui lui est favorable : il pousse alors majoritairement dans les régions chaudes et tempérées[3]. Une fois coupées, ses feuilles restent vertes. L'espèce cannabique est une plante qui, l'espace d'une saison, naît au printemps et meurt à la première gelée en automne[7].

2. Histoire de la plante

Plante millénaire, le cannabis, *Cannabis Sativa*, est l'une des premières plantes à être domestiquée par l'homme. Les traces de son origine ont été retrouvées en Asie, plus précisément en Chine, pour ensuite regagner les autres continents avec les conquêtes humaines.

Il demeure probable qu'il fut initialement cultivé pour ses fibres et ses graines. C'est ainsi qu'au XVII^e siècle ses fibres étaient utilisées en Chine et en Grèce pour confectionner les voiles, les cordages de la marine, ainsi que des vêtements. Secondairement, ses propriétés pharmacologiques donnèrent lieu à une double exploitation : religieuse et thérapeutique. Les premiers témoignages de son usage remontent à plus de 5000 ans avant notre ère[8]. C'est vers 2700 ans av. JC que la plante fut référencée dans la pharmacopée chinoise.

Le Cannabis s'est rependu vers le sud du continent asiatique, pour regagner le continent indien. Avec l'avancée des scythes, il a cheminé vers les pays du Moyen Orient, puis secondairement vers la vallée du Nil, avant de rejoindre les pays du Maghreb, lors des conquêtes arabes. Les préparations à base de cannabis sont arrivées en occident avec la conquête des Arabes. Suite à la conquête des Espagnols, il a rejoint l'Amérique Centrale, au début du XIX^e siècle, et les Etats unis au début du XX^e siècle. C'est à partir de la Jamaïque que

le cannabis a rejoint le Mexique, où il apparaît alors sous le nom de **Ganjah**. Après son arrivée au Texas en 1903, il rejoint la Nouvelle-Orléans en 1910. Il fut l'objet de jouissance dans une communauté d'origine africaine, qui vivait dans des conditions défavorisées.

C'est aussi au XIX^e siècle que l'on a assisté à une description scientifique de l'intoxication aiguë et chronique par la résine de cannabis. On vit l'application médicale d'une plante utilisée pour des fins illusoires et qui ne bénéficiait d'aucune législation.

Dans l'antiquité, la référence la plus ancienne est l'**Atharva Veda**, qui est un ensemble de références religieuses remontant à 5000 ans av. JC. Les Hindous considéraient une préparation sacrée, à base de cannabis, *le bangh*, susceptible d'éloigner les mauvais esprits. Le cannabis alimentait donc, dans cette communauté, un délire que l'on pourrait qualifier de mystique. Bien que la plante fût connue du peuple chinois, les disciples du médecin **Hua Tuo** (110-207) la mélangeait au vin pour optimiser ses propriétés anesthésiques. Par ailleurs, le cannabis fut mentionné dans le **papyrus d'Ebers** en Egypte en l'an 1550 av. JC, aux côtés de l'opium et de la jusquiame.

Alors que **Dioscoride** (25-90) confère au cannabis des propriétés analgésiques[8], pour le père de la pharmacie **Galien** (131-201), le cannabis pourrait provoquer des lésions au cerveau lorsque l'on en abuse.

Au moyen âge, la société occidentale médicale était fortement noyée dans un obscurantisme. La communauté musulmane essayait de propager l'emploi du cannabis, doté de vertus thérapeutiques et pouvant remplacer l'alcool, qui est interdit selon les préceptes islamiques. La société espagnole considérait le cannabis comme une herbe diabolique. L'église essaya sans cesse de l'interdire, car la plante alimentait la sorcellerie et était mélangée à la jusquiame et à d'autres plantes hallucinogènes.

C'est en 1843, qu'on a vu naître des soirées vouées à l'étude et à la consommation de cannabis en Europe, au sein de l'appartement du célèbre peintre français, **Fernand Boissard de Boisdénier** (1813-1866) : c'est le club des Hachischins. Il s'agit d'une secte qui rassemblait des poètes et des artistes dont le célèbre **Théophile Gauthier** (1811-1872) qui fut l'un des premiers invités. Peu à peu, ce mode de consommation a permis la naissance des salons turcs de 1850 à 1900 en Europe et aux Etats-Unis. Ce n'est qu'en 1937 que les dérives de consommations ont conduit à son interdiction aux Etats-Unis.



Figure 3 - Club des Hachischins [9]

Les années 1960 ont été marquées par la libération des esprits, se traduisant par une surconsommation de cannabis. Il est resté un fléau mondial et vient représenter la quintessence de la drogue.

Herbe de la folie, c'est depuis les années 1990 que la plante est consommée par une population de plus en plus jeune, à la recherche de sensations fortes. On a donc vu son usage se généraliser au sein des campus européens. Sa consommation est aujourd'hui une marque de liberté et de fraternité. Elle peut même parfois exprimer une révolte sociale envers une société dite de consommation.

3. La consommation du cannabis

Le cannabis est de loin le produit illicite le plus consommé dans les pays de l'Union Européenne. Notre perception du cannabis ne cesse d'osciller entre l'image d'une « drogue douce » et celle d'une « drogue » au sens strict. D'une part, il peut être un élément de sociabilité chez les jeunes ; d'autre part, il peut aussi être considéré comme une passerelle conduisant vers des « drogues plus dures », comme l'héroïne ou la cocaïne.

Des méthodes d'observations de l'usage des substances psychoactives ont vu le jour depuis les années 1980, en Australie, aux Etats Unis et au Royaume-Uni. Ces systèmes d'observations

étaient appliqués dans la population générale et dans des campus étudiants. C'est dans les années 1990 que les pays européens ont hérité de ces systèmes, notamment avec la création de l'**OEDT** (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanes)[10].

3.1. Les différentes formes du cannabis

Cannabis sativa peut se consommer sous différentes formes :

- ❖ La **résine** de cannabis : encore appelé Haschich, elle est originaire du Maghreb. On l'obtient en séparant les sommités fleuries de la plante, qui vont ensuite être compressés pour former des plaquettes. Cette résine peut être coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques.
- ❖ L'**herbe** de cannabis : ou marijuana, elle est formée d'une portion variable de tiges de fleurs et de graines de cannabis.
- ❖ L'**huile** de cannabis : elle est obtenue par solubilisation de l'herbe ou de la résine de cannabis, dans un solvant d'extraction. Le liquide obtenu est de couleur vert à noirâtre. Ce liquide présente la particularité d'être fortement concentré en THC.

3.2. Les différentes méthodes d'administration

Aujourd'hui, deux méthodes sont principalement utilisées par les consommateurs de cannabis :

- ❖ **Par inhalation** : C'est la méthode la plus utilisée aujourd'hui. L'inhalation peut se faire sous forme de joint ou à l'aide d'une pipe. La composition associe généralement l'herbe ou la résine de cannabis avec du tabac. C'est une méthode rapide et facile d'utilisation.
- ❖ **Par ingestion** : Le cannabis peut être consommé sous forme d'infusion dans du lait, ou après macération dans une liqueur. De ce faite, la boisson est d'autant plus concentrée en cannabinoïdes que la macération est longue. Par ailleurs, la plante peut servir d'ingrédient pour confectionner les gâteaux qui portent le nom de «Space cake »[11].

4. Composition chimique du cannabis

Ce n'est qu'au XIX^e siècle que de très nombreux chercheurs se sont penchés sur la composition du cannabis, bien que les effets de la plante étaient connus et utilisés à des fins thérapeutiques.

C'est aux frères Smiths que l'on peut attribuer une importante découverte pharmacologique en 1846[12] : d'après eux, les propriétés soporifiques et calmantes proviennent d'une résine extraite du cannabis, la cannabine. Jusqu'à la fin du siècle, bon nombre de scientifiques pensent avoir découvert le principe actif du cannabis, mais sont noyés dans une multitude de contradictions. C'est alors en 1895 que le **Pharmaceutical journal** rassemble les différentes découvertes de plusieurs laboratoires [12] : le **tannate de cannabine** de Merck, la **canabidine** de Kobert, mais qui ne correspondent toujours pas au principe actif du cannabis proprement dit.

Il faut attendre 1903, pour que Fränkel identifie le premier principe actif du cannabis : il s'agit du cannabinoïde, qui est dépourvu de propriétés psychoactives. Plus tard dans l'histoire, en 1964 le professeur Raphael Mechoulam et son équipe, de l'université hébraïque à Jérusalem isolent le **Δ9-THC** (ou Δ9-trans-tétrahydrocannabinol), qui est bien le principe actif de la plante.

Aujourd'hui, environ une centaine de cannabinoïdes ont été recensés, regroupés en dix grands groupes, en fonction de leur structure chimique de base. Le principal étant le **Δ9-trans-tétrahydrocannabinol** (Δ9-THC) communément appelé le THC. Ce dernier possède un isomère appelé le **Δ8-tétrahydrocannabinol** (Δ8-THC). Les autres cannabinoïdes les plus étudiés sont le **cannabinol** (CBN) le **cannabidiol** (CBD), le **cannabigérol** (CBG), **cannabichromène** (CBC) et le **tétra-hydro-cannabivarine** (THCV)[6].

La teneur des cannabinoïdes dans les plants de cannabis est très variable. Elle est fonction des facteurs génétiques et environnementaux[13]. De nombreux critères sont alors à prendre en compte :

- **La partie de la plante :** les cannabinoïdes sont regroupés en grande majorité dans les sommités fleuries de la plante.
- **Le sexe de la plante :** les pieds femelles possèdent une plus grande quantité de résine que les pieds mâles, à conditions environnementales égales.
- **L'âge de la plante :** les jeunes plants sont plus riches en CBD et en acide cannabidiolique[13]. En revanche, ils sont très pauvres en THC. Leurs résines possèdent alors très peu de propriétés psychoactives.

- **La variété de la plante** : il existe des plants à résines et des plants à fibres. Ce sont donc tout simplement des plants qui sont prédisposés à produire plus de résines ou plus de fibres. Il s'agit d'un paramètre génétique.
- **Les conditions de culture** : la lumière, l'oxygène, la température, l'humidité sont autant de facteurs qui influencent la composition chimique du cannabis. Ainsi, une culture en milieu chaud, sec et humide favorise une forte concentration en THC et une faible teneur en fibres. A contrario, une culture en milieu tempérés, peu humide et avec un sol riche favorise une faible concentration en THC, avec une forte teneur en fibres et en résines.

4.1. Les cannabinoïdes naturels

4.1.1. Le Δ^9 -THC

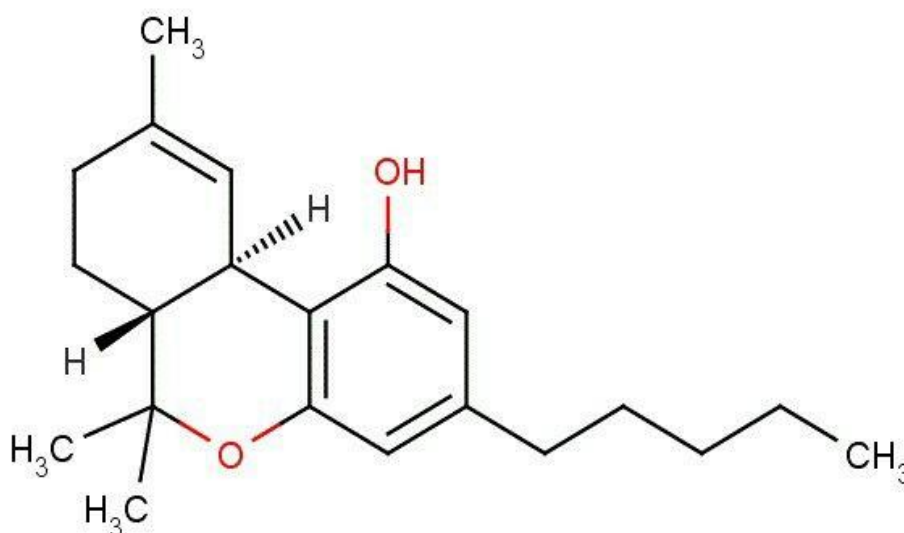


Figure 4 – Structure du THC

Le Δ^9 -THC est un composé naturellement présent dans la plante de cannabis. Il a un aspect huileux, et par conséquent insoluble dans l'eau. Il est soluble dans le glycérol, l'acétone et les solvants huileux. Il est très sensible à la lumière, à la chaleur, à l'oxygène et au pH[14]. C'est le principal responsable des effets psychoactifs de *Cannabis sativa*. Il est agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 que l'on détaillera par la suite. Le Δ^9 -THC a la particularité d'être fortement lipophile. Cette propriété facilite sa diffusion au travers des membranes cellulaires, et explique aussi son affinité pour le système nerveux central, très riche en phospholipide.

De nombreux travaux ont montrés que cette molécule possède des effets sur les fonctions cognitives et motrices de l'homme. Les voies inhalées et orales sont les plus utilisées par les consommateurs et elles demeurent les plus étudiées par les chercheurs. Des techniques de cultures permettent d'obtenir des taux de THC plus élevés dans les plantes. Ainsi, la variabilité de la teneur en THC qui a fortement augmenté ces dernières années, provoque alors des pics de concentrations tissulaires après inhalation[15].

a. ABSORPTION

Par inhalation : Le cannabis fumé

Il existe plusieurs techniques pour fumer le cannabis. Parmi elles on peut citer le joint classique et la pipe à eau encore appelée « bang ». Cette dernière comprend un tuyau avec une douille à l'extrémité dans laquelle est brûlé le cannabis. Cette méthode connaît un important succès auprès des consommateurs ces dernières années, car elle permet d'absorber un volume plus important qui équivaut à une capacité vitale d'environ 5 litres. En effet, la fumée de cannabis est d'abord absorbée au travers d'un récipient contenant de l'eau, avant d'être inhalée dans sa totalité. Le « bang » permet alors une absorption massive et brutale du THC.

Parmi les travaux les plus remarquables, on peut citer ceux du groupe de recherche de **Marilyn Huestis**. Ils ont réalisés un protocole sur six volontaires qui ont fumé des cigarettes contenant 1,75 et 3,55 % de THC[16]. Plusieurs prélèvements sanguins ont montrés que le THC était détecté dans le sang au bout de deux minutes. La concentration était mesurée au bout de sept minutes. La survenue du pic est alors influencée par le nombre d'inhalation et le délai entre chaque inhalation.

Par voie orale :

L'administration par voie orale est plus lente. Seul 10 à 20 % du THC synthétique (le Dronabinol), administré sous forme de capsules pénètre dans la circulation sanguine[17]. En effet, il subit d'abord un effet de premier passage hépatique conduisant à la formation d'un

dérivé hydroxylé : le **10-OH-THC**. La biodisponibilité par voie orale est donc inférieure à celle de la voie inhalée.

b. DISTRIBUTION

Dans le compartiment vasculaire, 90 % du THC inhalé est dans le plasma tandis que le taux dans les hématies se situe autour de 10 %[17]. Dans le plasma, environ 95 % du THC est lié aux protéines, essentiellement aux lipoprotéines, une faible proportion a une affinité pour l'albumine plasmatique. Cette forte liaison aux protéines diminue de façon considérable la biodisponibilité initiale.

La forte lipophilie du THC lui confère une forte affinité pour les tissus fortement riches en graisse. Il pénètre rapidement dans les tissus fortement vascularisés : cerveau, foie, cœur, tissus gras, poumon, jéjunum, rein, rate, sein, placenta, cortex rénal, muscle[18].

Après administration, seulement 1 % du THC est retrouvé dans le cerveau, bien que les effets psychoactifs soient présents. Ces effets centraux sont principalement attribués à son métabolite actif, le **11-OH-THC**.

c. METABOLISATION

La métabolisation du THC est essentiellement hépatique et aboutit à la formation de 80 composés qui sont pour la plupart inactifs. Cette série de transformations implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison[14]. Dans le cytochrome P 450 (qui est une protéine), le THC subit une hydroxylation conduisant à la formation du 11-OH-THC, seul composé actif provoquant plus d'effets psychoactifs que le THC lui-même. D'autres métabolites ont été mis en évidence : le **8 bêta-hydroxy- Δ^9 -THC** (ou 8-OH-THC) et le **8 bêta-11 dihydroxy- Δ^9 -THC** (ou 8,11-di-OH-THC). Le 11-OH-THC subit une oxydation hépatique pour former un autre métabolite inactif et acide, qui sera éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : c'est le **11-nor-9 carboxy- Δ^9 -THCCOOH** (ou 11-COOH-THC)[19].

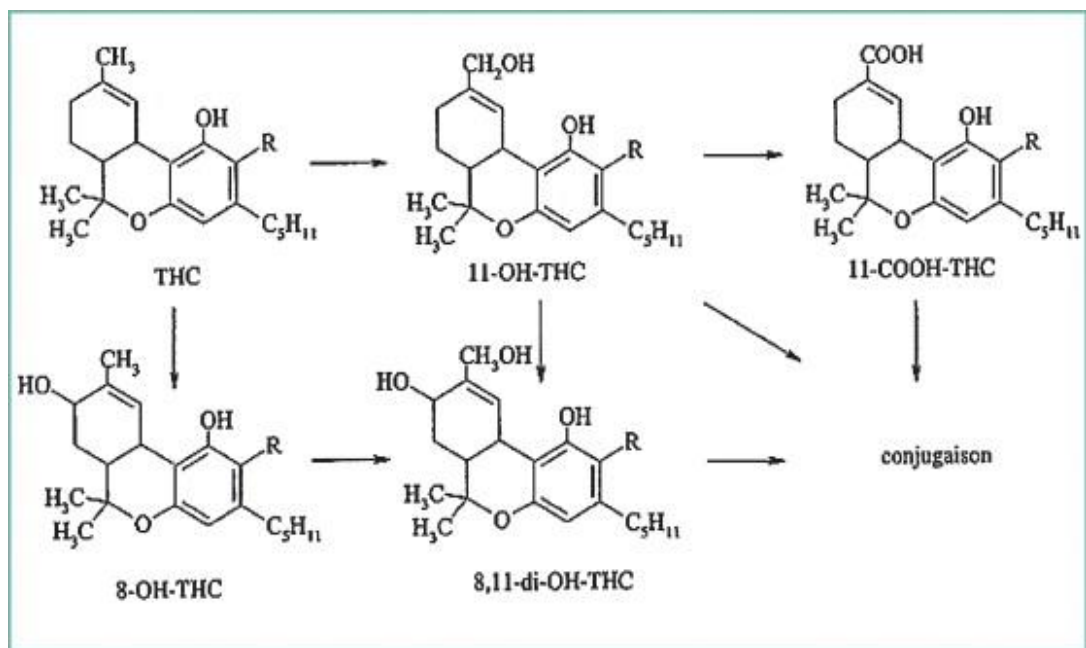


Figure 5 – Métabolisme du THC chez l'homme[20]

d. ELIMINATION

L'élimination de THC se fait par différentes voies. Il est principalement éliminé sous forme de métabolites acides. Il est épuré de 65 à 80 % par voie fécale, tandis que l'épuration par voie urinaire représente 20 à 35 %. Moins de 5 % d'une dose de THC ingérée est éliminée sous forme inchangée. Ce n'est qu'après trois jours que les métabolites peuvent être détectés dans les selles et dans les urines.

