



HAL
open science

Le cannabis thérapeutique: état des lieux et mise en place en France

Morgane Claire Valentine Launay

► **To cite this version:**

Morgane Claire Valentine Launay. Le cannabis thérapeutique: état des lieux et mise en place en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03204575

HAL Id: dumas-03204575

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204575v1>

Submitted on 21 Apr 2021

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

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

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°126

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par LAUNAY Morgane, Claire, Valentine

Née le 16/06/1994 à La Teste-de-Buch

Le 12 novembre 2020 à Bordeaux

**Le cannabis thérapeutique : état des lieux et mise en
place en France**

Sous la direction de Alain DECENDIT, Maître de Conférences des
Universités

Membres du jury :
Mr Arnaud COURTOIS
Mme Léa WAWRZYNIAK

Remerciements

Je souhaite remercier tout particulièrement mon directeur de thèse et président du jury, Mr Alain DECENDIT. Merci pour vos encouragements et pour votre implication tout au long de cette thèse.

Merci à Arnaud Courtois et Léa Wawrzyniak d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et pour le temps que vous y avez consacré.

Merci à Emeline pour la relecture et pour tes capacités inégalables à identifier les apostrophes inversées, les points de la mauvaise couleur et les majuscules impromptues.

Merci à la pharmacie du Delta, Mr et Mme Robert ainsi que l'ensemble de l'équipe pour m'avoir fait découvrir l'officine et donner envie de continuer dans cette voie.

Merci à Guilhem, Juliette, Thomas, Victoria, Sophie, Lucile, Christelle, Adrien, Lucas, Clara, Daphné, Claire, Juliette et Marin pour ces mois d'externat au CHU.

Merci à l'Hôpital Jean-Talon de Montréal, à Anne-Marie, Claudine, Marc-André, Lisiana, Jean-François, Simon, Rima, Nicole et Jean-Pierre pour m'avoir accueilli dans le service de pharmacie. Ces deux mois à vos côtés ont été enrichissants et m'ont donné un aperçu de l'évolution possible du métier de pharmacien en France.

Merci à Ma Pharmacie Bastide, à Mme Grosse et Mme Vidal pour avoir accepté d'être mes maîtres de stages pendant ces six mois.

Je tiens tout particulièrement à remercier les personnes suivantes :

A Marion, Léa, Delphine, Emma, Anaïs, Louisa, Jennifer, Emilie et Céline merci pour votre patience et votre soutien quotidien. Quelle équipe ! Grâce à vous, j'ai découvert la richesse du travail collectif dans toutes les circonstances, tout aurait été différent sans vous. Merci de m'avoir donné ma chance en tant que pharmacienne débutante et de m'avoir permis de me perfectionner pendant cette année supplémentaire à vos côtés.

A mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci d'avoir été compréhensif de me voir réviser pendant toutes ces vacances de Noël

A mes parents, merci de m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études. Quel courage d'avoir supporté ma mauvaise humeur des révisions, les « je n'y arriverai jamais » et les

angoisses du dimanche soir. Merci de m'avoir donné les moyens de me consacrer uniquement à mes études, d'avoir soutenu mon projet de partir au Canada. Merci pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées. Merci de m'avoir appris que l'important c'est de donner le meilleur de soi-même.

A mon frère Gaëtan, merci pour ton soutien et ta sagesse. Tu es celui qui me fait relativiser quand je prends les choses trop à cœur et qui me ramène à la réalité.

A ma sœur Domitille, merci pour ta présence nuit et jour. D'un côté ou de l'autre de l'Atlantique, tu as toujours été là. Tu es ce modèle qui me pousse à me dépasser toujours plus pour obtenir ce dont je rêve.

A Nina, parce que tu es celle qui m'écoute râler sans faillir, celle qui connaît toutes les facettes de ma personnalité. Merci pour cette amitié et ce soutien inconditionnel qui se poursuit depuis nos années lycées. A nos vacances à l'autre bout du monde qui nous ont fait grandir, à nos improbables aventures, aux moments de désespoirs et à tous ces paquets de schtroumpfs engloutis.

A Alice, Claire, Claire, Clément, Lise, Loïc, Lucie et Maxime. Parce que le hasard nous a fait nous rencontrer dans ce groupe de tutorat, l'affinité a fait le reste. A nos soirées fajitas, crêpes party sans lait et sans sucre, aux ferias et aux post-partiels. Nos différences nous rapprochent, aujourd'hui nous partons tous vers de nouveaux horizons et j'espère que notre amitié continuera quel que soit la distance.

A Camille, Quentin et Vicent, parce que malgré l'appartement sale et sans courant d'air sur le plateau en pleine canicule, notre vie montréalaise restera un moment inoubliable.

A Arthur, Camille, Julie, Maïlys, Maxime et Victoria merci d'avoir croisé ma route, je suis reconnaissante d'avoir passé tous ces bons moments avec vous.

A Nellie, parce qu'un binôme de TP a toujours une place à part. Merci d'avoir su calculer les coefficients de dilution, j'en suis toujours incapable. Grâce à toi, je sais que l'on peut rester bloquées dehors sous la neige pendant des heures tout en gardant un bon souvenir. Tout simplement, merci d'être présente et merci d'être toi.

A Emeline, Inés et Noémie, que dire à part que ces années avec vous m'ont fait grandir et m'affirmer à travers vos regards. Je retiendrai bien sûr les heures de révision par message, le stress des examens mais surtout les rires quotidiens, les imitations réalisées à la perfection et nos soirées. Nous avons toujours réussi à nous pousser les unes et les autres vers le haut, merci pour ça. Ces années à vos côtés ne sont que le début d'une longue amitié...

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Table des illustrations	10
Table des tableaux	11
Glossaire	12
Abréviations	13
Introduction	16
	17
Chapitre 1 : Le Cannabis sativa, caractéristiques et législations	17
1. Caractéristiques générales	18
A. Classification : Famille et genre	18
B. Description et Botanique	19
1) Appareil végétatif	19
2) Appareil reproducteur	20
3) Caractéristiques microscopiques	21
C. Pharmacognosie	22
1) Variation de la composition chimique	22
2) Les terpènes	23
a) α -pinène	23
b) β -myrcène	23
c) Humulène	23
d) β -caryophyllène	23
e) D-limonène	23
f) 1,8-cinéol	24
3) Les flavonoïdes	24
4) Les cannabinoïdes	24
a) Le delta-9-tétrahydrocannabinol	25
b) Le delta-8-tétrahydrocannabinol	25

c)	Le Cannabinol (CBN)	26
d)	Le Cannabidiol (CBD)	26
e)	Autres cannabinoïdes	27
2.	Utilisation et intérêt des différents appareils	28
A.	Législation sur le <i>Cannabis sativa</i>	28
1)	Dans le monde	28
2)	En France	30
B.	Etats des lieux des usages et consommations du cannabis en France	32
1)	Production et consommation légale des produits du cannabis	32
a)	Production légale du cannabis	32
b)	Consommation légale de produits du cannabis	33
i.	Tiges et fibres	33
ii.	Graines	34
iii.	Huiles végétales issues des graines	34
iv.	Préparations à base de Cannabidiol (CBD)	34
2)	Usage et consommation illégale des produits du cannabis	35
a)	Epidémiologie	35
b)	Effets recherchés et indésirables	36
i.	A court terme	36
ii.	A long terme	37
c)	Type de consommation	38
i.	L'herbe de cannabis	38
ii.	La résine de cannabis	38
iii.	Huile de résine	39
Chapitre 2 :	Usage thérapeutique du cannabis, de la communication cellulaire à l'effet clinique	41
1.	Histoire du cannabis thérapeutique	42
2.	Le système endocannabinoïde	44
A.	Les ligands	45
1)	Les ligands endogènes	45
a)	Anandamide	46

i.	Synthèse	46
ii.	Action	47
iii.	Recapture et dégradation	48
b)	Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)	48
i.	Synthèse	48
ii.	Action	49
iii.	Recapture et dégradation	49
2)	Les ligands exogènes	49
a)	Ligands naturels	49
i.	Le THC	49
a.	Pharmacocinétique du THC :	49
❖	Absorption	50
❖	Distribution	50
❖	Métabolisation	50
❖	Élimination	51
b.	Interactions médicamenteuses	51
ii.	Le cannabinoïde (CBN)	52
iii.	Le cannabidiol (CBD)	52
iv.	Médicaments d'origines naturelles	53
b)	Ligands synthétiques	53
B.	Les récepteurs cannabinoïdes	54
1)	Le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1)	54
a)	Caractéristiques	54
b)	Mécanisme d'action	55
2)	Le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2)	59
a)	Caractéristiques	59
b)	Mécanisme d'action	59
3)	Les nouveaux récepteurs cannabinoïdes	59
C.	Applications cliniques des caractéristiques du système endocannabinoïde	60
1)	Effet clinique du système endocannabinoïde	61
2)	Contre-indication et précautions d'emploi	62

3) Les douleurs	62
a) Rappels physiopathologiques	62
b) Intervention du système endocannabinoïde dans la douleur	64
4) Nausées et vomissements induits par chimiothérapie	66
a) Rappels physiopathologiques	66
b) Intervention du système endocannabinoïde dans les nausées et vomissements	68
5) Sclérose en plaques et spasticité	69
a) Rappels physiopathologiques	69
b) Intervention du système endocannabinoïde dans la spasticité	71
6) VIH et anorexie	71
a) Rappels physiopathologiques	71
b) Intervention du système endocannabinoïde dans la régulation de l'appétit	73
7) Les épilepsies	74
a) Rappels physiopathologiques	74
b) Intervention du système endocannabinoïde dans le processus épileptique	75
8) Autres pathologies	76
a) Maladie d'Alzheimer	76
b) Maladie de Parkinson	77
c) Troubles du spectre de l'autisme	77
d) Athérosclérose	78
e) Obésité	79
Chapitre 3 : Etat des lieux et évolution du cannabis médical dans le monde et en France	81
1. De nombreux modèles de législation	83
A. Le Canada	83
B. Israël	85
C. L'Europe	87
1) Les Pays-Bas	88
2) La Suisse	89
3) L'Allemagne	90
2. Vers un modèle Français	91
A. Etat des lieux	92