Lors de cette phase d'élimination, la forte lipophilie du THC lui permet d'être réabsorbé après son passage hépatique. C'est au niveau des tubules rénaux et de l'intestin que les métabolites du THC vont être réabsorbés et redistribués dans le reste des organes, en particulier le cerveau. Ce phénomène est à l'origine de l'augmentation de la **demi-vie** (c'est-à-dire le temps requis pour éliminer la moitié de la dose dans l'organisme), d'un point de vue pharmacocinétique[18].

Cette demi-vie est alors de 8 à 10 jours chez un consommateur qui ne souffre pas d'insuffisance hépatique[21]. En d'autres termes, la moitié de la dose ingérée réside encore dans l'organisme au bout d'une semaine environ.

4.1.2. Les autres cannabinoïdes naturels

a. Le cannabidiol (CBD)

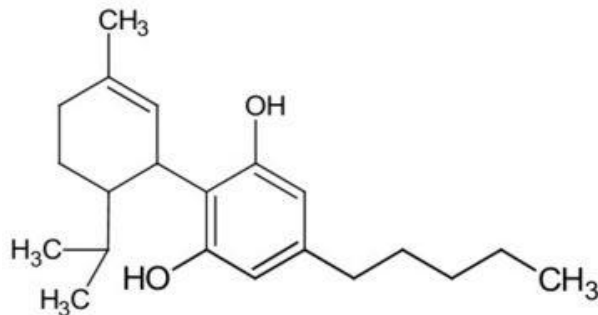


Figure 6 - Structure du CBD[22]

Le CBD est le deuxième cannabinoïde le plus étudié après le THC. Consommé sous forme d'huile, de fleur ou dans des produits alimentaires, ce dernier ne provoque pas d'effets psychoactifs chez le consommateur[23].

C'est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2. Il a une faible affinité pour le récepteur CB1 et se comporte comme un **agoniste inverse** du récepteur CB2. En association avec le Δ^9 -THC, il permet une diminution des effets psychotropes de ce dernier. Il est antagoniste pour le récepteur GPR55[24], et agoniste des récepteurs 5HT1a de la sérotonine[25]. On lui attribue aussi le rôle de modulateur allostérique des récepteurs opioïdes delta et mu.

Il peut représenter jusqu'à 45% des cannabinoïdes de la plante, *Cannabis sativa*. Pendant plusieurs années, les potentiels thérapeutiques du CBD ont été minimisés.

Depuis 2013, PubMed qui est une base de données de recherche Américaine, a recensé plus de 1500 publications sur le cannabidiol[26]. Après la découverte de sa place fondamentale dans les mécanismes inflammatoires, les chercheurs ne cessent d'explorer son rôle majeur dans les maladies neurologiques et psychiatriques[26].

b. Le cannabinol (CBN)

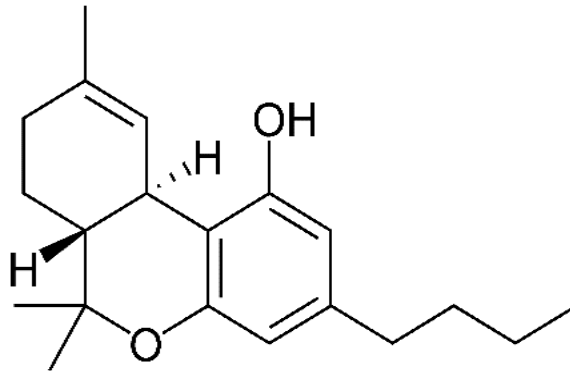


Figure 7 – Structure du CBN[27]

Le CBN, contrairement aux autres molécules, ne vient pas directement de la plante. En effet il est issu de l'oxydation à l'air libre du THC. Ce processus est favorisé par la lumière et la chaleur[27].

Il est **agoniste partiel** des récepteurs CB1 et CB2, avec une affinité plus forte pour le récepteur CB2. De nos jours, nous savons pertinemment que le CBN est dix fois moins psychoactif que le Δ^9 -THC. Des études actuelles sont en cours, afin de déterminer réellement les potentiels thérapeutiques du CBN.

c. Le Δ^8 - THC

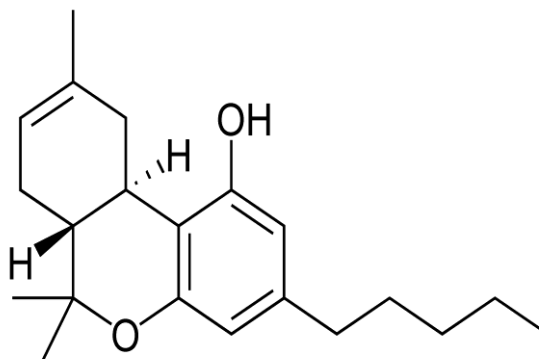


Figure 8 – Structure du Δ^8 -THC[28, p. 8]

Le Δ^8 -THC est un analogue du THC. Il possède lui aussi des effets sédatifs, mais qui sont moindres par rapport au THC[28]. A ce jour, son mécanisme d'action et ses intérêts pharmacologiques sont bien élucidés.

d. Le cannabigérol (CBG)

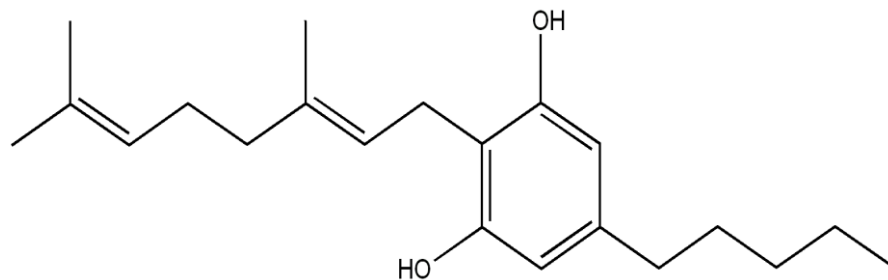


Figure 9 - Structure du CBG[29]

C'est un antagoniste des récepteurs CB1, TRPM8, et 5-HT1A. Par ailleurs, il se comporte comme un antagoniste des récepteurs canaux TRPV1 et TRPA. Il possède également un effet agoniste sur les récepteurs α_2 -adrénergiques[29].

Aujourd'hui il constitue une piste potentielle pour le traitement du glaucome. On lui attribue aussi effet un neuroprotecteur, et des propriétés anticancéreuses.

e. La tétrahydrocannabivarine (THCV)

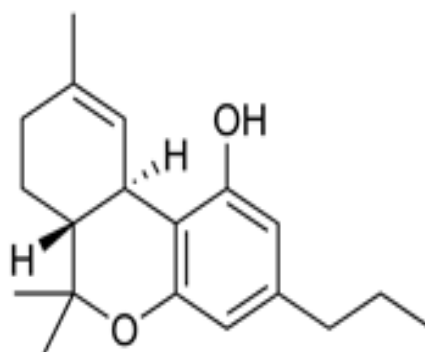


Figure 10 – Structure du THCV[30]

La THCV est un analogue du Δ^9 -THC possédant un groupe propyle. On la retrouve dans certaines variétés de cannabis provenant de l'Asie et du sud de l'Afrique.

Les études ont montré qu'à faible dose, il se comporte comme un antagoniste des récepteurs CB1 et CB2. Alors qu'en quantité plus importante, elle a une action agoniste sur ces récepteurs[31]. On peut résumer les différentes cibles d'action des cannabinoïdes naturels dans le tableau ci-contre:

Cannabinoïdes naturels	Cibles d'action
THC	- Agoniste CB1 et CB2
CBD	- Agoniste du récepteur CB1 (faible affinité) - Agoniste inverse du récepteur CB2 - Antagoniste du récepteur GRP55 - Agoniste du récepteur 5 HT1A - Modulateur allostérique de neuromédiateurs - Modulateur allostérique des récepteurs opioïdes mu et delta
CBN	- Agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2
Δ^8-THC	- Agoniste des récepteurs CB1 et CB2
CBG	- Agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques - Antagonistes des récepteurs CB1, TRPM8, 5-HT1A, TRPV1, TRPA
THCV	- Antagoniste des récepteurs CB1 et CB2 à faible dose - Agoniste des récepteurs CB1 et CB2 à forte dose

Tableau 1 -Cibles d'action des phytocannabinoïdes

5. Le système cannabinoïde endogène

C'est à la fin des années 1980 que les chercheurs ont découvert que le THC pouvait se lier à des récepteurs spécifiques. En effet, une modification de sa conformation entraînait une mauvaise liaison au niveau des membranes cellulaires cérébrales. C'est ce phénomène qui a suscité des interrogations et a donc conduit à la découverte du système endocannabinoïde, composé des récepteurs des cannabinoïdes et des cannabinoïdes endogènes[32].

5.1. Les récepteurs des cannabinoïdes

Aujourd'hui, on distingue principalement deux types de récepteurs : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2. Ils se situent au niveau des membranes cellulaires, aussi bien dans le système nerveux central que dans les tissus périphériques[32]. Formés de 7 domaines transmembranaires, ils sont couplés à l'adénylate cyclase et à la protéine G.

Cependant, les récepteurs CB1 et CB2 diffèrent au niveau de leur couplage à la protéine G, qui existe sous les types G_i et G_o . Les CB1 se lient aux deux types G_i/G_o , tandis que les CB2 se lient uniquement au type G_o .

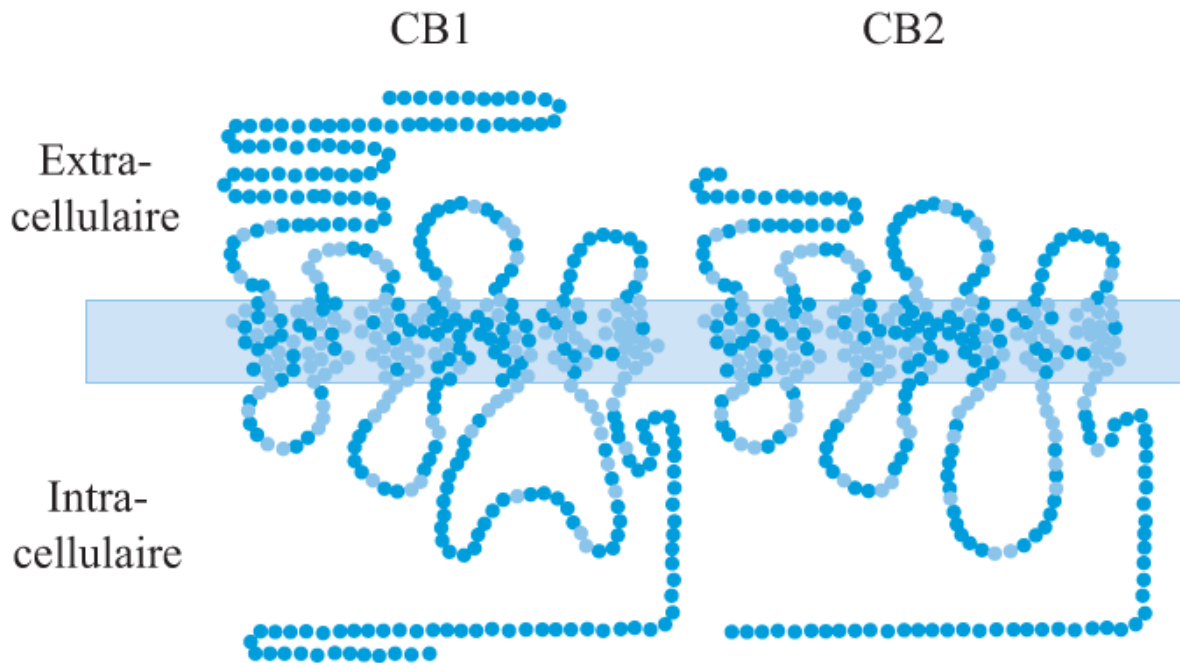


Figure 11 – Configuration transmembranaire des récepteurs CB1 et CB2[33]

5.1.1. Localisation des récepteurs CB1

Les récepteurs CB1 sont présents dans les régions cérébrales impliquées dans la mémoire à court terme (hippocampe) et la coordination psychomotrice (substance noire, globes pallidus, noyau caudé, putamen). D'autre part, on les retrouve aussi dans les régions responsables des fonctions cognitives (cortex cérébral)[34]. Ces récepteurs se trouvent aussi dans les régions responsables du traitement de la douleur (corne dorsale de la moelle épinière).

L'amygdale (impliqué dans le contrôle de nos émotions), et l'hypothalamus (responsable de la régulation endocrinienne) ne sont pas épargnés par la répartition de ces récepteurs.

En outre, on note l'absence de ces récepteurs dans le tronc cérébral, ce qui explique l'absence de risque vital lors d'une surconsommation de cannabis. On peut les retrouver également dans d'autres organes et tissus périphériques.

Ces récepteurs CB1 suivent donc une répartition hétérogène sur l'ensemble de l'organisme. Cette distribution est en accord avec la baisse de l'activité motrice, l'euphorie, une diminution

de la mémoire et des problèmes de coordinations rencontrés, induits par les composants de *Cannabis sativa*[35].

5.1.2. Localisation des récepteurs CB2

On a mis en évidence les récepteurs CB2 au niveau périphérique. Ils sont majoritairement présents dans le système immunitaire : la rate, le thymus, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, les lymphocytes. On les trouve aussi dans les cellules hématopoïétiques[35]. Ces récepteurs se trouvent également dans le placenta.

Cette distribution est en corrélation avec le profil immunomodulateur des cannabinoïdes, suite à leurs interactions avec ces récepteurs.

5.1.3. Signalisation des récepteurs CB1 et CB2

La stimulation de ces récepteurs par les cannabinoïdes provoque l'activation des protéines de types $G_{i/o}$, responsable d'une série de réponses intracellulaire incluant :

- une activation des canaux potassiques, nécessitant une déphosphorylation du récepteur CB1 par une protéine kinase C ;
- l'activation de la voie des MAPK, telles que ERK1/2 jouant un rôle dans la synthèse des protéines et l'expression des gènes ;
- l'inhibition de l'adénylcyclase, provoquant une diminution de l'AMPc dans la cellule ;
- une diminution de l'activité de la protéine kinase FAK (focal adhésion kinase), incapable de phosphoryler les canaux calciques et potassiques ;
- Une ouverture des canaux potassiques à l'origine d'une hyperpolarisation ;
- Une fermeture des canaux calciques, à l'origine de la libération des neurotransmetteurs[36].

Les cannabinoïdes sont aussi impliqués dans d'autres voies de signalisations activatrices, suite à la liaison avec leurs récepteurs. Il s'agit des voies :

- Jun (c-jun N-terminal) kinase, qui joue un rôle dans la régulation des gènes et dans la mort cellulaire par apoptose ;
- Akt (ou protéine kinase B), qui joue un rôle dans la survie d'une cellule et dans la régulation du glucose ;
- NFkB, qui joue un rôle dans le mécanisme de l'inflammation.

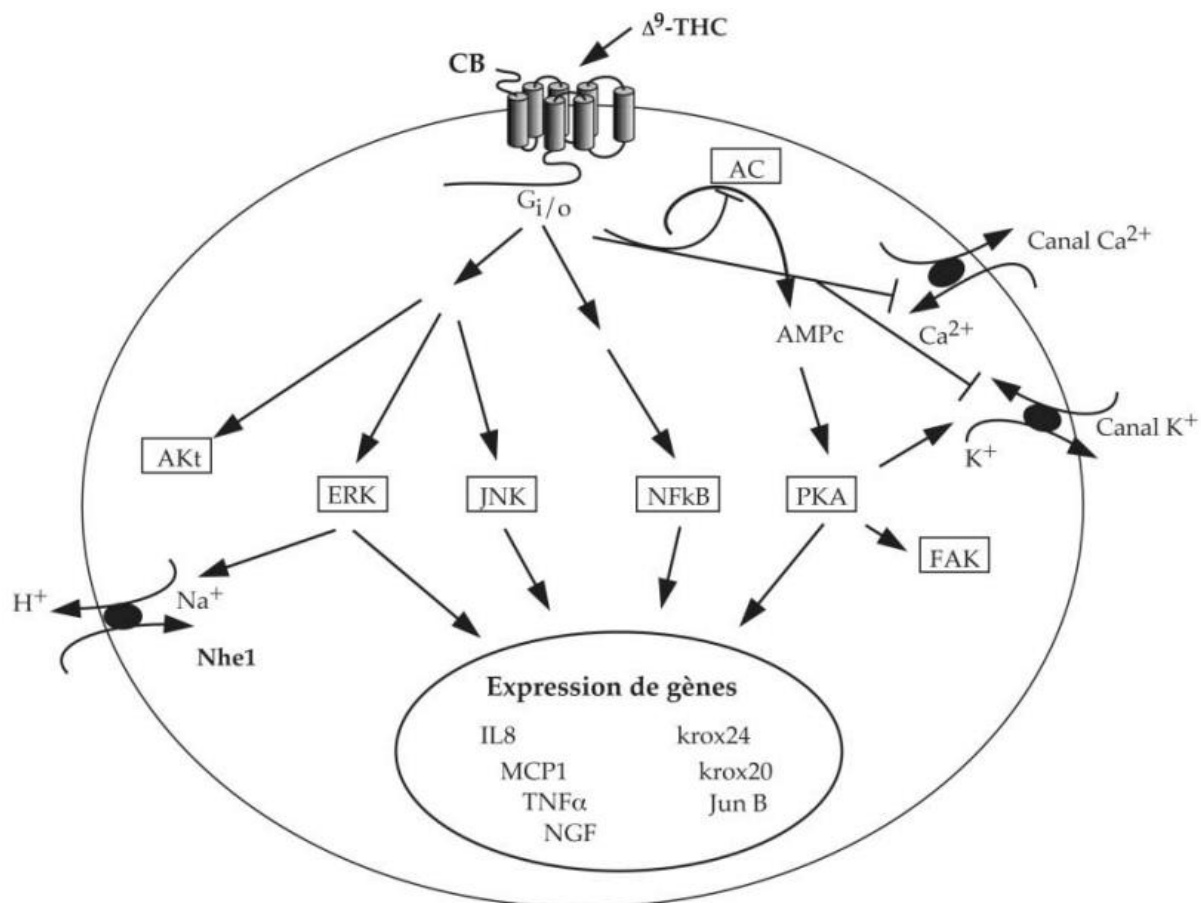


Figure 12 - Voies de signalisations des récepteurs CB1 et CB2[37]

5.2. Les cannabinoïdes endogènes

La découverte des récepteurs des cannabinoïdes a débouché sur la mise en évidence des cannabinoïdes endogènes. Si le terme grec « endo » signifie « à l'intérieur de », les cannabinoïdes endogènes désignent tout simplement ceux présents naturellement à l'intérieur de notre organisme et de celui des animaux[34].

En effet notre organisme produit des substances de nature lipidique, qui se comportent comme des ligands endogènes en se fixant sur les récepteurs aux cannabinoïdes. La biosynthèse de ces composés fait intervenir des réactions enzymatiques, accompagnées d'un phénomène de recapture au niveau des cellules. Ce sont des messagers endogènes qui transmettent les informations concernant l'état de l'organisme[38]. Ils jouent alors un rôle de neuromodulateurs car ils sont impliqués dans la libération de nombreux neurotransmetteurs, parmi lesquels on peut citer : la **glycine**, le **GABA**, le **glutamate**, la **noradrénaline**, l'**acétylcholine**[34]. Les endocannabinoïdes suppriment donc le relargage de ces derniers dans la fente synaptique.

Actuellement, les chercheurs ont établi l'hypothèse qu'il existe une dizaine d'endocannabinoïdes. Parmi ces cannabinoïdes endogènes, les principaux sont : l'**anandamide** ou **N-arachidonyl-éthanolamine** (AEA) et le **N-arachidonoylglycérol** (2-AG).

5.2.1. Anandamide

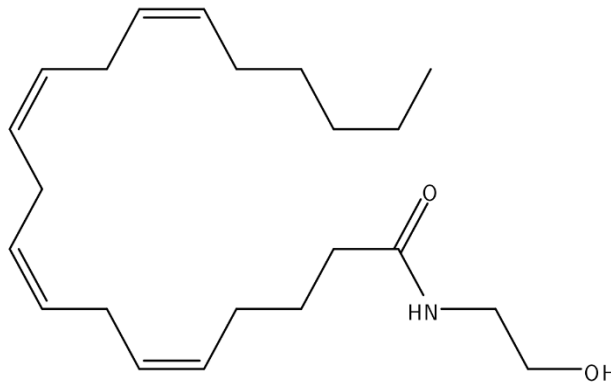


Figure 13 – Structure de l'Anandamide[39]

Ce cannabinoïde a été découvert pour la première fois dans un cerveau de porc[33]. L'appellation Anandamide fait référence au terme « *Ananda* » signifiant « bonheur », dans la langue sanskrit (langue indo-européenne parlé dans le sous-continent indien).

L'anandamide, est une forme modifiée de l'**acide arachidonique**. Il appartient à la famille des N-acyl-éthanolamines (NAEs). Les expériences ont montré qu'il a une affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, et qu'il remplit les mêmes fonctions pharmacologiques que le Δ^9 -THC sur le système nerveux central et périphérique[33].

On le retrouve dans les régions possédant une forte densité en récepteurs CB1[33]. Cependant, son affinité spécifique pour ces récepteurs est plus faible. Ainsi, les réponses induites par ce ligand endogène sont moins intenses et plus brèves.

Cette substance agit sur toutes les cibles du **circuit de la récompense** via le noyau accumbens médian, en provoquant la libération de la **dopamine**, en renforçant son effet dans la perception du plaisir[40]. Elle permet aussi l'implantation de l'embryon dans l'utérus en stimulant les récepteurs cannabinoïdes à la surface embryonnaire[41].

Au niveau périphérique, l'AEA est responsable d'une bradycardie, d'une hypotension, d'une diminution de la pression oculaire et d'une inhibition des muscles lisses des voies urinaires et digestives.

L'AEA n'est pas stocké par l'organisme. Sa biosynthèse se fait suite à une augmentation du calcium intra cellulaire ou à un état pathologique. Ce processus calcium dépendant qui implique premièrement, une hydrolyse de la **N-acyl-Phosphatidyl-éthanolamine** en **N-arachidonyl-Phosphatidyl-éthanolamine** (ou N-arachidonyl-PE) sous l'action de la **N-acétyltransférase**, deuxièmement on a la transformation de la N-arachidonyl-PE en anandamide sous l'action de la **Phospholipase D**.

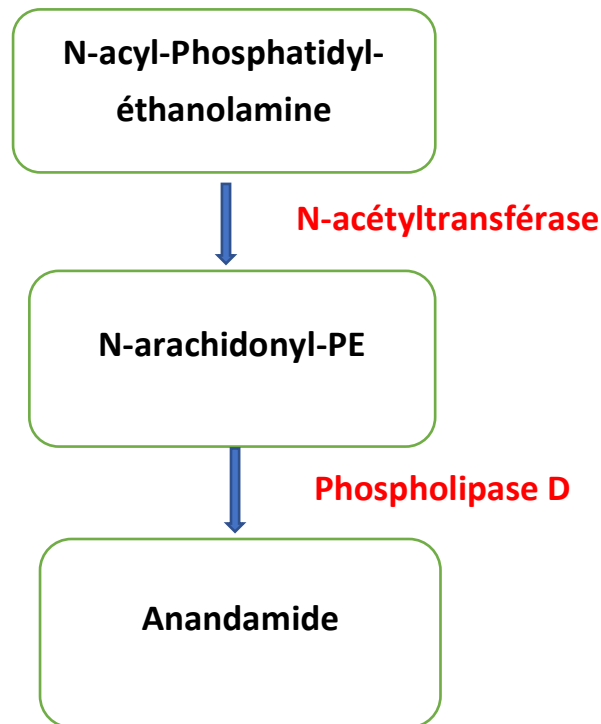


Figure 14 – Synthèse de l'Anandamide

En revanche, l'anandamide est dégradée par une enzyme, la **FAAH** (*Fatty acid amine hydrolase*), située au niveau post-synaptique des cellules nerveuses. Cette enzyme se situe aussi au niveau des membranes microsomales et possède une activité optimale à pH alcalin.

5.2.2. N-Arachidonoylglycérol (2-AG)

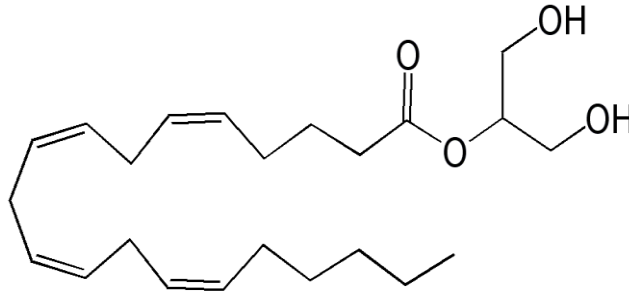


Figure 15 – Structure du 2-AG[42]

Le 2-AG fut découvert en 1995 à partir d'un intestin de canin[42]. Il est formé dans l'organisme à partir de l'acide arachidonique. Contrairement à l'anandamide, il se lie sur les deux récepteurs CB1 et CB2[43]. En outre, dans le cerveau il est en quantité plus importante que l'anandamide. Il est également capable de produire les mêmes effets physiologiques que le Δ^9 -THC, mais avec une faible intensité.

Le 2-AG n'est pas stocké par l'organisme. Il est synthétisé puis libéré au niveau des membranes cellulaires suite à un stimulus interne ou dans un état pathologique. Il est impliqué dans le contrôle de la douleur, dans la régulation de l'appétit et dans le contrôle du système immunitaire[44].

Le 2-AG est majoritairement issu de la dégradation d'un diacylglycérol (DAG) par une enzyme : le **diacylglycérol lipase** (DAG-lipase). Ce DAG est lui-même issu de deux voies différentes :

- Par hydrolyse enzymatique de l'acide phosphatidique (PA) par l'**acide phosphatidique phosphohydrolase**
- Par hydrolyse enzymatique d'un phospholipide (PL) par une **phospholipase C** (PLC)

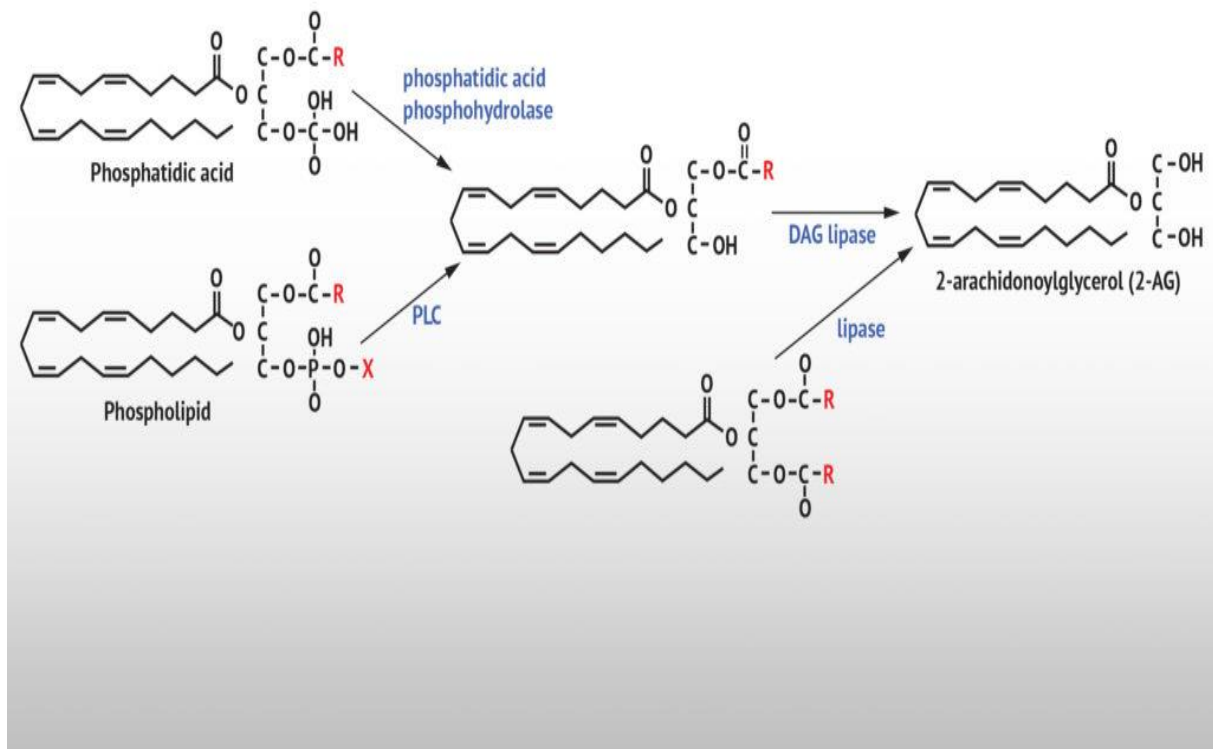


Figure 16 – Synthèse du 2-AG[37]

Il a la particularité d'être dégradé par une **monoacylglycérol lipase (MAGL)**[42], située au niveau des membranes cellulaires. Des études immunohistochimiques ont permis de mettre en évidence une localisation postsynaptique des DAG-lipases et une localisation présynaptique des MAGLs.

5.2.3. Rétrocontrôle de l'AEA et du 2-AG

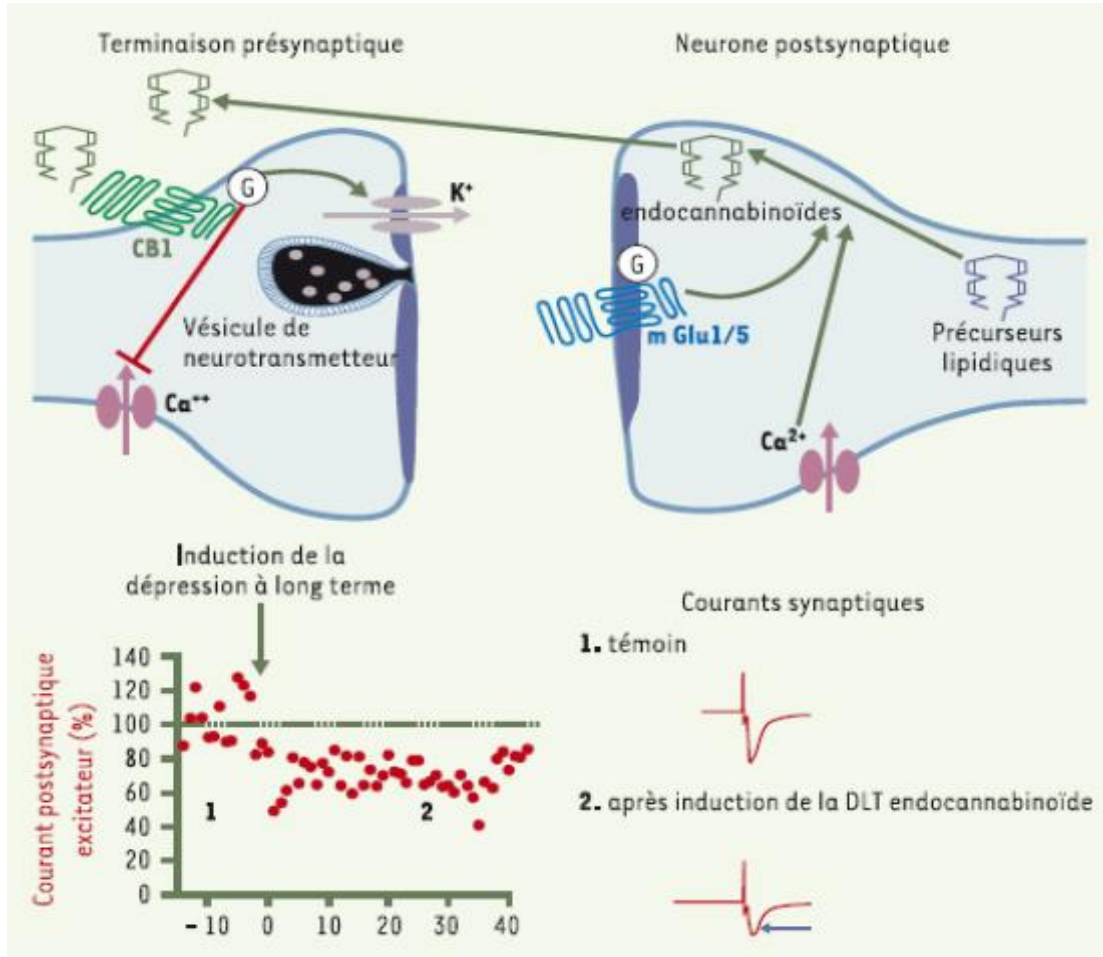


Figure 17 - Rétrocontrôle des endocannabinoïdes[37]

La dépolarisation au niveau post-synaptique active les enzymes responsables de la synthèse des endocannabinoïdes à partir de précurseurs lipidiques. Cette biosynthèse se fait également suite à l'activation des récepteurs glutaminergiques post-synaptiques. Les endocannabinoïdes vont migrer vers la cellule présynaptique, pour activer les récepteurs CB1 couplés à la protéine G. Cette activation est à l'origine de l'inhibition de l'influx Ca²⁺, entraînant une baisse de la libération des vésicules pré-synaptiques chargées de neuromédiateur[45].

5.2.4. Autres cannabinoïdes endogènes

L'ensemble des médiateurs qui dérivent de l'acide arachidonique constituent une grande famille. Ainsi, d'autres endocannabinoïdes ont été isolés, parmi lesquels on peut citer : l'**oléamide**. Cette molécule possède une action similaire à l'anandamide. C'est la première qui fut isolée dans le liquide céphalorachidien du chat et de l'homme privés de sommeil[46]. On sait aujourd'hui que cette substance favorise le sommeil chez l'homme, tout comme le Δ^9 -THC ou encore l'anandamide.

Cependant on ne connaît pas encore les récepteurs responsables de l'action de l'oléamide. En effet ce dernier ne se lie aux récepteurs CB1 et CB2 que lorsqu'il est en grande concentration dans l'organisme[47]. Ceci implique donc l'existence probable de récepteurs plus spécifiques. Par ailleurs, on peut citer d'autres cannabinoïdes endogènes moins connus comme le **N-palmitoyléthanolamide** ou encore le **docosatétrényléthanolamide**.

6. Les ligands synthétiques

Développé dans les années 1970, les cannabinoïdes de synthèse ont vu le jour, dans le but de comprendre le fonctionnement du système endocannabinoïde, et de développer de nouveaux traitements[36].

Depuis 2003, ces substances ont fait leurs premières apparitions dans des mixtures à base de plantes, destinées à être fumées ou vaporisées. Elles étaient alors commercialisées en Europe, en Nouvelle-Zélande et au Canada.