1)	Les nouvelles notions autour du cannabis	92
a)	Le cannabis médical	92
b)	Le cannabis récréatif	92
c)	Le cannabis bien être	93
2)	Quelle est la réalité du terrain ?	94
a)	Type de consommation	94
b)	Les chiffres	94
3)	Qu'en pensent les français ?	95
a)	La population générale	95
b)	Les médecins	96
c)	Les pharmaciens	96
4)	Les attentes des associations de patients	97
B.	Projet d'expérimentation	98
1)	Déroulé de l'expérimentation	98
2)	Le statut du cannabis	99
3)	Les enjeux de l'expérimentation	99
a)	L'efficacité	99
b)	La sécurité	100
C.	Impact sur la société	102
1)	Légalisation du cannabis	103
2)	Culture du cannabis et retombées économiques	105
a)	Production de cannabis	105
i.	La France, premier producteur d'opioïde médical	105
ii.	La Creuse, volontaire	105
iii.	Un marché économique prometteur	106
b)	Obtention de produits standardisés	106
3)	Réflexions autour de l'accès au traitement et du rôle du soignants	107
a)	Garantir l'accès au traitement	107
i.	Garantir une égalité d'accès territorial	107
ii.	Garantir une égalité d'accès financier	108
b)	Un nouveau rôle pour les professionnels de santé	109

i.	Formation des prescripteurs et choix thérapeutique	109
a.	Choisir la voie d'administration	109
b.	Initiation des traitements	110
ii.	Education du patient	110
a.	Effets indésirables et précautions d'emploi	110
b.	Respect des posologies et modalité d'administration	111
c.	Bon usage des dispositifs de vaporisation	112
d.	Prendre en compte les croyances du patient	113
	Conclusion	114
	Bibliographie	115
	Titre : Le cannabis thérapeutique : états des lieux et mise en place en France	140

Table des illustrations

Figure 1 : Taxonomie des cannabacées selon l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (22).....	18
Figure 2 : Planche botanique Cannabis sativa, Atlas des plantes médicinales, Köhler-Wikimédia	19
Figure 3 : (gauche) Fleurs d'un pied mâle de Cannabis sativa.....	21
Figure 4 : (droite) Fleurs d'un pied femelle de Cannabis sativa	21
Figure 5 : Photo macroscopique des trichomes présents à la surface du Cannabis sativa - Flickr (10)	22
Figure 6 : Photos à l'échelle microscopique de trichomes du Cannabis sativa - Wikimédia (14).....	22
Figure 7 : Figure chimique du Delta-9-tétrahydrocannabinol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis - UNODC (21)	25
Figure 8 : Formule chimique du Cannabinol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis – UNODC (21).....	26
Figure 9 : Formule chimique du Cannabidiol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis - UNODC (21).....	27
Figure 10 : Carte de répartition de la culture du chanvre en France selon le plan filière de l'interprofession du chanvre (60).....	33
Figure 11 : Herbe de cannabis roulé en cigarette ou « joint » -Flickr.....	38
Figure 12 : Résine de cannabis obtenue par frottement manuel, Tosh-Kutla, Vallée de la Parvati, Himachal Pradesh, Inde ©Pierre Arnaud / Flickr.....	39
Figure 13 : Résine de cannabis conditionnée pour être vendue - Flickr.....	39
Figure 14 : Publicité pour les cigarettes Grimault et Cie parue dans le journal Le Don Quichotte, page 4, 18 mai 1883.....	44
Figure 15 : Schéma récapitulatif des étapes de synthèse de l'Anandamide par Morgane LAUNAY d'après Renseignements destinés aux professionnels de la santé, Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes, Gouvernement du Canada (116).....	46
Figure 16 : Structure chimique de l'anandamide.....	47
Figure 17 : Comparaison des structures chimiques entre l'anandamide (noir) et le THC (vert).....	47
Figure 18 : Schéma récapitulatif des étapes de synthèse du 2-Arachidonoyl glycérol par Morgane LAUNAY d'après Renseignements destinés aux professionnels de la santé, Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes, Gouvernement du Canada (116).....	48
Figure 19 : Structure du 2-Arachidonoyl-glycérol.....	49
Figure 20 : Voie de l'adénylate cyclase	55
Figure 21 : Voie des canaux ioniques	56
Figure 22 : Voie des MAP kinases.....	57
Figure 23 : Schéma récapitulatif des voies d'action lors de l'activation du récepteur CB1	58
Figure 24 : Différentes législations du cannabis dans le monde, La Croix, 01-11-2018 (234)	82
Figure 25 : Carte de l'Europe et législation en vigueur sur le cannabis médical	87
Figure 26 : Schéma du Volcano Medic® présent dans la notice d'utilisation du dispositif (319)	112
Figure 27 : Schéma du Mighty® présent dans la notice d'utilisation du dispositif (320)	112

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Tableaux de classification des stupéfiants rédigé en 1961 dans la convention unique des stupéfiants (60).....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 2 : Chénotypes de cannabis selon leurs concentrations en THC et CBD. (59).....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 3 : Traitement des nausées et vomissements aigus et retardés selon le pouvoir émétisant des chimiothérapies.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 4 : Adaptation de posologie du Sativex® chez l'adulte.....</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 5 : Délai et durée d'action du cannabis selon les voies d'administration selon Santé Cannabis- Cannabis médical : Dosage et ajustement thérapeutique (315).....</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 6 : Effets indésirables pouvant survenir lors des traitements contenant du cannabis.....</i>	<i>111</i>

Glossaire

Dicotylédone : Plante angiosperme dont la graine contient deux cotylédons (feuilles primordiales) généralement égaux (1).

Herbacée : Toute plante vivace, annuelle ou bisannuelle qui n'a pas de tige ligneuse persistante au-dessus du sol (2).

Pollinisation anémophile : Pollinisation caractérisée par la dispersion des gamètes par le vent (3).

Stipule : Chacune des deux petites expansions foliacées latérales de la feuille, situées vers son point d'attache ou adhérentes à son pétiole (4).

Stigmate : Qualifie la partie terminale des carpelles, destinée à recevoir les grains de pollen (5).

Sépale : Pièces du calice d'une fleur qui entourent le bouton floral (6).

Périanthe : Ensemble du calice et de la corolle de la fleur (7).

Etamine : Organe sexuel mâle contenu dans la fleur (8).

Panicule : Inflorescence composée dont les rameaux secondaires diminuent de taille de la base au sommet (9).

Akène : Fruit sec indéhiscent contenant une seule graine qui n'adhère pas au péricarpe (10).

Cultivar : Variété d'espèce végétale n'existant pas à l'état naturel et résultant de manipulations génétiques (11).

Orexigène : Substance qui est capable d'augmenter l'appétit (12).

Dépénalisation : Renoncer à punir pénalement des actes considérés jusque-là comme des délits, jugés au tribunal correctionnel. Elle peut être partielle ou totale selon les états (13).

Décriminalisation : Transformer un comportement illicite considéré comme un crime en un comportement autorisé (14).

Eicosanoïdes : Médiateurs lipidiques caractérisés par une structure hydrocarbonée de vingt atomes de carbone, dérivé de l'acide arachidonique (15).

Décussation : Croisement des cordons moteurs latéraux de la moelle à la partie inférieure du bulbe rachidien (16).

Palatabilité : Qualité d'un aliment qui procure un sentiment agréable lors de sa consommation (17).

Abréviations

APG : Angiosperms Phylogeny Group

THC : Tétrahydrocannabinol

THCA : acide delta-9-tétrahydrocannabinol

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

SDN : Société Des Nations

OCS : Organe de Contrôle des Stupéfiants

ECOSOC : Conseil Economique et Social des Nations Unies

ONU : Organisation des Nations Unies

OICS : Organe International de contrôle des stupéfiants

CGPD : Commission Globale de Politique en matière de Drogue

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CSP : Code de la Santé Publique

CCPSC : Coopérative Centrale des Producteurs de Semence de Chanvre

AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

CJUE : Cour de Justice de l'Union Européenne

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

Récepteur CB1 : Récepteur cannabinoïde de type 1

Récepteur CB2 : Récepteur cannabinoïde de type 2

AC : Adénylate Cyclase

EMA : Agence Européenne du Médicament

GABA : Acide γ -aminobutyrique

DSI : suppression de l'inhibition induite par dépolarisation

DES : suppression de l'excitation induite par dépolarisation

DLT : Dépression à long terme.

AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique

PK-A : Protéine Kinase A

2-AG : 2-Arachidonoyl-Glycérol

MAP kinase : Mitogen-Activated Protein kinase

AEA : Arachidonoyl-éthanolamide

PEA : Palmitoylethanolamide

NAPE : N-acyl-phosphatidyléthanolamines

DAGL : Diacylglycerol Lipase

FAAT : Fatty Acide Amide Hydrolase ou hydrolase d'amide d'acide gras

MAGL : Monoacylglycerol Lipase

SARM : Staphylocoques dorés Résistants A la Méthicilline

11-OH-THC : 11-hydroxy- Δ -9-tétrahydrocannabinol

TRPV2 : Récepteur Transient Receptor Potential Vanilloïde de type 2

FAN : Facteur associé à l'Activation des N-sphingomyélinases

JNK : c-Jun-N terminal Kinase

PKB : Protéine kinase B

NF κ B : Nuclear factor-kappa B

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IASP : International Association for the Study of Pain

NPY : Neuropeptide Y

POMC : Neurone à pro-opiomélanocortine

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide

POMC : Neurones à Pro-Opiomélanocortine

α -MSH : Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

ENT : Transporteur Équilibrant de Type 1
TSA : Troubles du Spectre de l'Autisme
LRCDS : Loi Réglementant Certaines Drogues et autres Substances
RAMFM : Règlement sur l'Accès à la Marihuana à des Fins Médicales
RMFM : Règlement sur la Marihuana à des Fins Médicales
RACFM : Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales
BCM : Bureau du Cannabis Médical
OFSP : Office Fédéral de la Santé Publique
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
CRPV : Centres Régionaux de Pharmaco Vigilance
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance
UFCM : Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecine
ACT : Collectif Alternative Cannabis Thérapeutique
CAE : Conseil d'Analyse Economique
SMR : Service Médical Rendu
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
SDC : Structures spécialisées Douleur Chronique

Introduction

Le *Cannabis sativa* a été recensé dans de nombreuses civilisations tout au long des siècles pour une utilisation médicinale ou rituelle. Sa consommation et sa production se sont poursuivies durant de nombreuses années avant d'être interdites au cours du vingtième siècle. Depuis, l'avancée de la recherche a permis d'améliorer les connaissances et ces vingt dernières années, la place du cannabis a énormément évolué au niveau mondial. De manière hétérogène, il est désormais autorisé selon les pays dans un objectif thérapeutique et/ou récréatif. Certains pays interdisent toujours son autorisation comme la France dont la législation contre le cannabis est l'une des plus répressives d'Europe. Suite aux avancées des voisins européens, la France s'est saisie de la question récemment et s'apprête à expérimenter un projet de mise en situation.

Cette thèse a pour objectif de faire un état des lieux des connaissances scientifiques et médicales du cannabis et de comprendre l'évolution de sa place dans la société selon les époques et les pays. Elle abordera les caractéristiques générales du *Cannabis sativa* notamment ses caractéristiques botaniques et chimiques ainsi que la législation qui entoure cette plante, de sa culture à sa consommation. Dans un deuxième temps, elle présentera le système endocannabinoïde présent dans l'organisme et sur lequel les substances chimiques issues du cannabis vont agir. Ainsi, elle s'intéressera aux récepteurs et aux ligands qui définissent ce système ainsi que les interactions qui le compose. Puis, les différents effets pouvant relever d'un intérêt thérapeutique ainsi que les indications les plus répandues seront détaillées. Enfin, cette thèse va aborder certains modèles législatifs, leurs origines et plus précisément le projet à venir en France et son impact sur la société.



Chapitre 1 :

Le Cannabis sativa,

caractéristiques et

législations



Le *Cannabis sativa* est une plante, originaire d'Asie centrale, avec des caractéristiques botaniques et chimiques particulières qui permettent son identification. Elle présente une diversité chimique très importante avec plus de cinq cents substances identifiées dont l'activité de certaines va être développée dans ce chapitre. Elle fait l'objet d'une législation internationale particulière suite à son enregistrement dans le classement des substances stupéfiantes. Nous verrons l'évolution de cette législation ainsi que les différents modes de consommation de la plante qu'ils soient légaux ou illégaux.

1. Caractéristiques générales

A. Classification : Famille et genre

La taxonomie du *Cannabis sativa* suit une classification définie par le Angiosperms Phylogeny Group (APG). Il appartient à l'embranchement des spermatophytes qui regroupe les plantes à graines suivi du sous-embranchement des angiospermes où l'on trouve les plantes avec des ovules protégés dans des ovaires. On le répertorie ensuite dans la classe des Dicotylédones puis dans celle des Rosidées puis dans l'ordre des Rosales. Enfin, il appartient à la famille des Cannabacées (18–21). Cette famille est caractérisée par la présence d'appareils sécréteurs de résine, les trichomes, qui ont une localisation différente selon le genre. Dans le genre *Humulus* comme dans le houblon, *Humulus lupulus*, on les trouve au niveau des bractées du cône. Dans le genre *Cannabis*, ils sont situés sur toutes les parties aériennes de la plante, c'est à dire au niveau des tiges, des feuilles et des sommités fleuries.

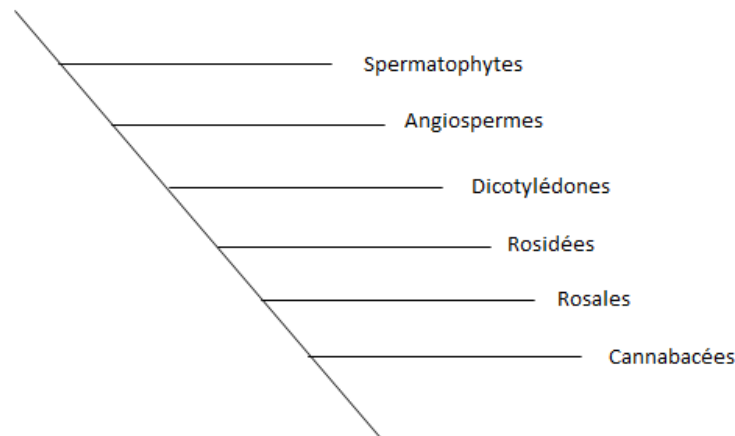


Figure 1 : Taxonomie des cannabacées selon l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (22)

Concernant la suite de la classification de cette plante, elle est complexe. Historiquement, la première taxonomie du cannabis établie par Linné en 1753, décrit une seule espèce, le *Cannabis sativa* qui correspond au cannabis cultivé présent en Europe (23). Cependant, suite à la diffusion de cannabis, venus d'Asie et de Russie, en Europe, une nouvelle classification est apparue avec trois espèces : le *Cannabis sativa*, le *Cannabis indica* et le *Cannabis ruderalis* (22). Aujourd'hui, il n'y a toujours pas de consensus sur ces deux hypothèses, mais nous considérerons pour cette

thèse, une seule espèce, le *Cannabis sativa* et trois sous-espèces, le *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, le *Cannabis sativa* subsp. *indica* et le *Cannabis sativa* subsp. *ruderalis* (24).

B. Description et Botanique

1) Appareil végétatif

C'est une plante annuelle pouvant atteindre 1 à 4 mètres de haut. Elle se caractérise par une tige raide et creuse à la surface cannelée. Les feuilles sont organisées de manière opposée puis alterne au niveau des extrémités. On trouve des pétioles d'une longueur de 2 à 7 cm de long, ainsi que des stipules. Les feuilles sont de type palmatiséqué avec 5 à 7 segments lancéolés. Les bords sont légèrement dentés et la surface inférieure de la feuille comporte des trichomes (19,21).



Figure 2 : Planche botanique *Cannabis sativa*, Atlas des plantes médicinales, Köhler-Wikimédia

A. Plante mâle
(inflorescence)

5. Fleur à pistil avec bractée
6. Fleur à pistil sans bractée

- | | |
|-----------------------------------|---|
| <i>B. Plante femelle (pistil)</i> | <i>7. Fleur à pistil mettant en évidence l'ovaire</i> |
| <i>1. Fleurs à étamines</i> | <i>8. Graine avec bractée</i> |
| <i>2. Etamines</i> | <i>9. Graine sans bractée</i> |
| <i>3. Etamines</i> | <i>10, 11, 12, 13. Graine</i> |
| <i>4. Grains de pollen</i> | |

Selon les sous-espèces, des variations ont été observées au niveau de la taille des plants ainsi que de la forme et de la couleur des feuilles (19). Le *Cannabis sativa subsp. sativa* est la plus grande des sous-espèces avec de longues tiges ainsi que des feuilles élancées. Le *Cannabis sativa subsp. indica* possède un plus grand nombre de ramifications et des feuilles élargies lui donnant un aspect de buisson. Le *Cannabis sativa subsp. ruderalis* est la plus petite des sous-espèces avec des feuilles de taille plus petite et possédant un nombre inférieur de segments.

Le croisement des sous-espèces de cannabis a permis de produire de nombreux cultivars avec des taux définis de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD). Ils sont référencés dans une classification officielle existante dans le milieu des consommateurs (25). Ainsi, chaque cultivar est présenté comme ayant une indication particulière en fonction de son ratio en THC et CBD.

2) Appareil reproducteur

C'est une plante dioïque c'est à dire qu'il existe des pieds mâles et femelles différenciés. Les pieds femelles sont plus robustes et moins grands que les pieds mâles. L'inflorescence est en panicule axillaire, c'est à dire en grappe, situé à l'aisselle des bractées foliacées et de couleur jaune-verdâtre (19,21).

Les pieds mâles sont caractérisés par la présence de fleurs en cinq sépales regroupés dans un périanthe avec cinq étamines pendantes. C'est au niveau des étamines que le pollen est produit puis il va être disséminé de manière anémophile.



Figure 3 : (gauche) Fleurs d'un pied mâle de Cannabis sativa



Figure 4 : (droite) Fleurs d'un pied femelle de Cannabis sativa

Les fleurs des pieds femelles se distinguent par la présence d'un pistil associé à deux stigmates filiformes qui dépassent du calice et de fleurs en épis courts. Les fleurs femelles sont riches en terpènes.

Le fruit caractéristique est appelé le chènevis. C'est un akène lisse avec graine brune ovoïde qui est riche en protéines et en acides aminés essentiels. Il contient un endosperme réduit associé à un embryon torsadé.