Souvent désignés sous le nom de « Spice », les cannabinoïdes de synthèses possèdent une action similaire au Δ^9 -THC. En effet, ils présentent une affinité pour les récepteurs cannabinoïdes présents dans le cerveau et dans d'autres organes de l'organisme. En outre, ils sont responsables des effets psychoactifs similaires au THC retrouvé dans le cannabis[36]. On peut aussi préciser qu'ils ne contiennent pas de CBD.

Cependant, certains de ces cannabinoïdes synthétiques présentent une particularité structurale. A la différence des autres cannabinoïdes, formés de 22 à 26 atomes de carbone sur la chaîne latérale, les cannabinoïdes synthétiques peuvent en présenter seulement 4 à 9 atomes de carbones structurés. De par cette caractéristique, ils ont une plus grande affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 que le Δ^9 -THC[48]. Par conséquent, leurs effets psychoactifs sont plus prononcés.

En fonction de leurs structures, les cannabinoïdes de synthèse se divisent en 7 grands groupes[49] :

1. Les **naphtoylindoles** (exemple : l' aminoalkylindole ou JWH-018)
2. Les **naphtylméthylindoles**
3. Les **naphtylméthylindènes**
4. Les **cyclohexylphénols** (exemple : CP 47,497)
5. Les **naphtoylpyrroles**
6. Les **cannabinoïdes classiques**
7. Les **phénylacétylindoles** ou **benzoylindoles** (exemple : JWH-250)

En France, les premiers cannabinoïdes de synthèse ont été identifiés en 2008. Leur nombre ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. On a assisté à l'apparition d'une nouvelle forme de leur consommation depuis 2013 : Les e-liquides, qui alimentent les cigarettes électroniques[50].

En outre, on peut citer le **Dronabinol** (Marinol®) qui est un cannabinoïde de synthèse commercialisé comme un médicament pharmaceutique. Développé pour la première fois aux Etats-Unis où il est commercialisé depuis 1986, c'est un analogue du Δ^9 -THC. Il commercialisé en France depuis 2001 sous le régime d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et est indiqué dans l'anorexie liée au SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée), et dans les nausées et vomissements induit par la chimiothérapie[51]. En janvier 2014, un autre cannabinoïde de synthèse a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), il s'agit du **Sativex** (Nabiximol®), qui a pour composés actifs le Δ^9 -THC et le CBD .Il est indiqué dans les spasmes et les douleurs neuropathiques provoqués par la sclérose en plaque. Sa commercialisation en France est aujourd'hui suspendue, en raison d'un désaccord sur les tarifs de remboursements entre le laboratoire Almirall et la HAS (Haute Autorité de Santé).

Sur proposition du directeur général de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé), après une évaluation par le réseau des CEIP (Réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et un avis favorable de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, ces produits ont été inscrits sur la liste des stupéfiants[50].

Pour **conclure**, en l'espace d'une décennie, les recherches et la multitude des résultats obtenus ont complètement façonné notre regard sur le cannabis. Le système endocannabinoïde apparaît alors plus vaste et complexe que l'univers restreint des cannabinoïdes exogènes. La structure chimique du Δ^9 -THC laissait à penser qu'il agissait indépendamment des autres récepteurs. Cependant, les travaux de recherches ont permis de mettre en évidence ses deux récepteurs (CB1 et CB2). L'existence d'autres récepteurs reste tout à fait possible. De plus, les endocannabinoïdes, qui se comportent comme des

neurotransmetteurs atypiques, en régulant d'autres messagers neuronaux, renforcent l'image complexe de ce système.

II. Toxicité des autres dérivés et utilisations thérapeutiques du cannabis

1. Données épidémiologiques et réglementaires

1.1. Légalisation du cannabis en Europe

Dans l'union européenne, on estime que 26,3% des habitants ont déjà consommé du cannabis dans leur vie. Ce qui représente 87,7 millions d'individus. Alors que la Californie autorise depuis le 1^{er} Janvier 2018 l'utilisation récréative du cannabis, les législations nationales européennes restent cependant hétérogène quant à la production et à la consommation du cannabis.

C'est ainsi que l'usage du cannabis représente :

- une infraction pénale dans 5 États (Grèce, France, Finlande, Chypre, Suède). Dans ces pays les usagers risquent une amende ou une peine de prison ;
- une infraction administrative dans 5 États (Lituanie, Lettonie, Estonie, Bulgarie, Luxembourg). Les usagers risquent un avertissement, une amende ou un retrait de leur pièce d'identité ;
- une non interdiction par la loi dans 17 pays, cependant la détention du cannabis pour usage personnel peut constituer une infraction pénale ou administrative : Portugal, Espagne (usage interdit dans les lieux publics), Pays-Bas, Belgique, Italie, Allemagne, République tchèque, Danemark, Slovaquie, Pologne, Slovénie, Royaume-Uni, Autriche, Irlande, Hongrie, Malte, Roumanie. On peut noter qu'en Allemagne, le cannabis se délivre désormais sur ordonnance en pharmacie dans un but thérapeutique.

Par ailleurs, la détention du cannabis n'est pas sanctionnée de façon systématique dans certains pays. Il existe alors un seuil de tolérance pour la détention de cannabis à usage personnel. Ce seuil est à géométrie variable d'un pays à l'autre :

- 5 grammes au Pays-Bas
- 6 à 15 grammes en Allemagne
- 3 grammes en Belgique (uniquement les majeurs)
- 25 grammes au Portugal
- 5 grammes en Italie

- 15 grammes pour la marijuana et 5 grammes pour le Haschisch en République tchèque

Bien que ces pays soient géographiquement proches de la France, leur législation ne s'applique pas au-delà des frontières. Ainsi la France fait partie des pays les plus stricts en termes de sanctions sur l'usage et la détention du cannabis, mais avec cependant la consommation la plus importante en Europe. En outre, au Portugal où les sanctions sont moins sévères, on enregistre des taux de consommations beaucoup moins importants. Aucun lien n'est alors établi entre les sanctions pénales et le niveau de consommation au sein d'un Etat.

La loi française du 31 décembre 1970 sur les stupéfiants concerne aussi « le cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ». Depuis 2009, cette loi concerne aussi le cannabis dit « de synthèse » ou « Spice ». La détention ou l'usage de cannabis en France peut être puni d'une amende pouvant aller jusqu'à 3750 euros et passible d'un an d'emprisonnement. Depuis le 26 septembre 2007, un décret prévoit un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage des stupéfiants[52]. Ce stage permet de sensibiliser aux dangers de la consommation du cannabis.

Le gouvernement a annoncé un projet loi d'amendement visant à sanctionner les consommateurs. Cette amende forfaitaire s'élevant à 300 euros permettra d'améliorer la chaîne pénale, en la rendant plus dissuasive. Cependant, il ne s'agira pas d'une dépénalisation car dans la loi, l'usage et la détention du cannabis restera un délit et ne sera pas rétrogradé au rang d'une simple contravention: « La forfaitisation n'éteint pas l'action pénale »[53].

Le 11 septembre 2018, dans un printemps de commercialisation illégale de CBD en France, Agnès Buzyn (ministre de la santé) a affirmée qu'elle n'était pas hostile à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques. D'après elle, il faudrait permettre cette alternative chez des patients qui n'ont aucun bénéfice avec les traitements classiques. Dans cette lancée, l'**ANSM** (Agence nationale de sécurité du médicament) a mis en place un **CSST** (Comité scientifique spécialisé temporaire). Ce comité formé de médecins, de pharmacologues, d'associations d'usagers, se penche alors sur l'intérêt thérapeutique du cannabis dans certaines pathologies.

Le 13 décembre 2018, après trois mois de travail, le comité d'expert de l'**ANSM** a fini par trancher et s'est montré favorable au cannabis thérapeutique en France. Le **CSST** jugeant pertinent l'usage du cannabis (la plante et non pas les spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM) à visée thérapeutique, propose alors de restreindre son utilisation à certaines situations thérapeutiques, en complément ou en remplacement de certains traitements :

- dans les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles ;
- dans certaines formes d'**épilepsie sévères** et **pharmacorésistantes** ;
- dans le cadre des soins de support en oncologie ;
- dans des soins palliatifs ;
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaque.

Dans son rapport, le CSST souhaite la création d'un registre national afin d'assurer le suivi des patients traités par le cannabis thérapeutique, et souhaite également une évaluation régulière des effets indésirables par le biais des réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance . Cependant, si le CSST exclue l'administration par fumée, plus toxique pour la santé, il reste alors à détailler les voies d'administration possibles et les différentes modalités de délivrance.

1.2. Disponibilité du cannabis en France

Le cannabis, qu'il se présente sous la forme d'herbe ou de résine, est un produit très disponible en France, quels que soient les aléas qui peuvent survenir sur certains marchés locaux. Au cours des décennies précédentes cette substance a eu tendance à se banaliser et son usage concerne désormais les milieux sociaux les plus divers. On observe une hausse de la disponibilité de l'herbe, due notamment au développement de l'auto culture. Par ailleurs, des associations officieuses à but non lucratif de cultivateurs-consommateurs, surnommés *cannabis social clubs*, sont de plus en plus visibles. Il s'agit pour ces groupes d'utilisateurs de mutualiser leurs moyens afin de produire leur propre consommation tout en cherchant à peser dans le débat sur le statut du produit. Enfin, certains milieux criminels s'intéresseraient à la production intensive de cannabis, avec le développement du phénomène des *cannabis factories*, sur le modèle des Pays-Bas et de la Belgique[54].

Au niveau des prix, le prix médian de l'herbe de cannabis était de 11 € le gramme, en 2016 d'après l'**OCRTIS** (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants). Ce prix est en augmentation par rapport aux années précédentes (6,5 € en 2009, 7 € en 2010, 7,5 € en 2011 et 8 € en 2012). Cette forte croissance s'explique par la recherche des produits de bonnes qualités, par une fraction croissante de consommateurs. Concernant la résine de cannabis, son prix médian s'élevait à 7 € en 2016, un prix qui est relativement stable ces dernières années.

Depuis les années 2000, on assiste à une forte augmentation de la teneur en THC dans les résines. Cette croissance semble se stabiliser en 2017 à 23%. On constate même une baisse dans les échantillons de saisies collectés par **SINTES** (Système d'identification national des toxiques et substances), passant de 30% en 2016 à 25% en 2017. En revanche, le taux de THC a tout de même doublé en 10 ans. Ceci s'explique par une augmentation de la circulation des

résines fortement concentrées ($> 15\%$) et a une diminution de la circulation des résines faiblement concentrées ($< 2\%$).

1.3. Consommation du cannabis en France

En 2005, chez les fumeurs de cannabis au cours de l'année, à 17 ans, les garçons étaient plus nombreux à déclarer « généralement » acheter du cannabis (49,9% contre 33,3%) ou le cultiver (12,4% contre 4,5%). Au cours de cette même année, on estimait à 200 000, le nombre de personnes qui se procuraient le cannabis occasionnellement par le biais de la cannabiculture.

En 2014, l'OFDT a réalisé une enquête auprès de 49 millions de personnes âgées de 11 à 75 ans : il en ressort que 17 millions ont déjà consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie ; 4,6 millions de personnes en ont consommé dans l'année ; 1,4 millions de personnes qui consomment du cannabis au moins 10 fois par mois et 700 000 personnes qui en consomment quotidiennement.

Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans* en 2014



Infographie OFDT

Figure 18 - Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014[1]

1.4. Consommation chez les jeunes

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée chez les adolescents[55]. La première expérimentation se passe souvent entre 11 et 15 ans. Cette expérimentation se caractérise alors par une forte croissance entre la classe de 6^{ième} où elle représente 1,4 % des collégiens et la classe de 3^{ième} où elle en concerne 23,9%.

En 2017, près de quatre adolescents de 17 ans sur dix affirmaient avoir déjà expérimenté le cannabis (31,9 %). Cette proportion représentait 47,8% des adolescents de 17 ans en 2014. La diminution de ces usages concerne deux indicateurs : l'usage dans l'année et l'usage régulier. Cependant, les consommations sont d'autant plus masculines que les fréquences sont élevées, et les usages réguliers sont deux fois plus importants chez les garçons que chez les filles (9,7% contre 4,5%).

1.5. Consommation chez les adultes

Parmi les adultes, le cannabis reste aussi la substance illicite la plus consommée en France. En 2016, 42% des adultes de 18 à 64 ans ont affirmé avoir déjà expérimenté le cannabis dans leur vie. Cette expérimentation était d'avantage l'affaire des hommes que celle des femmes (51% contre 34%)[56]. Au cours de l'année 2014, 11% des adultes de 18 à 64 ans déclaraient en avoir consommé (soit 15% des hommes et 7 % des femmes). Bien que les premiers usages se déroulent généralement entre 15 et 25 ans, les expérimentations sont maximales entre 26 et 34 ans dans les deux sexes. Ces usages se révèlent stable entre 2014 et 2016. Cependant, la consommation diminue fortement avec l'âge, en 2014 elle représentait 2% des adultes de plus de 55 ans.

2. Effets à court terme liées à la consommation du cannabis

De nombreuses études ont montré que le cannabis est associé à des effets sur la santé physique et psychique lorsqu'il est consommé sous forme de joint. La gravité de ces effets est fonction de l'âge d'initiation, de la durée de consommation, du terrain psychique, somatique et probablement génétique.

Les effets apparaissent alors rapidement chez les consommateurs lorsqu'il est utilisé par voie inhalé : les effets sont alors optimaux au bout de 30 minutes, et peuvent persister pendant 2 à 4 heures[57]. On définit alors l'**ivresse cannabique** comme étant une intoxication liée à un

usage aigu, et se traduisant par des signes centraux et périphériques. Parmi les signes centraux, on peut retrouver :

- une sensation de détente, de relaxation ;
- une sensation de bien-être et de satisfaction ;
- de la sédation ;
- un bavardage incessant ;
- une augmentation de la confiance en soi ;
- une sensation de gaieté ;
- un trouble de la coordination ;
- une modification de la perception du temps ;
- un trouble de la mémoire et de l'attention ;
- un trouble de l'équilibre et de la coordination des mouvements ;
- une difficulté à accomplir les tâches complexes ;
- de l'insouciance.

Ces symptômes varient d'une personne à l'autre. Certaines personnes peuvent ressentir rapidement un effet euphorique, tandis que d'autres peuvent se noyer dans une sédation profonde. La consommation de cannabis peut induire de l'anxiété et une sensation de tristesse ; ou être à l'origine de troubles psychotiques aigus se manifestant par des hallucinations visuelles, des comportements délirants : on parle alors de **psychose cannabique aiguë** ou **pharmaco psychose** (qui se résout en 8 jours voire 3 mois pour certaines personnes). Cependant, dans la majorité des cas on retrouve une sensation d'apaisement et de bien-être.

Parmi les signes périphériques, on peut retrouver :

- une bronchodilatation ;
- une tachycardie ;
- une sécheresse buccale ;
- une hyperthermie conjonctivale ou yeux rouges.

Le cannabis a une toxicité aiguë qui est relativement faible. Sa **dose létale** est estimée entre 20 000 à 40 000 fois la quantité d'une dose normale, ce qui correspond à une consommation de **680 kilogrammes de cannabis** en 15 minutes, un exploit que même les fumeurs les plus acharnés auraient du mal à atteindre[58]. C'est la raison pour laquelle il est qualifié de « **drogue douce** », en comparaison avec une « **drogue dure** » comme la cocaïne pour laquelle un surdosage peut rapidement engager le pronostic vital suite à une overdose.

3. Effets à long terme

Il est bien vrai que l'initiation au cannabis se fait le plus souvent dans un cadre festif. Pour certaines personnes il fait l'objet d'une consommation quotidienne en raison de la relaxation et de la détente qu'il procure. Le cannabis est donc une forme d'échappatoire chez des personnes faisant face à des problèmes de tout genre. Dès lors, il peut faire l'objet d'une consommation quotidienne et exposant les usagers à des troubles au niveau de leur santé : problèmes cardiovasculaires, pulmonaires, cancers, troubles mentaux.

3.1. Conséquences somatiques

Consommé la plupart du temps sous forme de joints contenant un grand nombre de substances toxiques, le cannabis provoque une altération des voies aériennes. Son usage chronique contribue à l'augmentation de l'incidence des signes tels que : toux, crachats, sifflements, essoufflements, encombrements bronchiques. Il existerait une corrélation entre la durée, l'intensité de la consommation et la gravité de ces signes[59].

Au niveau cardiovasculaire, le cannabis peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, voire une mort subite. On remarque également une augmentation du risque d'incidents cardiaques liés à sa consommation : augmentation du risque d'infarctus du myocarde (multiplié par 4,8) dans l'heure qui suit la prise de cannabis, risque qui se normalise dès la deuxième heure[60], certains **AVC** (Accident vasculaire cérébraux) rapportés suite à l'usage de cannabis. Ces complications seraient dues à une vasodilatation des artères périphériques provoquant une hypotension orthostatique et un défaut de perfusion.

Au niveau Digestif, la consommation quotidienne de cannabis est suivie de l'apparition d'épisodes de nausées, vomissements et de douleurs abdominales : C'est le **syndrome d'hyperémèse cannabique**.

Sus le plan gynéco-obstétrical, la consommation de cannabis est associée à une perturbation du cycle menstruel, de l'implantation de l'embryon et à des complications lors de l'accouchement chez la femme. Cependant, on a observé chez l'homme une réduction du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, des troubles sexuels tels que : des troubles de l'érection, une baisse de la libido et des troubles de l'éjaculation.

Concernant les cancers, les cannabinoïdes ne sont pas eux-mêmes cancérogènes. En effet, la fumée provenant de la combustion du cannabis est généralement associée au tabac contenant de nombreuses substances toxiques (nitrosamines, goudrons, benzènes) qui la rend cancérogène.

Les consommateurs de plus en plus jeunes, aveuglés par une relaxation immédiate, peinent souvent à prendre conscience de ces dégâts observés sur le long terme.

3.2. Les altérations cognitives et complications psychiatriques

3.2.1. Cannabis et mémoire

La consommation de cannabis provoque une perturbation de la mémoire à court terme. En effet, des troubles de la circulation sanguine sont retrouvés au niveau de l'hippocampe au-delà de 6 semaines après une consommation du cannabis, expliquant ainsi une perturbation de la mémoire immédiate[61].

3.2.2. Cannabis et motivation

La baisse de la motivation ou syndrome amotivationnel a été décrite pour la première fois dans les années 1950 chez des grands consommateurs qui exprimaient alors un désinvestissement existentiel. De manière classique, on retrouve une baisse de l'activité physique et psychique, une baisse des facultés intellectuelles et des troubles au niveau de l'humeur. Les usagers sont dans un état passif, provoquant une régression de leurs performances scolaires, sociales et professionnelles.

3.2.3. Cannabis et schizophrénie

La schizophrénie est une maladie complexe, dont l'apparition repose sur des facteurs génétiques et environnementaux. On estime que 10% de la population mondiale est porteuse de ces facteurs de vulnérabilités[62]. Chez des sujets prédisposés, le cannabis est un facteur de causalité qui peut déclencher ou aggraver cette maladie[63]. Le risque de développer la schizophrénie est d'autant plus important que la consommation se fait de façon précoce dans l'âge et massive dans le temps.

3.3. Cannabis et accident de la route

L'enquête **SAM** (Stupéfiants et Accidents Mortels de la circulation routière) a permis d'établir un lien entre la consommation de cannabis et les accidents de la route[54]. C'est ainsi que en octobre 2001 et en septembre 2003, tous les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la route ont été soumis à un test de dépistage, afin de déterminer s'ils avaient consommés des stupéfiants.

De cette enquête, il en ressort que 7% des conducteurs impliqués dans un accident mortel étaient positifs au cannabis : leurs taux de THC était > 1 ng/ml. 2,8 % de ces derniers avaient également consommé de l'alcool. La comparaison des conducteurs responsables à un groupe de conducteurs non responsables a permis de montrer que les conducteurs sous l'influence du cannabis ont 1,8 fois plus de risques d'être responsables d'un accident mortel que les conducteurs négatifs, le risque est multiplié par 14 en cas de consommation associée d'alcool[54].

La loi de mars 2007 punit de deux ans d'emprisonnement et de 4500 € d'amende les personnes qui conduisent sous l'emprise de substances classées comme stupéfiants. La peine peut aller jusqu'à trois ans d'emprisonnement et de 9000 € si les conducteurs se trouvent sous l'empire d'un état alcoolique supérieur à la dose autorisée (0,5 g/l)[64].

4. Utilisations thérapeutiques du cannabis

Aujourd'hui, les effets thérapeutiques du cannabis sont essentiellement attribués au cannabidiol. La multitude des cibles d'action du cannabidiol lui confère alors des indications dans les maladies psychiques et physiques. Son effet analgésique et anti-inflammatoire lui permet de soulager les douleurs chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et de sclérose en plaque. Disposant d'agents anti-angiogénèses, le cannabidiol permet de bloquer la prolifération et l'invasion des cellules nocives dans les maladies cancéreuses. Par ailleurs, le cannabidiol s'est montré efficace dans la prise en charge de l'acné. Son effet sébostatique couplé à sa propriété anti-inflammatoire permet de réduire la formation du sébum et donc de réduire les symptômes de la maladie.

Aujourd'hui, des nombreuses études cliniques démontrent ses propriétés anticonvulsives. Il montre donc une efficacité pour traiter l'épilepsie, mais aussi ses formes atypiques telles que le syndrome de Dravet, le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut.

III. Intérêts du cannabidiol dans les crises d'épilepsie

1. Rappels physiologiques

1.1. Neurones et influx nerveux

1.1.1. Structure du neurone

Le neurone est une cellule fondamentale du tissu nerveux. Il est délimité par une membrane cellulaire contenant un noyau et plusieurs organites. Il possède une caractéristique fondamentale : la transmission d'un **influx nerveux**.

De son corps cellulaire contenant un noyau, naissent des ramifications appelées **dendrites** qui ont pour rôle de capter le message transmis par d'autres neurones. Du corps cellulaire naît un long prolongement appelé **axone**. Ce dernier se termine par des **arborisations terminales** où siègent des boutons terminaux, permettant la communication avec d'autres types de cellules[65].

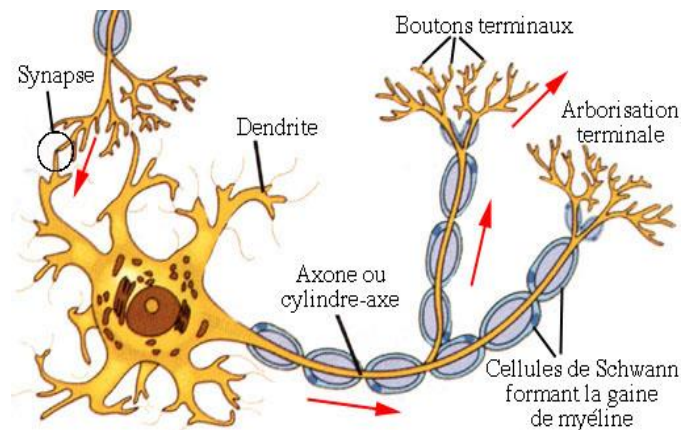


Figure 19 - Structure du neurone[65]

1.1.2. Influx nerveux

Un neurone est caractérisé par son **excitabilité**, c'est-à-dire sa capacité à répondre à un stimulus et à transmettre un message électrique, de son corps cellulaire ou des dendrites, jusqu'aux arborisations terminales. La répartition de charges positives et négatives de part et d'autre de sa membrane est à l'origine d'une différence de **potentiel électrique**. De plus, une

modification de la perméabilité de la membrane pour les ions sodiques (Na^+) et potassiques (K^+) peut engendrer une dépolarisation de cette membrane, constituant ainsi le **potentiel d'action** (PA).

La dépolarisation électrique (ou inversion du potentiel électrique) se transmet alors de proche en proche, et constitue l'influx nerveux. La dépolarisation transitoire de la membrane est suivie d'un retour à son état de base appelé **potentiel de repos** (PR). Le neurone répond alors à la loi du tout ou rien : il n'émettra aucun signal si son intensité de stimulation se situe en dessous d'une certaine valeur seuil.

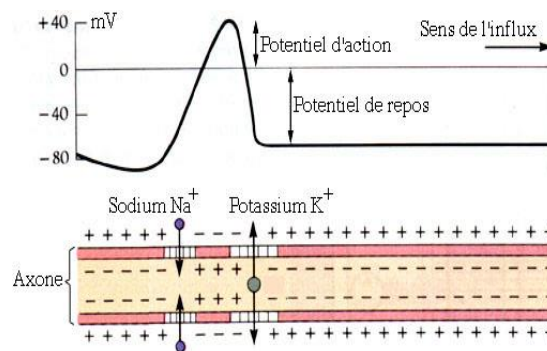


Figure 20 - Propagation d'une dépolarisation axonale[65]

1.2. La synapse

L'influx nerveux se transmet en continu à un autre neurone. Cette transmission se fait au niveau de la **synapse**, qui est le point de rencontre entre le bouton terminal et les autres cellules. Au niveau des boutons synaptiques, se trouvent de nombreuses vésicules synaptiques chargées de **neurotransmetteurs**. L'arrivée de l'influx nerveux au niveau du bouton synaptique provoque la libération de ces neurotransmetteurs, dans un espace appelé la **fente synaptique**. La fixation de ces substances chimiques sur les neurones post-synaptiques est à l'origine de diverses réactions.

La nature du neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique permet de distinguer deux types de synapses :

- **la synapse excitatrice** : la fixation du neurotransmetteur est à l'origine d'une modification de la perméabilité membranaire en ions. La membrane post-synaptique se charge positivement, provoquant une dépolarisation au niveau de la membrane du neurone post-synaptique. Ce qui provoque une propagation de l'influx nerveux.
- **la synapse inhibitrice** : la fixation du neurotransmetteur est à l'origine d'une modification de la perméabilité membranaire post-synaptique la rendant négative.

Ce phénomène est à l'origine d'une hyperpolarisation du neurone post-synaptique, inhibant la propagation de l'influx nerveux.

1.3. Les neurotransmetteurs humains

Le corps humain dispose d'une trentaine de neurotransmetteurs, possédant chacun une enzyme permettant sa synthèse dans le bouton synaptique et une autre assurant sa dégradation dans la fente synaptique. Il convient de citer l'**acétylcholine** qui est un neurotransmetteur des synapses cholinergiques et la **noradrénaline** qui agit sur les synapses adrénergiques. Ces deux neurotransmetteurs agissent au niveau du système nerveux central et périphérique.

Cependant, d'autres neuromédiateurs agissent essentiellement au niveau du système nerveux central : la **dopamine**, la **sérotonine**, le **GABA** (ou acide- γ -aminobutyrique), qui ont la particularité d'être **inhibiteurs**. En outre, on retrouve aussi le **glutamate**, qui est un neuromédiateur **excitateur** le plus important au niveau du système nerveux central.

2. Généralité sur l'épilepsie

2.1. Définitions

L'épilepsie est une maladie cérébrale qui se caractérise par une prédisposition durable de générer des crises de convulsions et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique[66].

Après une révision de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE), de nouveaux critères de définitions ont été adoptés. On définit alors une « crise épileptique » comme étant une présence transitoire de signes/symptômes dues à une hyperactivité neuronale ou synchrone anormale dans le cerveau. Une autre définition clinique s'énonce comme suit : l'épilepsie est une maladie cérébrale définie par une quelconque manifestation suivante :

- au moins deux crises provoquées (ou réflexe) à plus de 24 heures d'intervalles ;
- une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue ultérieure au cours des dix années suivantes ;
- un diagnostic de syndrome épileptique.

On considère une rémission de l'épilepsie chez des patients qui avaient un mal épileptique âge-dépendant et qui ont passé l'âge correspondant. C'est également le cas chez des patients

qui n'ont pas eu de crises depuis dix ans et qui n'ont pas reçus de traitements sur les cinq dernières années[67].

2.2. Physiopathologie

L'activité épileptique se manifeste par une dépolarisation massive paroxystique (*Paroxysmal depolarizing shift*), à l'origine d'une série de potentiels d'actions au sein d'une population neuronale[68]. Aujourd'hui, les mécanismes responsables de l'apparition de l'épilepsie ne sont pas bien élucidés, et ce malgré de nombreux progrès scientifiques. Cependant on sait pertinemment que l'**épileptogenèse** correspond à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux :

- Au niveau membranaire : suite à un dysfonctionnement des canaux ioniques voltages-dépendants.
- Au niveau de l'environnement des neurones : sur la barrière hémato-encéphalique, à la jonction entre les neurones, et au point de contact avec les cellules gliales.
- Au niveau génétique : une mutation des gènes qui codent pour les sous-unités structurelles des canaux ioniques voltages-dépendants ont été mis en évidence dans des syndromes épileptiques de nature génétique. C'est ainsi que la mutation du gène codant pour les canaux potassiques voltages-dépendants a été mis en évidence sur les **chromosomes 20q et 8p24**, dans le syndrome des crises néonatales bénignes[69].
- Au niveau synaptique : une perte d'équilibre entre le système inhibiteur GABAergique et le système excitateur glutaminergique est souvent retrouvée dans la naissance d'une crise d'épilepsie[70]. Toute altération fonctionnelle, de synthèse, de libération, de l'augmentation de la recapture, de dégradation, du défaut des récepteurs pré et post-synaptiques ; toute diminution de l'activité GABAergique entraîne une hyperexcitation neuronale par désinhibition[68]. De même, une hyperstimulation du système glutaminergique via les récepteurs NMDA et AMPA, entraîne une hyperexcitation neuronale par hyperactivation.

2.3. Classifications des épilepsies

On distingue deux grands types de crises : Les crises généralisées et les crises partielles (ou focales)[71].

2.3.1. Les crises généralisées

La décharge électrique touche les deux hémisphères cérébraux. Elles peuvent être sous plusieurs formes :

- **Les tonico-cloniques** : elles associent des convulsions impressionnantes à une perte de conscience. Elles peuvent donner lieu à des morsures de la langue.
- **Les absences** : se caractérisant par une suspension brève de la conscience. Elles peuvent être accompagnées de gestes involontaires.
- **Les crises myocloniques** : elles se manifestent par une contraction brève et soudaine des muscles.

Dans cette catégorie, nous retrouvons des formes atypiques d'épilepsie telles que: le **syndrome de Dravet (SD)** ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, qui est une forme rare d'épilepsie. Ce syndrome qui se caractérise par l'apparition de crises très longues avec ou sans fièvre, est dit pharmaco résistant, car même si les traitements actuels peuvent réduire la fréquence et la durée des crises, il ne les éliminent pas complètement ; le **syndrome de West** ou spasme infantile, qui est une forme rare d'épilepsie chez l'enfant et le nourrisson qui se déclare durant les premières années de vie. Ce dernier se manifeste par des spasmes, l'arrêt voire la régression du développement psychomoteur de l'enfant et accentué par une activité cérébrale anormale ; le **syndrome de Lennox-Gastaut** qui est l'une des formes les plus sévères d'épilepsies infantiles, réfractaire aux traitements conventionnels et souvent associé à un retard mental.

2.3.2. Les crises partielles ou focales

Elles n'affectent qu'une partie du corps. La manifestation clinique est fonction de la région cérébrale atteinte. Elles peuvent se manifester par des troubles de la mémoire, de la conscience, des troubles moteurs et sensitifs. Certaines crises partielles pourront évoluer vers des crises généralisées.

2.3.3. Origines des épilepsies

Les épilepsies peuvent être également classées en fonction de leurs étiologies. On distingue alors :

- Les épilepsies **idiopathiques** : sans cause organique, reposant sur une composante génétique plus ou moins évidente.
- Les épilepsies **cryptogénétiques** : sans cause identifiée par les moyens de diagnostics usuels.
- Les épilepsies **symptomatiques** : liées à une atteinte cérébrale identifiée : traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, encéphalite, malformation congénitale, tumeur, maladie neurologique évolutive ou encore une infection du système nerveux central[72].

Le stress, l'excès de jeux vidéo, le manque de sommeil, la dépression, la fatigue sont autant de facteurs déclenchants les crises chez des sujets épileptiques.

3. Diagnostic de la maladie

3.1. Caractérisation clinique

De par la diversité des crises, elles peuvent se manifester de plusieurs façons. Néanmoins, on peut retrouver sur le plan clinique :

- une perte de l'attention ;
- des convulsions sévères pouvant être suivi d'un coma transitoire ;
- des secousses musculaires.

3.2. Exploration paraclinique

3.2.1. Examens biologiques

Ces examens reposent sur l'établissement d'un **ionogramme sanguin**, suivi d'une calcémie et d'une glycémie, afin d'écarter la possibilité d'un trouble métabolique inné.

En cas de crises fébriles, une **hémoculture** associée à une **numération formule sanguine** (NFS) peuvent être envisagées afin de rechercher des signes d'infections. Cependant, l'exploration du **liquide céphalo-rachidien** (LCR) reste controversée.

3.2.2. Electroencéphalogramme

L'**électroencéphalogramme** (EEG) seul n'est pas suffisant pour poser avec certitude le diagnostic d'une crise d'épilepsie. La présence d'anomalie ne confirme pas le diagnostic, tandis que l'absence d'anomalie ne l'infirmes pas. La lecture de l'EEG doit tenir compte des éléments cliniques et paracliniques. Aujourd'hui, l'EEG-vidéo (un EEG couplé à la vidéo) permet d'établir une bonne corrélation électro-clinique[73].

3.2.3. Electromyogramme

L'**électromyogramme** (EEM) est un examen permettant d'évaluer la fonction des nerfs et des muscles. Couplé à l'EEG, il permet de faire la différence entre les manifestations électriques liées à l'épilepsie et des spasmes musculaires sans origine cérébrale.

3.2.4. Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale a son importance dans la recherche des causes de l'épilepsie. Elle peut permettre d'identifier des malformations cérébrales, des lésions provoquées par une infection ou un traumatisme crânien, des dysplasies corticales. Elle permet aussi l'identification des foyers épileptogènes.

4. Epidémiologie

L'épilepsie est une maladie fréquente qui touche 600 000 personnes en France[74]. C'est la deuxième maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. A l'échelle internationale, la maladie concerne 50 à 100 cas pour 100 000 habitants, ce qui correspond à 60 millions de malades dans le monde[74]. Cette répartition est cependant hétérogène entre les pays du Nord et ceux du Sud. Selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé), près de 80% des patients atteints de cette maladie se trouvent dans les pays à niveau de vie faible ou intermédiaire. De plus, trois quart de ces malades ne bénéficient pas d'un traitement adéquat[75]. On peut noter que cette maladie est un peu plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

5. Traitements de l'épilepsie

Devant un diagnostic de l'épilepsie, la prise en charge repose sur la suppression d'une lésion corticale en cas de crise partielle ou focale, sur la suppression des facteurs favorisant l'apparition des crises ou sur la prescription des médicaments antiépileptiques. Le recours aux médicaments concerne alors 60 à 70 % des patients[76].

Cependant, la prise en charge du patient repose d'abord sur **une éducation thérapeutique** qui permet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de la maladie[77]. Le patient pourra alors mieux comprendre sa maladie et son traitement. Il sera capable d'identifier les facteurs favorisant ou déclenchant l'apparition des crises. En revanche, une aide psychologique et un accompagnement social sont nécessaires, devant le caractère imprévisible et permanent de la maladie.

Concernant les médicaments antiépileptiques, ils présentent plusieurs modes d'actions :

- une action indirecte sur le récepteur GABA en augmentant la concentration du GABA dans la fente synaptique (**acide valproïque, gabapentine, tiagabine, stiripentol**) ;
- une action directe sur le récepteur GABA (**phénobarbital, benzodiazépine, topiramate, felbamate**) ;
- un antagonisme au niveau des récepteurs NMDA et AMPA du glutamate (**felbamate, topiramate, phénobarbital**) ;
- un blocage des canaux Na⁺ voltage dépendants présynaptique (**acide valproïque, phénytoïne, carbamazépine, oxacarbamazépine, lamotrigine, felbamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, locosamide**);
- une ouverture des canaux K⁺ voltage dépendants (**lévétiracetam, rétigabine**);
- un blocage des canaux calciques voltage dépendants de type T (**acide valproïque, éthosuximide, zonusamide**).