3) Caractéristiques microscopiques

Le cannabis est caractérisé au niveau microscopique par les trichomes. Ce sont des excroissances de cellules épidermiques végétales pouvant être assimilées à des poils. On trouve deux types de trichomes, les glandulaires et les non glandulaires. Au niveau de la face inférieure de la feuille, on trouve des trichomes glandulaires qui vont permettre la synthèse, le stockage et la sécrétion de la résine. On les retrouve principalement au niveau des fleurs femelles. Ces structures vont permettre à la plante de se défendre contre les herbivores ainsi que de diminuer les pertes en eau (21,26).

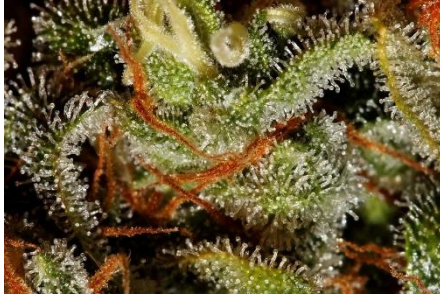


Figure 5 : Photo macroscopique des trichomes présents à la surface du Cannabis sativa - Flickr (10)



Figure 6 : Photos à l'échelle microscopique de trichomes du Cannabis sativa - Wikimedia (14)

On trouve aussi des trichomes non glandulaires de type cystolithique. Ceux-ci vont se trouver sur la face supérieure des feuilles et à la surface des sépales des fleurs mâles. Ils vont donner un toucher rugueux à la feuille. Cette association de structure va permettre de caractériser le cannabis en coupe transversale lors de l'identification de la plante.

C. Pharmacognosie

Le cannabis est une plante contenant de nombreux composants chimiques. On retrouve des molécules présentes dans la plupart des végétaux comme les terpènes, les flavonoïdes ou encore des polyphénols, des alcaloïdes et des carbohydrates. Les composés chimiques volatils vont donner une caractéristique aromatique avec une odeur très reconnaissable. Les éléments présents en plus grande quantité sont les cannabinoïdes, les terpènes et les flavonoïdes que nous détaillerons par la suite (26). De plus, cette plante a une signature chimique caractérisée par la présence de cannabinoïdes.

Ce chapitre va décrire les différents composés et leurs propriétés qui ont été validées lors d'études pré-cliniques ou cliniques. Cependant les propriétés décrites n'impliquent pas un effet systématique lors de la consommation de cannabis du fait de la variation des quantités de composés présents dans la plante.

1) Variation de la composition chimique

La composition chimique de la plante varie selon de nombreux facteurs comme l'origine géographique ou le climat. Un terrain avec un sol léger, drainé et avec un pH neutre va favoriser la croissance de la plante. La chaleur et un fort taux d'ensoleillement vont favoriser la concentration en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) par rapport à celle du cannabidiol (CBD) (27). La culture du cannabis en intérieur, dans des conditions optimales, a mis en évidence un taux de THC largement supérieur à celui obtenu en extérieur (21).

2) Les terpènes

Les terpènes sont responsables de l'odeur caractéristique du cannabis ainsi que de son goût (28–31). On les trouve principalement dans la résine et dans l'huile essentielle que l'on peut extraire. Parmi ces composés, on trouve 90 % de monoterpènes ainsi que des sesquiterpènes comme le α -pinène, le β -myrcène, le D-limonène et le β -caryophyllène. Ces molécules interagissent via le système endocannabinoïde et vont participer aux effets anxiolytiques, antibactériens, anti-inflammatoires ou encore sédatifs. Ces molécules ont un impact sur le spectre d'action de la plante ainsi que sur l'action des autres molécules cannabinoïdes. De nombreuses études *in vitro* ont été récemment réalisées mais il n'y a encore pas assez d'étude *in vivo*. Suivant la variété de la plante, la teneur en terpènes est très variable.

a) α -pinène

Ce monoterpène possède de nombreuses actions. Il a une action répulsive contre les insectes. De plus, il va agir comme anti-inflammatoire, bronchodilatateur et va aussi avoir une action antibactérienne avec un large spectre (32,33).

b) β -myrcène

Ce monoterpène a une action anti-inflammatoire et une action sédatrice qui ont été prouvées (34,35). De plus, des études sur les souris ont montré que cette molécule a une action antalgique et myorelaxante. Ces dernières propriétés n'ont pas encore été prouvées chez l'homme (32,33).

c) Humulène

C'est un isomère du caryophyllène aussi appelé α -caryophyllène. Il a une action anti-inflammatoire semblable à celle de la dexaméthasone (36), une action antibactérienne puissante ainsi qu'un effet pro-apoptotique sur certaines cellules cancéreuses (37).

d) β -caryophyllène

Le β -caryophyllène est un sesquiterpène qui a une action anti-inflammatoire, antalgique et protecteur gastrique (28). Un essai clinique a montré son efficacité sur l'anxiété et la dépression (38). C'est un terpène particulier étant donné qu'il agit directement sur le récepteur cannabinoïde de type 2 (RCB2). Une fois la plante coupée et séchée, cette molécule s'oxyde en β -caryophyllène-époxyde. C'est ce composé qui est détecté par les chiens renifleurs des brigades des stupéfiants.

e) D-limonène

Le D-limonène a une action anxiolytique importante et des essais cliniques ont montré leur efficacité dans la dépression (29). De plus, elles vont avoir une action sur les dermatophytoses et les reflux gastro-œsophagiens. Un essai clinique a montré que l'utilisation du limonène à haute concentration augmente l'apoptose des

cellules cancéreuses du sein (39).

f) 1,8-cinéol

Ce terpène est majoritairement présent dans l'eucalyptus. Il est connu pour son action anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale. D'après une étude sur le romarin, ce terpène améliore les performances cognitives (32,40).

L'huile essentielle de cannabis a une action répulsive contre les insectes ainsi que bactériostatique grâce au D-limonène et à l' α -pinène. Lorsque la plante est coupée, elle contient 1 % d'huile essentielle. Les monoterpènes vont s'évaporer rapidement et on trouvera alors principalement des sesquiterpènes (33).

3) Les flavonoïdes

Le cannabis contient aussi des flavonoïdes (41–44). On va trouver des flavonols comme le kaempférol et la myricétine et des flavones comme l'apigéninol ou la lutéoline. Ces flavones ont une action anti-angiogénique en inhibant la migration des cellules. Ils agissent directement sur les récepteurs de certains facteurs de croissance. Ces molécules sont présentes dans de nombreuses plantes comme le raisin.

On trouve aussi des molécules spécifiques au cannabis. En 1985, Barrett isole les deux premières molécules de cette famille. Il s'agit des flavonoïdes prénylés appelés cannaflavine A et cannaflavine B. Ils sont obtenus par prénylation puis méthylation des flavones (41). Ces molécules ont une action anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse de la prostaglandine E2 des cellules synoviales. En effet, en 1985, Barrett montre que son action anti-inflammatoire est trente fois supérieure à celle de l'aspirine (41). En 2019, une étude canadienne a identifié les étapes de la synthèse de ces molécules dans le but de développer une production biotechnologique de ces molécules. En effet, les cannaflavines A et B sont présentes en trop faible quantité dans la plante pour permettre une extraction conséquente.

4) Les cannabinoïdes

On compte une soixantaine de cannabinoïdes participant à l'activité pharmacologique de la plante. Ces métabolites terpénophénoliques sont des molécules composées de vingt-et-un atomes de carbone associés à des acides carboxyliques. Parmi ces molécules, on va retrouver les plus connues comme le THC et le CBD présents dans la plante fraîche. Ils y sont naturellement synthétisés sous forme d'acide non liposoluble dont l'activité est faible, l'acide delta-9-tétrahydrocannabinol (THCA). Pour obtenir du THC et du CBD sous sa forme active, il est nécessaire de les exposer à la chaleur, ils deviendront alors liposolubles. On trouve aussi le cannabinoïde (CBN) qui est obtenu par oxydation du

THC.

a) Le delta-9-tétrahydrocannabinol

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) est la substance la plus étudiée et la plus connue pour ses propriétés. Sa dénomination commune internationale est le dronabinol (21). Il est composé de 21 atomes de carbone, de trente atomes d'hydrogène et de deux atomes d'oxygène. Sa structure principale est composée de trois cycles : un cycle cyclohexène associé à un cycle pyrane auquel est associé un cycle phénol et une chaîne latérale de cinq carbones. Le THC a une structure superposable à celle des endocannabinoïdes endogènes.

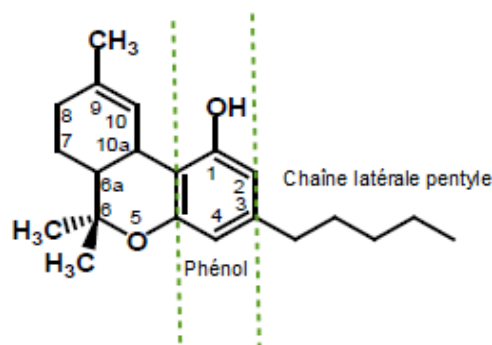


Figure 7 : Figure chimique du Delta-9-tétrahydrocannabinol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis - UNODC (21)

Dans la plante fraîche, c'est la forme acide du THC, l'acide delta-9-tétrahydrocannabinol (THCA) qui est principalement présent. Il ne possède pas de propriétés psychoactives mais uniquement un effet antibactérien et anti-inflammatoire (21). Pour transformer le THCA en THC, il faut réaliser une décarboxylation. Pour cela, une exposition à une température entre 125 et 150°C suffit à catalyser la réaction (21).

C'est une molécule lipophile ce qui la rend insoluble et permet ainsi un fort passage de la barrière hémato-encéphalique. Elle a une action variée selon la dose et le contexte d'administration. Il a une action euphorisante, antalgique et antiémétique. Une étude a montré que le THC a une activité anti-inflammatoire vingt fois supérieure à celle de l'aspirine et deux fois plus forte que l'hydrocortisone (29).

b) Le delta-8-tétrahydrocannabinol

C'est un isomère du THC qui possède les mêmes propriétés. Il est antiémétique, antalgique ou encore anxiolytique (21). En comparaison au THC il a un effet

orexigène largement supérieur mais une puissance d'action psychotrope nettement inférieure (45,46).

c) Le Cannabinol (CBN)

Cette molécule n'est pas présente dans la plante fraîche mais elle est le produit de l'oxydation du THC à la lumière (21). La structure moléculaire est très proche de celle du THC. La variation structurale se trouve au niveau du cyclohexène. Ce cycle va s'enrichir de deux insaturations supplémentaires et devenir un toluène (Cf Figure 8 : partie entourée en rouge). Il va former avec le pyrane un noyau benzopyrane.

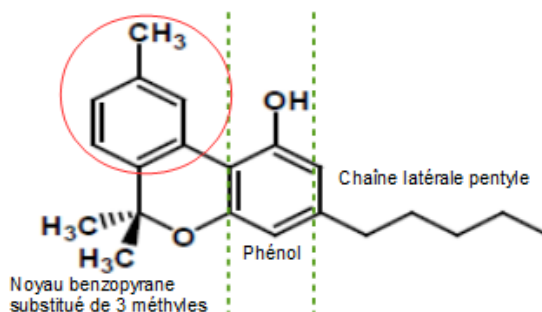


Figure 8 : Formule chimique du Cannabinol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis – UNODC (21)

Le cannabinoïde est une molécule psychoactive dont l'activité est largement inférieure à celle du THC (10%). Des études *in vivo* ont montré une action sédatrice et anti-convulsivante (29). De plus, des études sont en cours concernant une action antibiotique et anti-inflammatoire notamment sous forme de topique pour réduire le psoriasis (46).

d) Le Cannabidiol (CBD)

Le CBD a une structure proche de celle du THC. La modification principale se trouve au niveau du cycle pyrane. Ce cycle s'ouvre pour donner une fonction alcool ainsi qu'un éthylène.

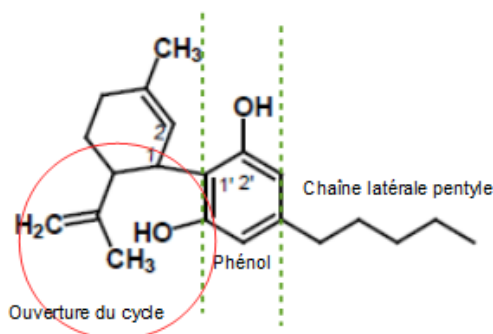


Figure 9 : Formule chimique du Cannabidiol à partir des Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis - UNODC (21)

Cette molécule a une action non psychoactive contrairement au THC (47). Cependant, en 2015, la commission des psychotropes et des stupéfiants de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM) a conclu que le cannabidiol avait une propriété psychoactive conséquente à ses actions et qu'il présentait un risque (48). C'est son action sur le sommeil, la vigilance ou encore l'anxiété ainsi que son effet antipsychotique qui explique cette classification. De plus, cette molécule va avoir une action antalgique, anti-inflammatoire, antispasmodique, anti-angiogénique et pro-apoptotique (29).

e) Autres cannabinoïdes

D'autres composés sont présents dans la plante comme le cannabichromène ou encore le cannabigérol qui est le précurseur de la synthèse de tous les autres cannabinoïdes (49). Ces composés ont montré une activité antibactérienne importante, notamment sur les Staphylocoques dorés Résistants A la Méthicilline (SARM) (50).

Toutes ces études ont montré les nombreuses propriétés des composants du cannabis. Cependant nombre d'entre elles sont des études *in-vitro* ou *in-vivo* qui n'ont pas fait l'objet de confirmation avec des études cliniques.

Les essais cliniques réalisés jusqu'à présent ont permis de mettre en avant un véritable intérêt médical sans pour autant obtenir un consensus scientifique. Jusqu'en 2019, il était difficile d'obtenir les autorisations nécessaires pour réaliser les études cliniques. Cependant, un texte adopté par le parlement européen en février 2019 a pour objectif de faciliter les recherches scientifiques (51).

2. Utilisation et intérêt des différents appareils

A. Législation sur le *Cannabis sativa*

La législation concernant le *Cannabis sativa* a beaucoup évolué selon les pays et les époques. Différents organismes de régulation ont été créés et ont tenté de mettre en place une régulation internationale. La législation autour du cannabis est le résultat d'un équilibre entre les intérêts économiques liés à la commercialisation et la sécurité sanitaire. Ces mesures sont liées à la mise en place d'une législation sur l'opium dont la production et la consommation étaient beaucoup plus importantes (52).

1) Dans le monde

Le commerce de cannabis a toujours été contrôlé par diverses méthodes. La plus ancienne est la mise en place de taxes par la plupart des pays producteurs. Ce produit était donc considéré comme un produit de luxe dans les pays importateurs. A l'époque des empires coloniaux, c'est un commerce organisé qui est mis en place. Les colonies produisent et les pays colonisateurs récoltent les bénéfices liés aux taxes lors de la vente (53).

En Europe, la fin des empires coloniaux va favoriser l'interdiction des drogues dont le cannabis. En effet, les colons n'ont plus d'intérêts économiques dans ce commerce, l'interdiction du commerce se fait aux dépens des pays nouvellement indépendants.

La première conférence internationale concernant l'opium a eu lieu en 1909 à Shanghai (54–58). Les principes évoqués lors de cette conférence vont être repris dans toutes les conventions qui vont lui succéder. En 1912, la convention de La Haye, ou encore appelée la convention de l'opium, met en place une limitation de la production d'opium et des drogues dérivés mais ne concerne pas le cannabis. C'est au moment de la première guerre mondiale que la prohibition a commencé. Elle est motivée par la peur de l'utilisation des drogues comme arme chimique.

En 1920, la création de la Société Des Nations (SDN) va permettre de mettre en place une régulation internationale. En 1925, le cannabis est ajouté à la liste des drogues lors de la convention de Genève. Cette convention avait pour objectif d'encadrer le commerce légal de ces produits et notamment l'usage pharmaceutique.

En 1931, l'Organe de Contrôle des Stupéfiants (OCS) va réguler la production en fonction de l'estimation des besoins de chaque pays. Les substances vont être classées en deux groupes : celles pouvant entraîner une addiction et celles pouvant être transformées en drogue. L'objectif est d'autoriser chaque pays à produire uniquement la quantité dont il a besoin pour sa consommation autorisée.

Pendant cette période, les États-Unis ont été un moteur de contrôle des stupéfiants. La fin de la prohibition en 1933 marque le début de la lutte contre le cannabis aux États Unis. Le cinéma

est mis à contribution pour mettre en avant les dangers de la consommation de cannabis et les méfaits de la marijuana sont associés aux populations noires et mexicaines durant la période de ségrégation raciale (59). Ainsi, en 1937, “The Marihuana Tax Act” est adopté interdisant sa production et son commerce.

En 1946, l'Organisation des Nations Unies (ONU) crée un Conseil Économique et Social des Nations Unies (ECOSOC) dans laquelle on trouve la commission des stupéfiants. Celle-ci a pour objectif de vérifier l'application des conventions préétablies.

Il faudra attendre la création de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 1948, pour donner une nouvelle impulsion à une convention internationale. Ainsi, en 1961, la convention unique des stupéfiants va rassembler toutes les conventions précédemment établies. Elle va classer les substances dans quatre tableaux selon le risque de dépendance et leurs effets. Cette classification va permettre de distinguer les règles de production et de commerce de ces substances.

Tableau 1 : Tableaux de classification des stupéfiants rédigé en 1961 dans la convention unique des stupéfiants (60).

Tableaux	Caractéristiques	Substances
Tableau 1	Substances fortement addictives avec un risque d’abus élevés	Oxycodone, morphine, fentanyl, méthadone, cocaïne, héroïne, cannabis
Tableau 2	Substances moins addictives et avec un risque d’abus moins importants que les substances du tableau 1	Pholcodine, codéine, dextropropoxyphène
Tableau 3	Préparations contenant des substances des tableaux 1 et 2 ayant un faible taux de stupéfiants. (Taux maximum défini en annexe de la convention)	Préparation à base de codéine, pholcodine
Tableau 4	Précurseurs des substances classées dans les tableaux 1,2,3 aux propriétés dangereuses et sans valeur thérapeutique	Cannabis, héroïne

Le cannabis se trouve à la fois dans le premier et le quatrième tableau correspondant à un risque grave pour la santé publique mais dont la valeur thérapeutique est faible. Cette classification permet de distinguer la dangerosité des drogues et de lutter contre leur consommation. A partir de cette date, la culture et le commerce du cannabis deviennent illégaux. En parallèle, l’Organe de Contrôle des Stupéfiants devient l’Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) en 1961.

En 1971, la convention de Vienne vient modifier celle de 1961. Elle ajoute la notion de

substances psychotropes et modifie les tableaux préétablis. Depuis, la classification entre les deux tableaux est remise en question par des comités d'experts indépendants. En effet, en 2019, la Commission Globale de Politique en matière de Drogue (CGPD) publie un rapport expliquant que la classification actuelle n'est pas basée sur la réalité des connaissances scientifiques. Ils considèrent qu'elle nécessite une réévaluation en fonction de la dangerosité de chaque substance (61). L'OMS a recommandé une réévaluation du statut du cannabis concernant sa présence dans le tableau 4. La mention "sans valeur thérapeutique" est largement critiquée par de nombreux scientifiques et est un frein aux recherches. Plus en détails, l'OMS recommande de différencier les dérivés du cannabis selon leur dangerosité. En 2017, l'OMS publie un avis à propos du cannabidiol et recommande de ne pas le classer comme substance dangereuse (62).