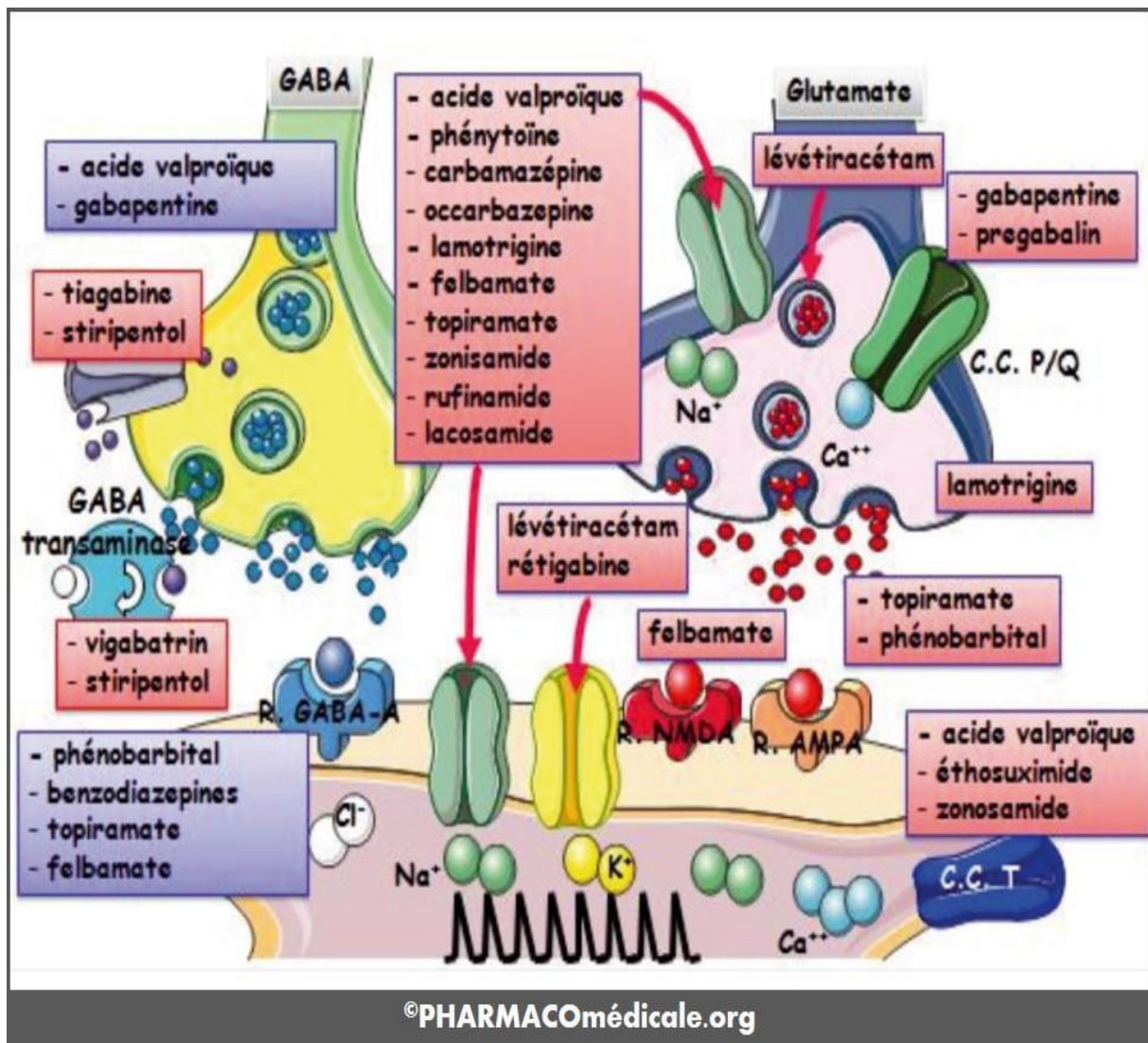


Figure 21 - cibles d'actions des principaux antiépileptiques[78]

L'efficacité de ces médicaments est essentiellement liée au respect de la posologie. Une mauvaise observance expose fortement à la survenue d'une nouvelle crise. Pour contrôler la maladie, le cerveau doit être continuellement exposé à ces médicaments afin d'inhiber l'hyperactivité électrique. De plus, les antiépileptiques présentent de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils se comportent comme des **inducteurs enzymatiques** en diminuant l'efficacité du médicament associé, par augmentation de son métabolisme hépatique. Seul l'acide valproïque se comporte comme un **inhibiteur enzymatique** en augmentant la toxicité du médicament auquel il est associé par diminution de son métabolisme hépatique. Les antiépileptiques sont à l'origine de **nombreux effets indésirables** dont les plus fréquents sont:

- les troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhées ;
- la dépression ;
- l'agressivité ;
- les troubles du langage ;
- la perte de l'équilibre ;
- les troubles cutanés ;
- les troubles visuels ;
- les troubles neurologiques : sédation, somnolence, vertige, confusion ;
- les troubles hématologiques ;
- les troubles hépatiques.

Il convient de noter qu'ils augmentent les risques de **malformations chez l'enfant** au cours d'une grossesse. Cependant, une crise d'épilepsie chez une femme enceinte constitue un risque important pour l'enfant. En cas de grossesse envisagée, il est essentiel d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant la conception. En outre, seule la **lamotrigine** est considéré comme la moins tératogène. Les risques hémorragiques sont aussi non négligeables avec ces traitements et nécessitent une supplémentation en vitamine K pendant la grossesse.

6. Cibles d'actions du cannabidiol dans l'épilepsie

Depuis plusieurs années, l'utilisation du cannabis dans le cadre de l'épilepsie a fortement suscité des intérêts. Récemment, des études contrôlées de façon appropriées ont permis de mettre en évidence une action réelle des phytocannabinoïdes dans cette maladie. Le cannabidiol (CBD) possède un large spectre pharmacologique et constitue une piste potentielle pour la prise en charge de l'épilepsie. Par la suite, nous allons décrire les mécanismes pharmacodynamiques qui induisent des améliorations symptomatiques.

6.1. Rôle sur le système endocannabinoïde

Des études récentes ont montrés que le CBD augmente la concentration de l'AEA dans le sang et dans le cerveau lorsqu'il est administré chez l'homme. En effet, le CBD présente une forte affinité pour les protéines FABPs (Fatty acid binding protein), protéines intracellulaires qui assurent le transport de l'AEA vers son enzyme de dégradation, la FAAH[79]. De plus, Le CBD possède une forte affinité pour les récepteurs des endocannabinoïdes. Il exerce donc une compétition avec l'AEA en bloquant son entrée au sein de la cellule[79]. Le CBD est donc un inhibiteur de la recapture et de la dégradation de l'AEA, en ciblant les FABPs.

Précédemment, nous avons montré l'importance des endocannabinoïdes sur le relargage des neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique. La forte concentration en AEA est à l'origine d'une inhibition de la libération des vésicules glutaminergiques et gabaergiques au niveau de l'espace synaptique. La sommation de ces phénomènes inhibe la transmission du potentiel d'action au niveau du neurone post-synaptique, ralentissant ainsi une hyperexcitabilité neuronale.

6.2. Rôle sur le récepteur GABA

Une équipe de recherche australienne a rapporté que le CBD se comporte comme un modulateur du récepteur allostérique positif du récepteur GABA_A. C'est-à-dire qu'il modifie la conformation de son récepteur, et augmente par conséquent son affinité pour son ligand, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ceci se traduit par un renforcement de l'inhibition du potentiel d'action au niveau du système nerveux central. On peut noter que des médicaments comme le Valium® (Diazépan) ou la Dépakine® (Acide valproïque), indiqués dans le cadre de l'épilepsie, sont médiés par la transmission du GABA.

6.3. Rôle sur les canaux calciques et potassiques voltages dépendants

Précédemment, nous avons vu que le CBD est un agoniste du récepteur CB1, appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La sous-unité α et le complexe $\beta\gamma$ de la protéine G régulent les transferts ioniques au niveau des canaux calciques et potassiques.

En effet, la baisse de l'activité de la protéine kinase A provoque une déphosphorylation du canal potassique voltage-dépendant : augmentant ainsi la conductance des ions K^+ vers l'extérieur. Ce qui provoque une hyperpolarisation au niveau du neurone pré-synaptique.

D'autre part, le complexe $\beta\gamma$ exerce une double action en favorisant dans un premier temps l'hyperpolarisation via l'ouverture des « canaux potassiques rectifiant entrant » et une diminution de la conductance des canaux calciques voltages dépendants dans un deuxième temps.

Le potentiel de repos plus négatif que d'ordinaire provoque une ouverture retardée des canaux sodiques (Na^+). Le ralentissement du potentiel d'action au niveau présynaptique, la baisse du calcium inhibent la libération de neurotransmetteurs et la propagation de l'influx nerveux. En outre, ces canaux sont aussi des cibles d'actions pour de nombreux antiépileptiques.

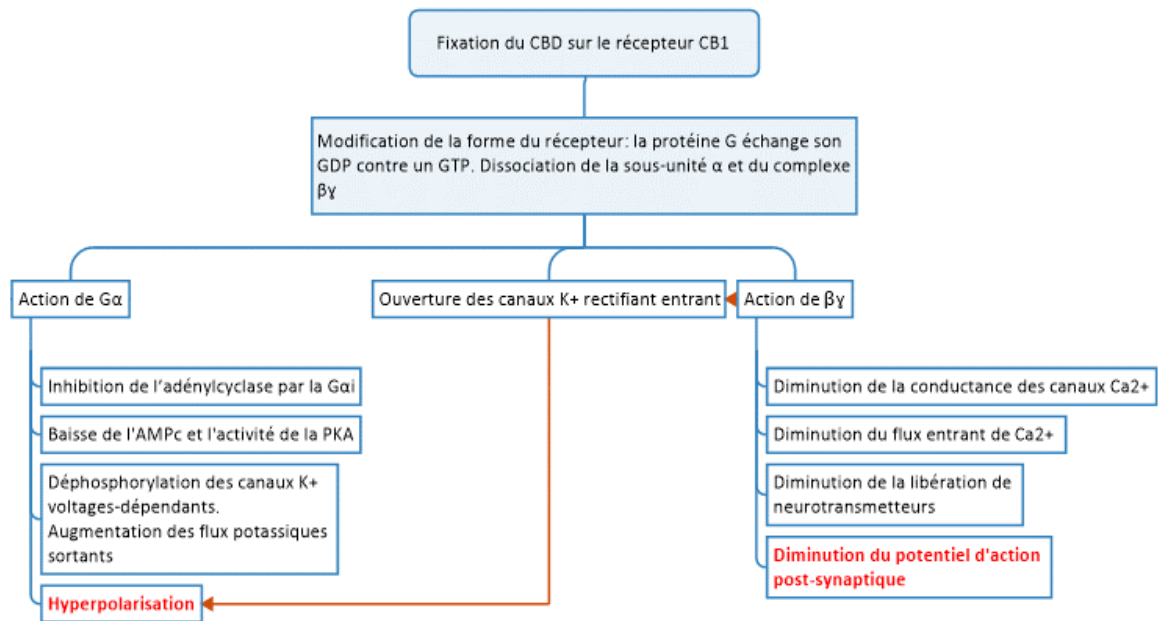


Figure 22 - Différentes cibles d'actions du CBD au niveau des canaux ioniques

7. Etude scientifique

7.1. Introduction

Une équipe de chercheurs américains ont publié le 12 juillet 2018, dans la revue *Epilepsia*, au nom de l'Official journal of the international League Against Epilepsy (ligue internationale contre l'épilepsie), une étude intitulée : **“Effets à long terme de l'innocuité et du traitement au cannabidiol chez les enfants et les adultes atteints d'épilepsies résistantes aux traitements”**.

Les médicaments antiépileptiques soulagent partiellement les crises d'épilepsies chez des patients résistants aux traitements. Devant la multitude des effets indésirables graves dont sont à l'origine les antiépileptiques conventionnels, il apparaît alors une nécessité de se tourner vers la recherche d'une thérapie visant à améliorer les bénéfices pour le patient et à réduire les effets indésirables.

Des études pré-cliniques réalisées sur les animaux[80] et sur des enfants[81] ont montré que le CBD présente des propriétés anticonvulsives dans une large gamme d'épilepsies. En janvier 2014, un programme d'étude portant sur le CBD a été lancé pendant deux ans chez des patients résistants aux traitements antiépileptiques. Dans un premier temps l'objectif était d'évaluer l'innocuité et la tolérance du CBD. En suite l'efficacité a été appréciée sur le plan clinique. Ainsi, plus de 600 patients ont été traités jusqu'en décembre 2016.

7.2. Méthodes d'études

7.2.1. Plan d'étude et population de patients

Cette étude a rassemblé des patients se trouvant dans 25 centres d'épilepsie aux Etats-Unis. Tous les patients étaient résistants aux antiépileptiques, mais prenaient des doses stables de leurs traitements plus de 4 semaines avant leurs inscriptions. Un comité d'examen a approuvé le protocole d'étude, et les patients ont dû fournir un consentement éclairé avant toute évaluation portant sur l'étude. L'étude a été menée conformément à la Conférence internationale sur l'harmonisation, aux lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques et aux procédures opérationnelles standards locales[82].

7.2.2. Procédures

Pendant une période de 4 semaines, les soignants ont tenu un journal afin de référencer tous les types de crises chez les patients. Certains patients présentaient des crises convulsives de type cloniques, toniques, tonico-cloniques et atoniques. D'autres présentaient des crises non convulsives de type myocloniques et absences.

Suite à cette période d'observation, les patients ont reçu une formulation pharmaceutique de CBD d'origine végétale, **Epidiolex**[®] (GW Pharmaceutical), à une dose croissante de 2 à 10 mg/Kg/jour à 25 à 50 mg/Kg/jour. Les patients ont été vus toutes les 2 à 4 semaines pendant 4 mois et toutes les 2 à 12 semaines par la suite.

7.2.3. Evaluation de l'efficacité

Les résultats d'efficacité ont été évalués pour les fenêtres de visites de 12, 24, 48, 72, 96 semaines en fonction des données obtenues depuis la visite précédente. La fréquence des crises d'épilepsies hebdomadaires ont été converties en fréquence de 28 jours (Fréquence hebdomadaire × 4). La variation en pourcentage de la fréquence des crises pour chaque patient a été calculée comme suit : $[\text{fréquence des crises au } 28^{\text{ième}} \text{ jour}] - [\text{fréquence des crises au départ}] / [\text{fréquence des crises au départ}] \times 100$ [82]. Les taux de réponses ont été calculés en fonction de la proportion de patients qui présentaient une diminution des crises d'épilepsies d'au moins 50%, 75%, 100% par rapport aux valeurs initiales.

7.2.4. Evaluation de la sécurité

Le dictionnaire médical des activités et de réglementation a permis de surveiller et de classer les effets indésirables. L'incidence des effets indésirables, des effets indésirables graves, et des effets indésirables provoquant l'arrêt du traitement ont été évalués.

7.2.5. Analyse

La taille de l'échantillon n'a pas été prédéterminée mais se basait sur l'inscription des patients dans les 25 centres d'épilepsie aux Etats-Unis. L'ensemble d'analyse de l'innocuité se composait de tous les patients ayant reçu plus d'une dose de CBD et plus d'une évaluation post-Baseline. Tous les patients de l'ensemble de l'analyse de l'innocuité qui ont eu plus de zéro convulsion au début de l'étude et les données sur les crises pour > 1 visite post-Baseline ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité. Une analyse de la dernière observation effectuée (**LOCF**) a été effectuée en utilisant les données de la dernière fenêtre de visite disponible pour tous les patients présentant des données d'efficacité post-Baseline pour les crises convulsives (462/580) et les crises totales (575/580)[82].

7.3. Résultats

Durant cette étude, 607 patients étaient repartis sur l'ensemble des sites aux Etats-Unis. L'**analyse d'innocuité** comprenait les 607 patients, alors que l'analyse d'efficacité comprenait 580 patients. Au cours de cette étude, 146 patients (24%) se sont retirés en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables.

Les études ont révélés que la fréquence médiane des crises convulsives est réduite de 51% tandis que celle des crises totales est réduite de 48%, et ce après 12 semaines de traitements (Figure 19). Les fréquences sont restées similaires pour les crises convulsives et totales pendant les 96 semaines de traitements. D'après les résultats de l'analyse LOCF, la fréquence médiane de réduction des crises n'était pas affectée par les abandons.