En 1988, une nouvelle convention de Vienne est établie. Elle a pour objectif de lutter contre le trafic illicite de stupéfiants et va permettre de mettre en place des mesures répressives contre le trafic de stupéfiants et de psychotropes. Une coordination judiciaire internationale a également été mise en place à partir de cette date pour faciliter l'identification des réseaux de trafic. C'est l'OICS qui est responsable de la bonne application de cette convention.

Ces dix dernières années, un assouplissement de la législation est apparu dans certains pays. Le statut du cannabis a évolué de manière hétérogène selon les pays entre dépénalisation, décriminalisation et autorisation à usage médical et/ou récréatif. Nous verrons les différents modèles dans la troisième partie de la thèse.

2) En France

La législation française est connue pour être une des législations les plus répressives en Europe. Le droit français a suivi l'avancement des grandes conventions internationales.

Jusqu'en 1953, le cannabis faisait partie de la Pharmacopée Française comme anti-douleur. Il était auparavant utilisé sous forme de teinture-mère. A partir de cette année-là, son usage thérapeutique est interdit. Cependant dès le 12 juillet 1916, une première loi est formulée concernant l'interdiction de "l'importation, le commerce, la détention et l'usage de substance vénéneuse [...] dont le haschich et ses préparations"(63). Cette loi classe les substances en trois groupes (A, B, C) de substances vénéneuses. Le haschich et ses préparations sont classés dans le groupe B avec l'opium et la morphine.

En 1928, la France applique la décision de la convention de Genève de 1925 et en mars 1930, la plante et ses dérivés sont intégrés dans la liste des stupéfiants.

En 1990, la classification internationale des stupéfiants est transposée au droit français (64). On y trouve quatre annexes rassemblant les tableaux rédigés dans les conventions. On y retrouve les annexes 1 et 2 correspondants respectivement aux tableaux 1 et 4 de la convention des stupéfiants de 1961. Dans l'annexe 3, on retrouve à la fois les tableaux de la convention des stupéfiants et celle des psychotropes. Enfin, l'annexe 4 référence les substances qui n'ont pas été définies au niveau des conventions internationales.

(54,65,66) Depuis le 31 décembre 1970, la consommation de cannabis est interdite selon le Code de la Santé Publique (CSP) dans l'article R. 5132-86. Le cannabis est inscrit sur la liste des stupéfiants dont la consommation est punie selon l'article L3421-14 du CSP. L'article 222-37 du code pénal va définir les peines dans le cas de transport, commerce et consommation des stupéfiants. Au niveau pénal, on distingue l'usage de stupéfiants, la provocation à l'usage et le trafic de stupéfiants. Différentes peines sont prévues selon la nature de l'infraction.

L'usage de stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende. Cette peine peut être aggravée ou minorée selon les circonstances. En effet, de nombreuses mesures alternatives sont possibles notamment en cas de première poursuite. Il peut s'agir d'un rappel à la loi ou de travail non rémunéré au profit de la collectivité. De plus, des stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants peuvent être imposés en complément de la peine (Article L. 3421-1 du CSP) (67). En 2015, une modification de code pénal permet d'éviter l'emprisonnement pour les simples usagers de cannabis, si le paiement de l'amende se fait immédiatement (décret n°2015-1272 du 13 octobre 2015).

Le trafic de stupéfiants rassemble différentes activités qui n'auront pas toutes la même peine. Ainsi, la fabrication et la production de substances illicites sont punies de 20 ans de réclusion criminelle et d'une amende de 7,5 millions d'euros. Selon les circonstances, cette peine peut être aggravée à 30 ans de prison. De même, la provocation à l'usage est punie de 5 ans de prison et 75 000 euros d'amende.

L'importation ou l'exportation, le transport, la détention, l'offre, la cession et l'acquisition sont punies de 10 ans de prison et de 7,5 millions d'euros. La peine est moins importante dans le cas de la cession ou de l'offre en vue d'une consommation personnelle. Ainsi, la peine est de 5 ans de prison et de 75 000 euros d'amende.

Depuis son adoption, les objectifs de la loi ont évolué. En 1970, c'est une démarche sécuritaire qui initie une loi, centrée sur la lutte contre les fléaux sociaux, contre les maladies et les dépendances. Ce n'est que dans les années 90, suite à l'épidémie de SIDA que les principes de prévention et de sécurité sanitaire apparaissent, ils seront intégrés à la loi en 2000 dans le nouveau CSP (52).

Plus récemment, dans le décret du 5 juin 2013 du CSP, l'article R. 5132-86 a été modifié permettant l'autorisation de fabrication de spécialités pharmaceutiques contenant du cannabis ou ses dérivés autorisés par une AMM. Ce décret a ouvert la possibilité de mettre en place le cannabis thérapeutique en France.

Concernant le cannabidiol, il a récemment fait l'objet d'une médiatisation dû à un vide juridique sur son statut. En effet, il n'est pas inscrit sur la liste des substances stupéfiantes et n'est donc pas soumis à la même législation que le THC. Ainsi, la commercialisation de produits contenant du CBD associé à du THC est strictement interdite tandis que rien n'interdit la commercialisation de produit contenant uniquement du CBD. Ainsi, une zone grise législative existe ce qui a permis la vente de différentes préparations à base de CBD sur le territoire français (68,69).

Depuis, le MILDECA a recadré les dérives en rappelant que toute utilisation de la fleur de cannabis est interdite en France (70).

B. Etats des lieux des usages et consommations du cannabis en France

1) Production et consommation légale des produits du cannabis

En France, la législation actuelle permet de cultiver le cannabis sous certaines conditions. Toutes les parties de la plante ont un intérêt, cependant c'est le dosage du taux de THC qui va déterminer la légalité de ces cultures.

a) Production légale du cannabis

La teneur en THC va être le principal critère de détermination (54). Ainsi, les plants ayant une haute teneur en THC ne sont pas commercialisables. Scientifiquement, trois types de cannabis sont à différencier selon les teneurs en cannabinoïdes (71).

Tableau 2 : Chémotypes de cannabis selon leurs concentrations en THC et CBD. (59)

	Chémotype Drogue	Chémotype Drogue intermédiaire	Chémotype Fibre
THC	> 1 %	> 0,25 %	< 0,25 %
CBD	0	> 0,5 %	> 0,5 %
Climat de l'origine géographique	Chaud (Mexique, Afrique du Sud)	Méditerranéen (Maroc, Liban)	Tempéré (Europe)

L'arrêté du 22 août 1990 autorise sous certaines conditions la culture de chanvre. Il référence 21 espèces autorisées dont le taux de THC ne doit pas dépasser 0,2 % de THC. Attention, il est important de différencier la présence de THC dans les fibres des plants et dans le produit fini. En effet, cette loi s'applique au dosage de THC présent dans les fibres de la plante et non dans les produits issus de sa transformation. En France, il est interdit de commercialiser un produit fini contenant du THC.

Cette législation a ensuite été harmonisée en 2004 par l'Union européenne et modifiée par l'arrêté du 24 février 2004 qui ajoute une méthode communautaire unique de détermination du taux de delta-9-tétrahydrocannabinol (12). Il est à noter que contrairement aux autres pays européens, seules les fibres et les graines peuvent être commercialisées, les autres parties de la plante, dont les fleurs, doivent être détruites. Pour être autorisé à cultiver ce chanvre, les agriculteurs doivent

réaliser une déclaration sur l'honneur du positionnement géographique de la culture auprès de la Coopérative Centrale des Producteurs de Semence de Chanvre (CCPSC). Les agronomes ont sélectionné des pieds monoïques qui ont un rendement de production plus important. En 2017, 16 400 hectares étaient consacrés à la culture du chanvre en France (60).



Figure 10 : Carte de répartition de la culture du chanvre en France selon le plan filière de l'interprofession du chanvre (60)

Concernant les produits issus de ces cultures, seules les graines et les fibres sont autorisées à être commercialisées. On trouve aussi dans le commerce de nombreux produits dérivés comme des aliments (farines, poudres de protéines, boissons) ainsi que des cosmétiques qui doivent présenter un taux de THC dans la norme.

b) Consommation légale de produits du cannabis

i. *Tiges et fibres*

Depuis l'an 105, en Chine, la fibre de chanvre est majoritairement utilisée dans la fabrication de papier. Le chanvre a connu son âge d'or avec la navigation maritime pour la fabrication de cordes. Au 17ème siècle, le Royaume de France a besoin de renouveler et d'augmenter les capacités de sa flotte maritime (72). Les besoins en chanvre sont tels que Louis XIV fait construire la corderie royale à Rochefort. Pendant près de trois siècles, cette infrastructure va produire de la corde, des voiles et des cordages. Ainsi, la production de chanvre est une activité très importante en France jusque dans les années 1800. La révolution industrielle et l'apparition de la vapeur et de l'acier va faire rapidement disparaître cette industrie.

Aujourd'hui, la fibre de chanvre est toujours utilisée pour la fabrication des papiers spéciaux mais elle est aussi utilisée dans le secteur industriel (73). Elle permet la fabrication de fibres textiles pour le bâtiment et pour l'industrie automobile. On trouve deux types de produit, la filasse et la chènevotte. Le filasse est utilisé pour la fabrication de corde et de laine de chanvre afin d'isoler les bâtiments. La chènevotte est un ensemble de débris de tige dépourvu de fibres associé à de la chaux. Elle est appliquée comme béton de chanvre pour son effet isolant. Elle est utilisée comme

litière pour animaux ou encore comme paillage pour les jardins.

ii. Graines

Le fruit du chanvre aussi appelé le chènevis est une excellente source nutritive (73). Il est riche en fibre, en vitamine E et en acides aminés essentiels. Il est aussi composé de 25% de protéines et de 30% d'huile avec un ratio en acide gras de type oméga 3 et oméga 6 optimal pour les besoins nutritionnels humains. La vente de chènevis est autorisée pour l'oisellerie et l'utilisation comme appât pour les poissons. Sa consommation a récemment augmenté avec l'essor des régimes végétariens et végétaliens en remplacement des protéines animales. On la retrouve entière ou transformée sous forme de pâte ou de préparation de protéines.

iii. Huiles végétales issues des graines

L'huile de chanvre est obtenue par pression à froid de chènevis (74). Elle contient donc le même intérêt nutritionnel que le chènevis. L'huile ne doit pas contenir de THC mais sa présence peut être dû à la contamination de l'huile par d'autres parties de la plante.

Elle est utilisée en cosmétique notamment pour atténuer les rosacées, l'eczéma grâce à ses propriétés anti-rougeurs et dans le maintien de l'élasticité. Elle est aussi autorisée dans l'alimentation humaine. Depuis quelques mois, des compléments alimentaires à base d'huile de chanvre sont disponibles en pharmacie (Valdispert Cannabis sativa®). A partir des bourgeons, on peut obtenir une huile essentielle contenant des monoterpènes et des sesquiterpènes lui conférant une activité répulsive contre les insectes (68).

Depuis quelques années, le marché du chanvre a émergé dans le domaine de l'alimentation sous des formes très variées. En France, seuls les produits issus des graines et de l'huile de chanvre sont autorisés pour un usage alimentaire. Des études ont aussi montré que son utilisation comme biocarburant est intéressante (67).

iv. Préparations à base de Cannabidiol (CBD)

La médiatisation de préparation contenant du CBD pendant l'année 2019 a mis en évidence que la légalité des commerces de produit contenant uniquement du CBD n'était pas réellement défini par la loi. Ces produits ne doivent contenir aucune trace de THC et ne sont pas des médicaments. Ainsi, on trouve plusieurs types de produits comme l'huile de CBD, des cristaux de CBD ou encore du liquide pour e-cigarette. (75,76) L'huile de CBD est constituée d'huile (d'olive, de coco ou de chanvre) enrichie en CBD à différentes concentrations, extraits de plants de chanvre dont la culture est autorisée en France. Elle est consommée en sublinguale ou avalée sur un support pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antalgique ou encore anxiolytique.

L'Union européenne qualifie les produits contenant du CBD ou de l'huile de CBD de « Novel food » (77). Cette classification regroupe l'ensemble des « aliments ou ingrédients dont la consommation était négligeable voire inexistante dans les pays de l'Union européenne avant le 15 mai 1997 ». (78) Ces produits sont interdits à la consommation tant qu'une autorisation n'a pas

été délivrée par l’Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESAs) pour garantir une sécurité de consommation (79). Cependant, certains pays autorisent leur consommation comme l’Allemagne et la Suisse (80). En juillet 2020, toutes les demandes concernant les produits contenant du cannabidiol d’origine naturel en attente de traitement ont été annulées. En effet, la commission européenne envisage de classer le CBD comme stupéfiant (81).

Encore aujourd’hui la légalité du CBD fait débat. L’affaire Kanavape en est l’illustration parfaite (82). En 2014, cette start-up a mis en vente des cigarettes électroniques à base de CBD provenant de République tchèque et a été poursuivie par l’Etat pour différentes infractions. En effet, cette huile de CBD était produite à partir de plants entiers de cannabis dont la fleur. Après une première condamnation par la justice française pour infraction à la législation du médicament, Kanavape fait appel et l’affaire est toujours de jugement. En effet, la cour d’appel a demandé son avis à la Cour de Justice de l’Union Européenne (CJUE). La décision de cette dernière est attendue pour septembre 2020. L’enjeu de ce jugement concerne l’autorisation de commercialisation de produits légaux importés au sein de l’espace européen (83). L’avocat général de la CJUE a rendu son avis en mai 2020 défendant la libre circulation des biens et la législation européenne moins stricte qu’en France. Cet avis donne un aperçu de la décision de la CJUE, attendue pour septembre 2020, qui suit généralement ses recommandations. Cette décision peut venir modifier les restrictions concernant ce type de produits en France.

Les prévisions en cours sur ces deux décisions montrent que le débat est toujours difficile et qu’il n’y a pas encore de consensus aujourd’hui.

2) Usage et consommation illégale des produits du cannabis

On retrouve le cannabis sous plusieurs noms selon les pays, l’origine géographique ou encore les parties de la plante qui sont concernées. Ainsi, on le retrouve, selon la région sous le nom de Kif au Maroc, de Hemp en Angleterre ou encore de Dagga en Afrique (84).

a) Epidémiologie

Au niveau européen, la France est le pays ayant le plus de consommateurs avec 41 % de la population ayant déjà consommé du cannabis (85). C’est d’ailleurs la drogue la plus consommée dans notre pays. La dernière étude réalisée par l’Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a montré une augmentation de la consommation ces dix dernières années (86). En effet, cette étude a permis d’étudier la consommation et le chiffre d’affaire concernant le cannabis sur l’année 2017. Ainsi, le nombre de personnes ayant déjà expérimenté le cannabis a augmenté, il y avait 12,4 millions de consommateurs en 2005, alors qu’ils sont 18 millions en 2017. Cette année-là, on compte 900 000 usagers quotidiens de cannabis.

Cette étude a aussi montré qu’au fur et à mesure des années, la concentration en THC des produits disponibles augmente. De plus, le cannabis est beaucoup plus facile d’accès notamment via les sites internet.

En termes de marché, cette étude a créé pour la première fois un outil d'estimation du chiffre d'affaire du cannabis. Pour cela, les consommateurs ont été interrogés sur leurs dépenses en matière de cannabis au cours du dernier mois. Ainsi, en 2017, le chiffre d'affaire a été estimé à 1,2 milliard d'euros avec une dépense moyenne de 116 euros par consommateur. Ce chiffre est une estimation qui est certainement en deçà du chiffre réel. En effet, cette étude ne tient pas compte du marché de l'auto-culture plus répandu chez les consommateurs réguliers. De plus, certaines populations plus précaires, ayant une forte consommation n'ont pas pu être contactées dû au modèle de l'étude effectuée via les lignes de téléphones fixes. Cependant cette enquête est la première à proposer un modèle d'estimation reproductible qui permettra d'évaluer à long terme les données sur le marché et la consommation de cannabis (87).

Du fait de sa situation géographique en Europe, la France est au croisement de nombreux marchés et des trafics. Ainsi, en plus de la culture illégale locale, les approvisionnements d'herbes viennent surtout d'Europe du Nord (Belgique, Pays-Bas) tandis que la résine provient souvent du Maroc en ayant transité par l'Espagne (86).

b) Effets recherchés et indésirables

Les effets recherchés lors de la consommation de cannabis sont principalement les effets psychoactifs. Cependant de nombreux effets supplémentaires sont associés à la consommation de cannabis. Elle entraîne un état d'intoxication au cannabis décrit dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV). L'intoxication est caractérisée par des modifications neuropsychiques et comportementales associées à des modifications physiques suite à une consommation récente de cannabis. Ces perturbations ne doivent pas être expliquées par d'autres troubles physiques ou psychiatriques (88). L'ensemble des manifestations que nous allons décrire est lié à la présence de THC.

i. *A court terme*

Le cannabis amène un effet psychoactif caractérisé par une euphorie et une sensation de bien-être associée à un excès de confiance en soi et une amélioration de la sociabilité (88,89). Une amplification des sensations sensorielles est aussi observée associée à une distorsion de la perception du temps.

En parallèle de ces effets recherchés, d'autres effets apparaissent comme une dysarthrie, de la somnolence et de l'apathie. L'action du cannabis au niveau du cervelet peut provoquer une perte de la coordination et de l'équilibre. De plus, son action sur l'hippocampe entraîne la diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation.

Le cannabis aurait un effet anxiolytique et antidépresseur mais ces effets varient selon la dose. A faible dose, un effet calmant a été observé mais à forte dose, il peut amplifier les symptômes et déclencher des états psychotiques transitoires (90).

Aussi, des manifestations physiques apparaissent comme une tachycardie pouvant être associée à une vasoconstriction, une hypotension orthostatique, une sécheresse buccale et une hyperhémie oculaire. Le cannabis a aussi un effet orexigène avec une augmentation de l'appétit et l'apparition de fringales.

La consommation de CBD, quant à elle, peut entraîner de la somnolence, des diarrhées et une modification de l'appétit (91).

ii. A long terme

A long terme, la consommation de cannabis a aussi des effets variés et néfastes. Chez les consommateurs réguliers, le phénomène de tolérance apparaît dont la conséquence est l'augmentation des doses pour obtenir un effet similaire aux premières prises.

De plus, un phénomène de dépendance peut survenir. Le syndrome de dépendance est défini par l'OMS comme « l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. »(92). En 1998, un rapport auprès du ministère de la Santé a mis en évidence que le cannabis entraîne une dépendance physique et psychique plus faible que l'alcool et le tabac ainsi qu'une toxicité plus faible (93,94). Le cannabis crée une faible dépendance physique mais la dépendance psychique est bien présente. En effet, lors du sevrage, des symptômes physiques apparaissent comme une hypersudation accompagnée d'une irritabilité et d'un état anxieux liés à l'absence de consommation (95).