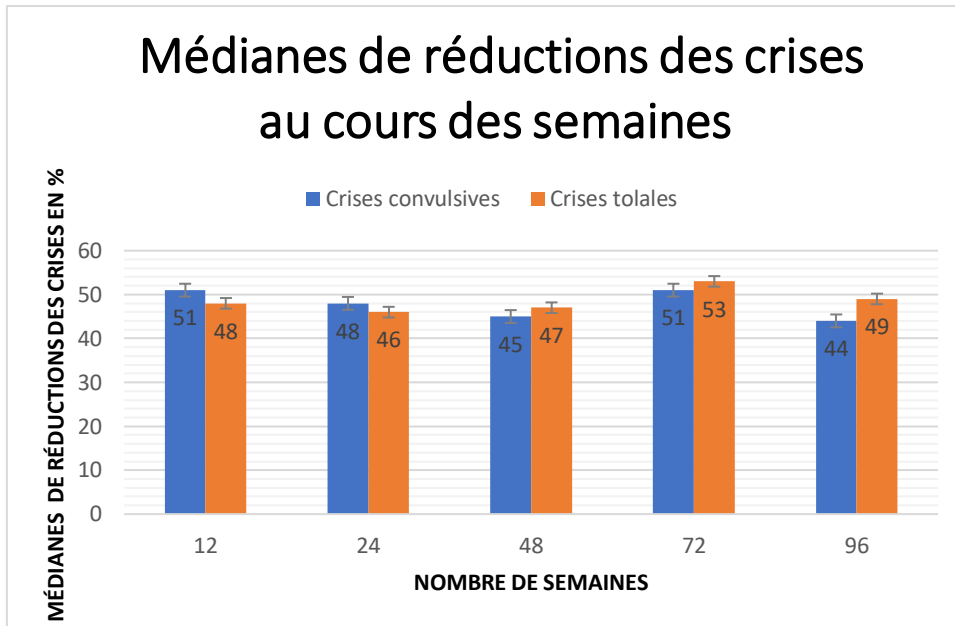


Figure 23 - Pourcentages de réduction par rapport aux valeurs initiales dans les crises convulsives et les crises totales pour l'ensemble d'analyses d'efficacité[82]

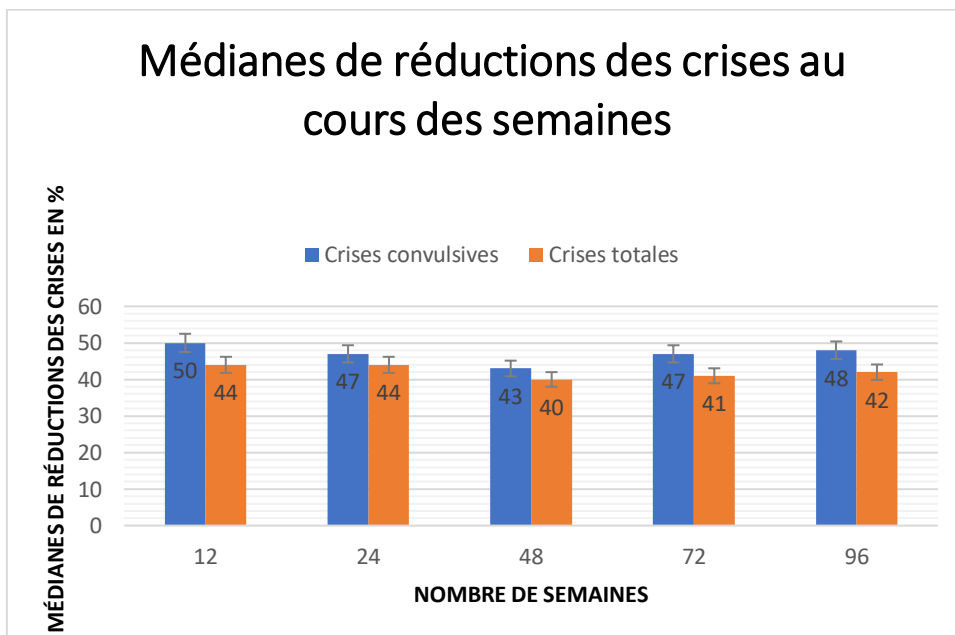


Figure 24 - Pourcentages de réduction par rapport aux valeurs initiales dans les crises convulsives et les crises totales pour l'analyse LOCF[82]

Concernant les crises convulsives, le pourcentage de patients présentant des réductions $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ et 100% par rapport aux valeurs de références était respectivement de 52%, 31% et 11% au bout de 12 semaines. Pour les crises totales, le pourcentage de patients présentant des réductions $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ et 100% étaient respectivement de 49%, 30% et 6% au bout de 12 semaines (Figure 21). Les taux de réponse pour les crises convulsives et les crises totales étaient identiques pendant les périodes de consultation de 12 à 96 semaines, même en prenant compte des abandons dans l'analyse LOCF (Figure 22).

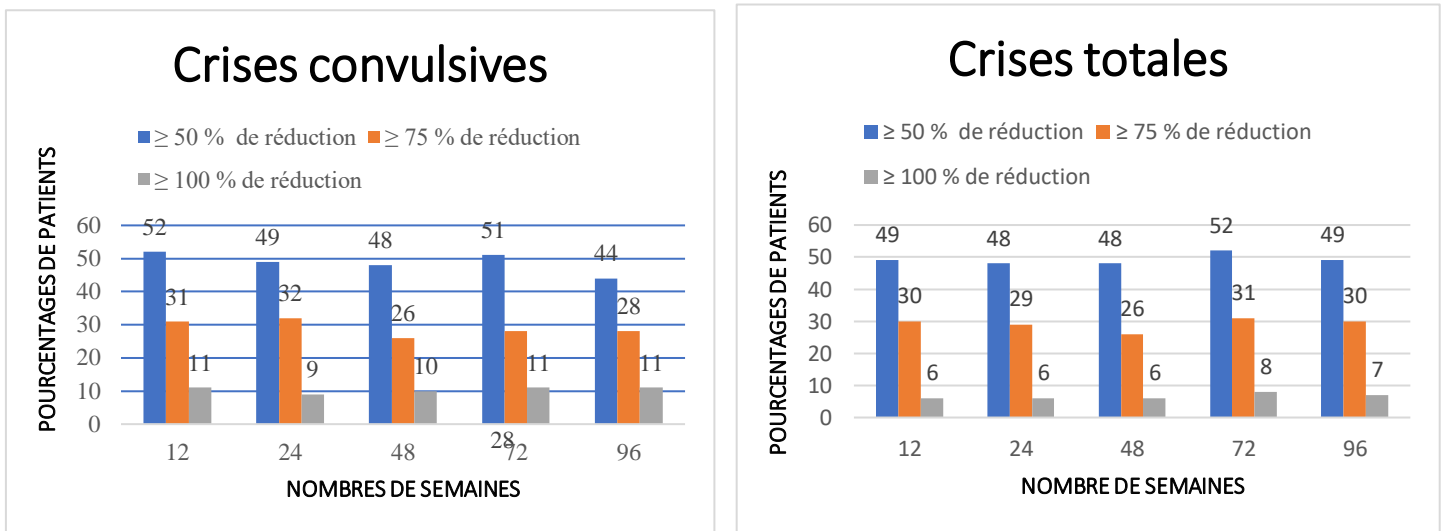


Figure 25 - Taux de réponse au traitement pour l'ensemble d'analyses d'efficacité[82]

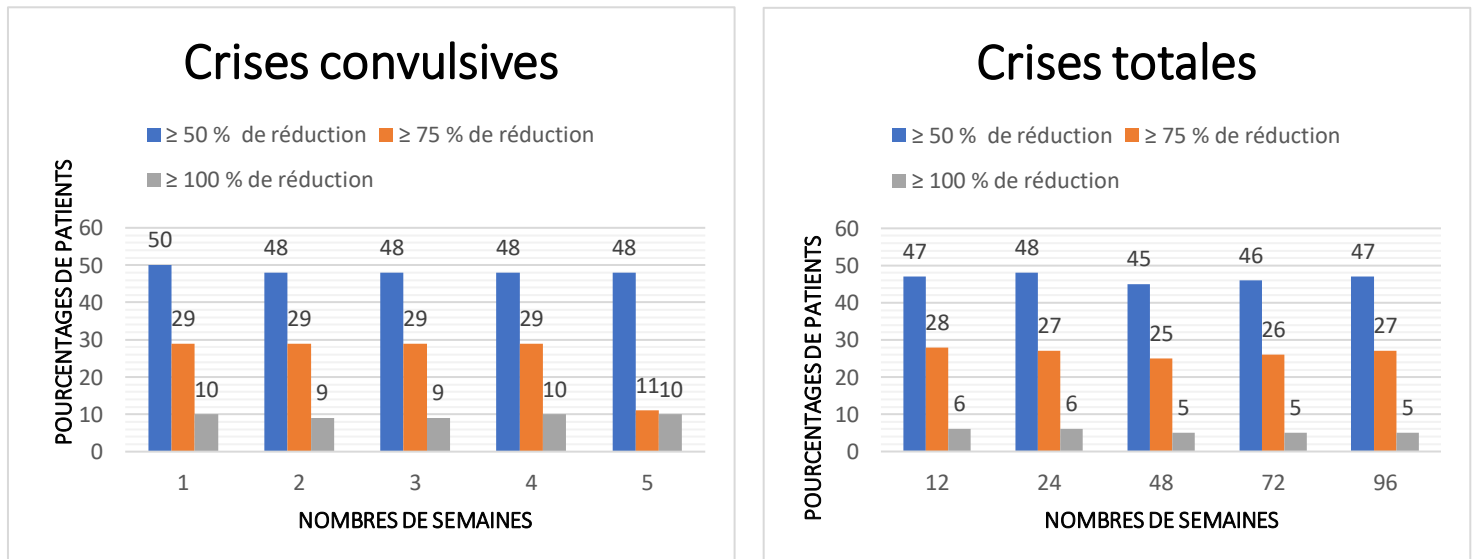


Figure 26 - Taux de réponse au traitement pour l'ensemble de l'analyse LOCF[82]

Concernant les effets indésirables, 88% de tous les patients du groupe d'analyse de l'innocuité ont présenté des effets indésirables liés au traitement, dont 33% étaient confrontés à des effets indésirables graves. A l'aide du dictionnaire médical des activités de règlementation une série d'évènements indésirables ont été recensés: les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (29%), la somnolence (22%) et les convulsions (17%)[82].

<i>Dose de CBD (ml/kg/J)</i>	0-10 (n= 42)	10-20 (n=115)	20-30 (n=317)	30-40 (n=59)	>40 (n=74)	Total N= 607
<i>Diarrhée</i>	6 (14.3)	28 (24.3)	92 (29.0)	24 (40.7)	27 (36.5)	177 (29.2)
<i>Somnolence</i>	5 (11.9)	17 (14.8)	76 (20.4)	11 (18.6)	27 (36.5)	136 (22.4)
<i>Convulsion</i>	3 (7.1)	12 (10.4)	62 (19.6)	8 (13.6)	17 (23.0)	102 (16.8)
<i>IVRH</i>	5 (11.9)	11 (9.6)	41 (12.9)	9 (12.2)	9 (12.2)	75 (12.4)
<i>Perte de l'appétit</i>	2 (4.8)	7 (6.1)	45 (14.2)	12 (20.3)	9 (12.2)	75 (12.4)
<i>Vomissements</i>	0	10 (8.7)	44 (13.9)	3 (5.1)	12 (16.2)	69 (11.4)
<i>Fatigue</i>	2 (4.8)	11 (9.6)	35 (11.0)	9 (15.3)	8 (10.8)	65 (10.7)
<i>Pneumonie</i>	2 (4.8)	3 (2.6)	23 (7.3)	3 (5.1)	10 (13.5)	41 (6.8)
<i>Fièvre</i>	1 (2.4)	9 (7.8)	40 (12.6)	5 (8.5)	8 (10.8)	63 (10.3)

Tableau 2 - Effets indésirables chez > 10 % des patients ; IVRH = infection des voies respiratoires hautes[82]

En outre, l'implication du système Gabaergique dans d'autres pathologies comme la dépression, les troubles du sommeil, les spasmes musculaires liés à la maladie de Parkinson, confère au cannabidiol des résultats concluants dans ces maladies.

7.4. Discussion et limite

Ces résultats montrent bien que le CBD peut baisser cliniquement de façon significative des crises convulsives et les autres formes d'épilepsie. La forte proportion de patients qui présentaient une réduction des crises supérieures ou égales à 50% et supérieures ou égales à 75% restait constante dans le temps.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée et la somnolence. Les effets indésirables graves comme les convulsions, la pneumonie, concernaient des patients présentant des formes atypiques d'épilepsie (Syndrome de Dravet et syndrome de Lennox-Gastaut)[83]. Les autres effets indésirables peuvent s'expliquer par les traitements pris en concomitance. C'est ainsi que 75% des patients qui avaient des troubles hépatiques étaient sous **acide valproïque**. Par ailleurs, on peut faire un lien entre la somnolence et la prise

concomitante de **clobazam**. En effet, le CBD présente avec ce dernier une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. Le CBD inhibe les **cytochromes P450** et **2C19**, provoquant une augmentation la concentration biologique du métabolite du clobazam : le **nordesméthyl**[84]. De plus le clobazam augmente le taux de métabolite du CBD : le **7-hydroxy-CBD**[85]. Ces deux métabolites expliquent un nombre de cas de somnolences qui est deux fois plus important chez des patients prenant du clobazam.

Cependant, cette étude présente des limites. Ces observations ne sont pas contrôlées par placebo et les patients n'ont pas été aveuglés. De plus, les crises uniquement dénombrables ont été spécifiées dans cette étude. Des crises difficiles à mettre en évidence comme les absences, n'ont pas été prises en compte. Néanmoins, l'ensemble des données démontrent un effet réel du CBD au long terme dans cette pathologie, et corrobore les preuves récentes.

8. Présentation de l'Epidiolex

L'Epidiolex est un médicament développé par le laboratoire britannique GW Pharmaceuticals qui est spécialisé pour le développement des médicaments sur ordonnances à base de cannabinoïdes[86]. Approuvé par la **FDA** (Food and Drug Administration), il est commercialisé actuellement aux Etats-Unis depuis le 25 juin 2018, et a pour principe actif le cannabidiol. Cependant, l'Epidiolex est en cours d'examen par l'**AEM** (Agence européenne du médicament). Une décision de l'AEM quant à l'opportunité de recommander l'approbation est attendue au premier trimestre de 2019[86].

8.1. Indications

L'Epidiolex est indiqué dans des cas d'épilepsie non équilibrés par des traitements conventionnels et dans des crises convulsives associées au syndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou au syndrome de Dravet (DS), chez des patients de plus de 2 ans.

8.2. Forme galénique et posologie

Aujourd'hui, l'Epidiolex est disponible en solution buvable de 100 ml et sous une dose de 100 mg/ml.

- La posologie initiale est de **2,5 mg/Kg, BID** (*Bis in die* ou *deux fois par jour*). Après 1 semaine de traitement, cette posologie peut être augmentée à une dose d'entretien de **5 mg/Kg BID**.

- Si la dose de **5 mg/Kg BID** est tolérée et qu'une réduction des crises est nécessaire, on peut augmenter la dose à **10 mg/Kg BID**. Cette augmentation à la posologie de 10 mg/kg BID peut se faire par palier hebdomadaire de 2,5 mg/Kg BID[87].

8.3. Pharmacocinétique

Nous pouvons résumer les paramètres pharmacocinétiques de l'Epidiolex dans le tableau ci-contre :

Absorption	<ul style="list-style-type: none"> - Son temps d'absorption maximal est de 2,5 à 5 heures - Les aliments riches en graisses et hypercaloriques augmentent de 5 fois la biodisponibilité du médicament
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> - L'Epidiolex est Fortement lié aux protéines plasmatiques, son taux de liaison est supérieur à 94 %
Métabolisation	<ul style="list-style-type: none"> - Sa métabolisation est majoritairement hépatique, par les enzymes 2C19, 3A4 et par les isoformes UGT1A7, UGT1A9 et UGT2B7 - L'Epidiolex est aussi métabolisé par voie intestinale
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> - Son élimination se fait par voie fécale majoritairement - La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 jours

Tableau 3 - Paramètres pharmacocinétiques de l'Epidiolex

8.4. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés, on peut citer :

- Somnolence ;
- Sédation ;
- Diarrhée ;
- Fatigue, malaise ;
- Eruption cutanée ;
- Infections.
- Réduction de l'appétit
- Élévation des transaminases (enzymes hépatiques)

Les effets indésirables occasionnés par l'Epidiolex restent négligeables par rapport aux antiépileptiques de premières et de deuxième générations.

8.5. Précautions d'emploi

A ce jour, aucune contre-indication n'a été signalée pour ce médicament, mise à part une utilisation en dessous de 2 ans. Cependant, quelques précautions d'emploi doivent être prises avec ce traitement :

- éviter de conduire sous l'emprise de ce médicament
- éviter d'associer ce médicament à la prise de l'alcool ou des dépresseurs du SNC (système nerveux central) : benzodiazépines, barbituriques, opioïdes, antihistaminiques, relaxants musculaires.
- éviter les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques
- éviter les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le pharmacien pourrait occuper une place importante en matière d'éducation thérapeutique en signalant non seulement les principaux effets indésirables mais aussi les différentes précautions d'emploi afin d'éviter les comportements à risques chez les patients. Lors de la dispensation de ce médicament, une analyse du dossier pharmaceutique serait nécessaire afin d'éviter les interactions médicamenteuses. Ce médicament qui nécessite certaines vigilances pourrait très bien avoir sa place dans les officines françaises, où il sera encadré par des modalités de délivrances et des conseils pharmaceutiques afin de garantir la santé des patients.

CONCLUSION

La famille des cannabinoïdes comprend un arsenal de molécules complexes, travaillant souvent en synergie. Bien qu'un bon nombre d'entre eux restent inconnus, les travaux scientifiques ne cessent de percer les mystères de ce groupe de molécules. La localisation et le rôle des récepteurs CB1 et CB2 sont aujourd'hui bien élucidés. Ces avancées vont de pair avec les mécanismes pharmacologiques qui résultent de leurs interactions avec les phytocannabinoïdes.

Le cannabis avait jadis révélé des propriétés thérapeutiques intéressantes dans de nombreux états pathologiques. Récemment, un essai clinique a mis en évidence l'intérêt thérapeutique du cannabidiol, dans la prise en charge de l'épilepsie. De plus, l'utilisation isolée de cette molécule permet de limiter les effets psychoactifs qui sont attribués au Δ^9 -tétrahydrocannabinol. En outre, les effets indésirables demeurent négligeables devant les bénéfices rencontrés chez les patients.

La mise sur le marché de l'Epidiolex® aux Etats-Unis laisse à penser qu'en France, nous avons un retard considérable au sujet du cannabis thérapeutique. Même si le décret de juin 2013 a rendu possible la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de cannabinoïdes, la commercialisation du Sativex® en France n'est toujours pas établie en raison d'un désaccord sur son prix de vente. Aujourd'hui nous prescrivons en toute légalité des produits comme la codéine extraite du pavot somnifère qui rend dépendant. Les applications thérapeutiques de *Cannabis Sativa* ont encore du mal à rentrer dans les mœurs et rendant ainsi paradoxal notre système. Néanmoins, l'avis favorable du CSST de l'ANSM laisse à penser que nous assistons à un changement positif.

Il est essentiel de distinguer l'usage thérapeutique du cannabis de son usage récréatif. Bien que la consommation du cannabis soit de nos jours banalisée par un large public de plus en plus jeune, le pharmacien d'officine peut avoir une double responsabilité. Il peut non seulement sensibiliser les usagers sur les dangers d'un usage récréatif, mais également éduquer les patients dans le cadre d'une utilisation thérapeutique.

Pour finir, si le cannabidiol s'est montré efficace dans plusieurs formes d'épilepsie, peut-on parler de la naissance d'une nouvelle génération d'antiépileptiques inaugurée par le cannabidiol ?

ANNEXE

Médicament	Indication	Pour	Grossesse	Effets indésirables
Acide valproïque Dépakine Dépakine chrono	Tous les types d'épilepsie	Nourrissons, enfants et adultes	Ne pas interrompre et assurer le dépistage des anomalies possibles	Toxicité hépatique Prise de poids et oedèmes Tremblements , troubles des règles, perte des cheveux, troubles digestif, confusions
Diazépam Valium Diazépam	Crise d'épilepsie ou état de mal épileptique pour une durée courte de traitement	Nourrisson (formes injectables), enfants et adultes	A éviter sauf nécessité absolue au 1^{er} trimestre, à éviter durant le 3^{ème} trimestre de grossesse	Somnolence, difficulté à se concentrer, irritabilité A forte dose risque de dépendance
Clonazépam Rivotril				
Phénobarbital Gardéнал Aparoxal Alepsal (+ caféine)	Crise tonico-cloniques, généralisées et crises partielles d'épilepsie	Enfant et adultes	Risque malformatif très faible Risque de syndrome hémorragique	Sédation chez l'adulte et hyperactivité chez l'enfant
Phénytoïne Di-hydan Dilantin	Crise tonico-cloniques, généralisées et crises partielles d'épilepsie	Enfants et adultes	Risques de syndrome hémorragique	Gonflement des gencives , perte d'appétit, nausée, vomissements, douleur gastriques, somnolence, vertige, confusion mentale
Phosphénytoïne sodique Prodilantin	Crise tonico-cloniques, généralisées et crises partielles d'épilepsie	Enfants et adultes	Risque de syndrome hémorragique	Somnolence, vertige, troubles visuels, confusion mentale, bouche sèche, nausée, vomissement, diarrhée ou constipation, prise de poids
Oxcarbamazépine Trialeptal	Crises épileptiques partielles	Enfants de plus de 6 ans et Adultes	Le risque hémorragique est très important , éviter pendant la grossesse	Maux de têtes, nausée, vomissements, vertige, confusion mentale
Ethosuximide Zarontin	Petit mal épileptique	Enfant de plus de 6 ans et adultes	A éviter	Maux de têtes, somnolence, vertige, nausée, diarrhée, vomissement, hoquet, douleurs abdominales, réactions cutanées, allergies
Topiramate Epitomax	Tous les types d'épilepsie	Enfants de plus de 2 ans et adultes	Le traitement ne doit pas être interrompu mais le risque de malformation est important	Trouble de la conscience , fourmillement, maux de têtes, fatigue, somnolences, vertiges, perte d'appétit, trouble affectifs, trouble du langage, agressivité , dépression
Tiagabine Gabatril	Epilepsie généralisées	Enfants de plus de 12 ans et adultes	A éviter	Vertiges, fatigue, somnolence, maux de têtes, nervosité, humeur dépressive , troubles visuels, difficulté à se concentrer
Gabapentine Neurontin	Epilepsie partielle	Enfants de plus de 3 ans et adultes	A éviter sauf nécessité absolue	Somnolence, vertiges, troubles de l'équilibre , fatigues, maux de tête, tremblements, nervosité, difficulté à se concentrer, diarrhée, troubles visuels
Lamotrigine Lamictal	Tous les types d'épilepsie	Enfants de plus de 3 ans et adultes	A éviter sauf nécessité absolue	Eruptions cutanées, prise de poids, troubles visuels , vertiges
Vigabatrine Sabril	Epilepsie partielles résistantes	Nourrissons Enfants et adultes	Pas de données, à éviter	Réduction du champs visuel , somnolence, fatigue, vertiges, maux de têtes, instabilité, prise de poids
Lévétiracetam Keppra	Epilepsie partielles en traitement additionnel	Enfants de plus de 16 ans et adultes	Pas de données, à éviter	Somnolences, fatigue, vertige

Tableau 4 - Différents antiépileptiques et leurs effets indésirables

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. William et J. Emboden, *L'utilisation rituelle du cannabis*, L'esprit frappeur. 2000.
- [2] Bruneton.J, *Plantes toxiques végétaux dangereux pour l'homme et les animaux*, Tec & Doc. .
- [3] « eFlore – Tela Botanica ». .
- [4] D. Frohne, H. J. Pfänder, et R. Anton, *Plantes à risque*, TEC & DOC. Paris.
- [5] Rosenthal.E, « Pieds mâles et femelles de cannabis sativa », 1985.
- [6] M. Paczesny, « Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation », p. 111.
- [7] J. pierre Galland, *J'attends une récolte*, Du lézard. .
- [8] D. Richard et J.-L. Senon, « Le cannabis dans l'histoire », *Que Sais-Je*, vol. 5e éd., p. 28-44, oct. 2010.
- [9] « 1. Le Club des Haschichins - L'acool et la drogue dans la littérature... » [En ligne]. Disponible sur: <http://lemangeurdopium.canalblog.com/archives/2008/04/11/8772096.html>. [Consulté le: 27-nov-2018].
- [10] Anonymous, « Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) - EUROPA », *Union Européenne*, 16-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/emcdda_fr. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [11] « Les différentes formes du cannabis ». [En ligne]. Disponible sur: <http://tpelecannabis1.e-monsite.com/pages/a-propos.html>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [12] « Cannabis Indica (USP) - Cannabis Indien. | Henriette's Herbal Homepage ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.henriettes-herb.com/eclectic/kings/cannabis.html>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [13] D. Richard et J.-L. Senon, « De la plante à la drogue », in *Que sais-je ?*, vol. 5e éd., Presses Universitaires de France, 2010, p. 5-27.
- [14] S. Agurell *et al.*, « Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. », *Pharmacol. Rev.*, vol. 38, n° 1, p. 21-43, mars 1986.
- [15] P. Kaldy, « La consommation de cannabis altère le cerveau des adolescents - Sciencesetavenir.fr », *Science direct*, 23-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/la-consommation-de-cannabis-altere-le-cerveau-des-adolescents_125191. [Consulté le: 02-sept-2018].
- [16] « Characterization of the absorption phase of marijuana smoking - Huestis - 1992 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1992.100>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [17] « Binding of (+)- and (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ^1 -tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man - Widman - 1974 - Journal of Pharmacy and Pharmacology - Wiley Online Library ». [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.2042-7158.1974.tb09207.x>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [18] J.-P. Goullé, E. Saussereau, et C. Lacroix, « Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 66, n° 4, p. 232-244, août 2008.
- [19] M. A. Huestis, J. E. Henningfield, et E. J. Cone, « Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana », *J. Anal. Toxicol.*, vol. 16, n° 5, p. 276-282, sept. 1992.
- [20] N. Donzé et M. Augsburg, « Le suivi de la consommation de cannabis : un défi pour le laboratoire », *Avril 2010*, vol. 12.
- [21] D. Richard et J.-L. Senon, « Activité pharmacologique du cannabis », vol. 5e éd., Paris cedex 14: Presses Universitaires de France, 2010, p. 45-101.
- [22] « Images, vecteurs, photos et vidéos libres de droits sur le thème Cannabidiol ». [En ligne]. Disponible sur: https://stock.adobe.com/fr/search?filters%5Bcontent_type%3Aphoto%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Aillustration%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Azip_vector%5D=1&filters%5Bcontent_type%3

- Video%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Atemplate%5D=1&filters%5Bcontent_type%3A3d%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Aimage%5D=1&k=cannabidiol&order=relevance&safe_search=1&search_page=1&acp=&aco=cannabidiol&get_facets=0&asset_id=38007283. [Consulté le: 09-janv-2019].
- [23] D. Bernard-Bruls, « Comprendre ce qu'est le cannabidiol (CBD) et le débat qui l'entoure », *Le Monde.fr*, 18-juin-2018.
- [24] « GPR55 : Le Troisième Récepteur Cannabinoïde ? - RQS Blog ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-gpr55-le-troisieme-recepteur-cannabinoide--n879>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [25] « Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT1A receptors - ScienceDirect ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395612002452>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [26] « Le Cannabidiol et ses Usages Thérapeutiques | Kalapa Clinic », *Kalapa Clinic | Plataforma especializada en tratamientos con cannabinoides*. .
- [27] Nuria, « Qu'est-ce que le cannabinoïde? », *Kalapa Clinic | Plataforma especializada en tratamientos con cannabinoides*, 20-juill-2017. .
- [28] Pubchem, « delta8-Tetrahydrocannabinol ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2977>. [Consulté le: 05-sept-2018].
- [29] « Qu'est-ce que le cannabigérol (CBG) ? - Cannabis.info ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cannabis.info/fr/blog/quest-ce-que-cannabigerol>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [30] « Tétrahydrocannabivarine », *Wikipédia*. 19-mars-2018.
- [31] « Science des cannabinoïdes : qu'est-ce que la THCV ? », *Sensi Seeds Blog*, 21-juill-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/science-des-cannabinoides-101-quest-ce-que-la-thcv/>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [32] « Le système endocannabinoïde », *NORML France*. .
- [33] W. A. Devane *et al.*, « Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor », *Science*, vol. 258, n° 5090, p. 1946-1949, déc. 1992.
- [34] L. Bricaire et T. Brue, « Le système endocannabinoïde : des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens », */data/revues/00034266/0068SUP1/12/*, févr. 2008.
- [35] M. Herkenham *et al.*, « Cannabinoid receptor localization in brain », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, n° 5, p. 1932-1936, mars 1990.
- [36] J.-C. Alvarez, E. Pape, S. Grassin-Delyle, et A. Knapp, « Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 27, n° 1, p. 23-32, mars 2015.
- [37] B. Gaborit et F. Andreelli, « Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques », vol. 20, p. 8, 2008.
- [38] « Effets des cannabinoïdes sur l'organisme - ». .
- [39] « Anandamide », *Wikipédia*. 07-nov-2018.
- [40] B. Sablonnière, *La Chimie des sentiments*. Odile Jacob, 2015.
- [41] « Les cannabinoïdes joueraient un rôle dans l'implantation embryonnaire - Sciencesetavenir.fr ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-cannabinoides-joueraient-un-role-dans-l-implantation-embryonnaire_24569. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [42] Pubchem, « Glycerol 2-arachidonate ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282280>. [Consulté le: 06-sept-2018].
- [43] « 2-Arachidonoylglycérol - un aperçu | Thèmes ScienceDirect ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/2-arachidonoylglycerol>. [Consulté le: 06-sept-2018].
- [44] « Science des cannabinoïdes de base : qu'est-ce que le 2-AG ? », *Sensi Seeds Blog*, 03-avr-2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/science-des-cannabinoides-de-basequest-ce-que-le-2-ag/>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [45] « Endocannabinoid signaling in the brain. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11976437>. [Consulté le: 10-sept-2018].
- [46] B. Cravatt *et al.*, « Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep », *Science*, vol. 268, n° 5216, p. 1506-1509, juin 1995.

- [47] B. F. Cravatt, D. K. Giang, S. P. Mayfield, D. L. Boger, R. A. Lerner, et N. B. Gilula, « Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides », *Nature*, vol. 384, n° 6604, p. 83-87, nov. 1996.
- [48] « Ces produits qui imitent le cannabis : les cannabinoïdes de synthèse », *MAAD DIGITAL*, 28-avr-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.maad-digital.fr/en-bref/ces-produits-qui-imitent-le-cannabis-les-cannabinoïdes-de-synthèse>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [49] « “Spice” and “K2” Herbal Highs: A Case Series and Systematic Review of the Clinical Effects and Biopsychosocial Implications of Synthetic Cannabinoid Use in Humans - Gunderson - 2012 - The American Journal on Addictions - Wiley Online Library ». [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [50] « Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-de-nouveaux-cannabinoïdes-de-synthèse-sur-la-liste-des-stupefiants-Point-d-Information2>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [51] « VIDAL - Dronabinol ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/19917/dronabinol/>. [Consulté le: 10-sept-2018].
- [52] « Les stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/reponse-penales-specifiques/stages-de-sensibilisation-aux-dangers-de-lusage-de-produits-stupefiants>. [Consulté le: 21-sept-2018].
- [53] « Trois questions sur l'amende promise aux consommateurs de cannabis », *Franceinfo*, 25-janv-2018. [En ligne]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/trois-questions-sur-l-amende-promise-aux-consommateurs-de-cannabis_2578926.html. [Consulté le: 19-sept-2018].
- [54] « Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [55] « Alcool, tabac et cannabis en 2014, durant les « années collège » - Tendances 106 - décembre 2015 - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/alcool-tabac-et-cannabis-en-2014-durant-les-annees-college-tendances-106-decembre-2015/>. [Consulté le: 20-sept-2018].
- [56] « Cannabis : usages actuels en population adulte - Tendances n° 119 - juin 2017 - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/cannabis-usages-actuels-en-population-adulte-tendances-n-119-juin-2017/>. [Consulté le: 20-sept-2018].
- [57] « Intoxication à la marijuana et activation cérébrale chez les fumeurs de marijuana - ScienceDirect ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320597001951>. [Consulté le: 22-sept-2018].
- [58] « Peut-on Vraiment Faire Une Overdose Au Cannabis ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/blog-peut-on-vraiment-faire-une-overdose-au-cannabis--n316>. [Consulté le: 22-sept-2018].
- [59] D. P. Tashkin, G. C. Baldwin, T. Sarafian, S. Dubinett, et M. D. Roth, « Respiratory and Immunologic Consequences of Marijuana Smoking », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 42, n° S1, p. 71S-81S, nov. 2002.
- [60] M. A. Mittleman, D. Rebecca, A. Lewis, et M. Maclure, *Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation* 103. 2001.
- [61] « Cannabis et mémoire - Stop-Cannabis.ch ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.stop-cannabis.ch/mal-etre-psychique/cannabis-et-memoire>. [Consulté le: 23-sept-2018].
- [62] « Schizophrénie », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>. [Consulté le: 23-sept-2018].
- [63] « Cannabis Abuse and the Course of Recent-Onset Schizophrenic Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network ». [En ligne]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/496554>. [Consulté le: 23-sept-2018].

- [64] « Code de la route. | Legifrance ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=5E7F97DE99E8724F2AAE2A641231D0C8.tpdjo14v_1?idSectionTA=LEGISCTA000024041725&cidTexte=LEGITEXT000006074228&dateTexte=20120424. [Consulté le: 23-sept-2018].
- [65] « PHYSIOLOGIE DU NEURONE - Introduction ». [En ligne]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/Intro.html. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [66] R. S. Fisher *et al.*, « Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) », *Epilepsia*, vol. 46, n° 4, p. 470-472, avr. 2005.
- [67] R. S. Fisher *et al.*, « ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy », *Epilepsia*, vol. 55, n° 4, p. 475-482, avr. 2014.
- [68] M. Baldy-Moulinier et A. Crespel, « Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques1Travail présenté au XXIIes Journées de l'Association de neuroanesthésie-réanimation de langue française, Dijon, 23-24 novembre 2000. », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 20, n° 2, p. 97-107, févr. 2001.
- [69] « A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns | Nature Genetics ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ng0198-25>. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [70] M. A. Dichter, « Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention », *Epilepsia*, vol. 38 Suppl 9, p. S2-6, 1997.
- [71] L. VERCUEIL, « Une traduction française de la nouvelle classification de la Ligue Internationale », *Ligue Française contre l'Epilepsie - LFCE*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lfce.fr/Une-traduction-francaise-de-la-nouvelle-classification-de-la-Ligue-Internationale_a150.html. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [72] « Les épilepsies ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/epilepsie.asp>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [73] « L'électroencéphalogramme (EEG) - Epilepsie France ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/les-examens-medicaux/lelectroencephalogramme-eeg.html>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [74] « Épilepsie », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [75] « Principaux repères sur l'épilepsie », *World Health Organization*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [76] « Épilepsies de l'enfant et de l'adulte », *Collège des Enseignants de Neurologie*, 16-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [77] H. Vespignani, J. Beaussart, X. Ducrocq, et L. Maillard, « Éducation thérapeutique et information », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 160, p. 328-337, juin 2004.
- [78] « *Anti-épileptiques : Les Points essentiels ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [79] M. W. Elmes *et al.*, « Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) », *J. Biol. Chem.*, vol. 290, n° 14, p. 8711-8721, avr. 2015.
- [80] N. A. Jones *et al.*, « Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures », *Seizure - Eur. J. Epilepsy*, vol. 21, n° 5, p. 344-352, juin 2012.
- [81] J. S. Gofshteyn *et al.*, « Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases », *J. Child Neurol.*, vol. 32, n° 1, p. 35-40, janv. 2017.
- [82] J. P. Szaflarski *et al.*, « Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results », *Epilepsia*, vol. 59, n° 8, p. 1540-1548, août 2018.

- [83] O. Devinsky *et al.*, « Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>, 24-mai-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611618>. [Consulté le: 16-sept-2018].
- [84] T. E. Gaston, E. M. Bebin, G. R. Cutter, Y. Liu, J. P. Szaflarski, et UAB CBD Program, « Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs », *Epilepsia*, vol. 58, n° 9, p. 1586-1592, 2017.
- [85] « American Epilepsy Society | Travailler pour un monde sans épilepsie ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/381188. [Consulté le: 16-sept-2018].
- [86] « GW Pharmaceuticals presents latest cannabidiol oral solution (CBD) data at the 13th European Congress of Epileptology », *GW Pharmaceuticals, plc*, 28-août-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-presents-latest-cannabidiol-oral-solution-cbd-data-13th-european>. [Consulté le: 21-sept-2018].
- [87] « Dose d'Epidiolex (cannabidiol), indications, interactions, effets indésirables, etc. » [En ligne]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug/epidiolex-cannabidiol-1000225#5>. [Consulté le: 21-sept-2018].