Une autre manifestation possible est le syndrome d'hyperémèse chronique qui peut apparaître suite à une consommation quotidienne de cannabis à long terme (96,97). Il correspond à des épisodes récurrents de nausées et vomissements associés à des douleurs et résistants aux traitements médicamenteux. Il évolue en trois étapes : prodromique avec des nausées puis émétique avec des vomissements importants et un risque de déshydratation. Enfin, vient la phase de récupération, d'une durée variable, avant l'arrivée d'un nouveau cycle.

A long terme, le lien entre consommation de cannabis et l'apparition de schizophrénie, de troubles dépressifs ou bipolaires est de plus en plus claire. Le niveau de consommation et l'âge à laquelle débute la consommation ainsi que la quantité consommée sont des facteurs de risques importants. Il est important de noter que la consommation régulière de cannabis chez l'adolescent et le jeune adulte provoque une diminution du quotient intellectuel et peut altérer les capacités d'apprentissage. De plus, l'apparition d'un syndrome amotivationnel est fréquemment retrouvée chez les consommateurs chroniques.

Le système pulmonaire peut aussi être atteint notamment lorsque le consommateur fume le cannabis. La fumée est composée de molécules comme le benzopyrène, les nitrosamines, les aldéhydes. Ces composés sont irritants et entraînent une diminution de l'immunité locale. Une exposition au long cours peut induire un effet mutagène et cancérigène pouvant induire une

métaplasie puis une dysplasie, ou état pré-cancéreux, à long terme. La consommation de cannabis à long terme augmente aussi le risque de cancer des testicules et a un effet de reprotoxicité en diminuant la quantité et qualité des spermatozoïdes.

Le système cardiovasculaire est aussi impacté par une consommation chronique de cannabis avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux.

c) Type de consommation

i. *L'herbe de cannabis*

Elle est obtenue par séchage puis broyage des parties riches en THC, c'est à dire les sommités fleuries femelles et mâles ainsi que les feuilles proches des sommités fleuries (21).



Figure 11 : Herbe de cannabis roulé en cigarette ou « joint » -FlickR

Cette transformation peut être simple ou accompagnée d'un tamisage pour sélectionner uniquement les parties riches en THC. Cette méthode permet d'obtenir du "Kif". L'herbe est généralement fumée mais aussi utilisée dans des préparations culinaires ou encore en inhalation. On la retrouve sous plusieurs noms comme le shit, le chichon ou encore la beuh (21).

ii. *La résine de cannabis*

C'est le résultat de la compression des trichomes présents sur les fleurs. Plusieurs méthodes de préparation existent suivant les régions géographiques : par séparation mécanique des trichomes du reste de la plante autour de la méditerranée, par écrasement entre les paumes de la main ou encore plongée dans de l'eau bouillante en Asie. La résine de cannabis, aussi surnommée le haschich, est souvent fumée ou ingérée (21).



Figure 12 : Résine de cannabis obtenue par frottement manuel, Tosh-Kutla, Vallée de la Parvati, Himachal Pradesh, Inde ©Pierre Arnaud / Flickr



Figure 13 : Résine de cannabis conditionnée pour être vendue - Flickr

iii. Huile de résine

Elle est aussi surnommée oil ou goudron.




Figure 14 : Huile de cannabis obtenu par extraction au butane puis purification sous vide - Flickr

Elle est obtenue à partir de l'extraction de la résine qui a macéré dans un solvant organique (alcool, éther de pétrole, butane) puis est filtrée (21). Le solvant est ensuite évaporé jusqu'à l'obtention d'une huile épaissie. L'huile est enfin ajoutée aux préparations culinaires ou ajoutée sur du tabac et fumée.


Le *Cannabis sativa* est une plante avec une complexité chimique aux propriétés variées pouvant être intéressantes pour une application médicale. Cependant, la législation particulière à laquelle elle a été soumise rend difficile la réalisation d'études pour évaluer ses propriétés

thérapeutiques. L'utilisation rituelle et récréative ont permis d'identifier et de référencer ses principales propriétés.

Pour comprendre les effets de cette plante, il est nécessaire d'étudier le mécanisme d'action. Cette application va être abordé dans le deuxième chapitre.



Chapitre 2 :
Usage thérapeutique
du cannabis, de la
communication
cellulaire à l'effet
clinique



L'utilisation du cannabis pour ses propriétés thérapeutiques remontent à plusieurs milliers d'années. On retrouve des traces de son usage à toutes les époques et dans toutes les régions du monde. L'accomplissement de la chimie et de la recherche scientifique a permis d'identifier ses principes actifs ainsi que son impact sur l'organisme. Aujourd'hui, l'ensemble des mécanismes d'action n'a pas encore été identifié mais de nombreuses indications ont été mises en évidence et l'utilisation thérapeutique du cannabis est déjà autorisée dans certains pays. En effet, on trouve des médicaments à base de cannabinoïdes et des préparations, extraits de plantes contenant un spectre chimique plus large.

1. Histoire du cannabis thérapeutique

Le cannabis a été utilisé dans de nombreuses civilisations pour différentes indications (98–100). On retrouve cette plante au fil des siècles pour son usage psychotrope ainsi que pour la fabrication de papiers.

C'est en Chine, que l'on retrouve les plus anciennes traces de cannabis. Il était cultivé et exploité pour la fabrication de textile et de papier depuis 4000 ans avant Jésus-Christ (JC). Parallèlement, on retrouve le cannabis dans le « Pen-ts'ao ». Ce traité de matière médicale dont la paternité a été attribuée à Shen-Nung montre un usage thérapeutique du cannabis depuis 2700 avant JC.

Appelé le « Ma », il était utilisé pour traiter les douleurs rhumatismales, la constipation, le paludisme et les affections gynécologiques. Plus tard, Hua T'o l'utilisa comme anesthésique pour les opérations chirurgicales. On l'administrerait infusé dans du vin. Aujourd'hui, il est toujours utilisé en médecine traditionnelle pour stimuler l'appétit.

En Inde, le cannabis fait partie des cinq plantes sacrées de l'Atharva-veda (1400 avant JC). Plusieurs types de préparations sont apparues permettant d'obtenir des effets plus ou moins importants. Le « Bhang » correspond aux feuilles séchées sans les sommités fleuries tandis que le « Ganja » se compose uniquement de fleurs des plants femelles séchées. Étant donné que la fleur a une teneur plus élevée en actif, le Ganja est beaucoup plus fort que le Bhang. L'usage du cannabis était à la fois médical et religieux. Il était utilisé comme antibiotique, anti-inflammatoire, analgésique, antispasmodique, expectorant, anxiolytique et hypnotique. Le cannabis était souvent associé à d'autres plantes suivant l'indication. Par exemple, pour traiter la diarrhée, le cannabis était mélangé avec du beurre clarifié, du poivre et des graines de pavot. Encore aujourd'hui, on retrouve le Bhang, dans le nord de l'Inde, il est consommé lors des cérémonies religieuses.

Grâce aux traités médicaux écrits au cours des siècles, on retrouve le cannabis thérapeutique dans de nombreuses civilisations des régions du Moyen-Orient et méditerranéenne. En Assyrie, le cannabis était utilisé en topique pour traiter les œdèmes, fumé pour soigner l'arthrose ou encore ingéré pour traiter les dépressions, les calculs rénaux et les affections gynécologiques.

En Égypte, on retrouve l'utilisation du cannabis par voie vaginale vraisemblablement pour soulager les douleurs de l'accouchement ou aussi comme topique anti-inflammatoire dans le papyrus d'Ebers datant du seizième siècle avant JC. En Israël, la découverte de la tombe d'une femme morte en couche a démontré l'utilisation de cannabis par voie inhalée dans le traitement des douleurs de l'accouchement vers le quatrième siècle avant JC.

Chez les Grecs et les Romains, Dioscoride a décrit les indications du cannabis dans le *Materia medica*, ainsi que Pline dans *Naturalis Historia* ou encore Galien dans *De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus liber*. Ils décrivent certains effets comme l'effet antalgique et la régulation de la digestion. Cependant, la consommation de chanvre était peu répandue (101). Ces écrits ont ensuite été repris et traduits par les scientifiques arabes. De nombreux textes ont été retrouvés citant des propriétés diurétiques, antiémétiques, anti-inflammatoire ou encore antalgique (102). Au dixième siècle, le cannabis est cité dans l'ouvrage *Al-Qanun fi at-Tibb* ou *Canon de la médecine* écrit par Avicenne (*Ibn Sina*) pour traiter l'épilepsie et les affections gynécologiques (82).

En Europe, l'utilisation médicinale du cannabis est tardive par rapport au reste du monde (103). On le trouve dans les écrits de l'abbesse Hildegard Von Bingen (*Physica*) datant de 1179, ainsi que ceux de Paracelse ou encore Hahnemann qui l'utilisait en homéopathie. Dès la renaissance, on retrouve la description de ces propriétés par Paracelse. C'est au 19ème siècle que le cannabis avec une teneur élevée en THC est arrivé en Europe suite aux campagnes de Napoléon en Égypte. (104) Dans les années 1800, c'est William Brooke O'Shaughnessy qui va s'intéresser au cannabis et permettre sa réintroduction en Angleterre pour ses propriétés médicinales. En effet, lors de ces études en Inde, il a longuement étudié cette plante et l'a consommé sous forme de « bhang lassi ».

En France, le psychiatre Jacques-Joseph Moreau de Tours a étudié les effets physiques et psychotropes du cannabis sur un groupe de volontaire appelé le club des Haschischins (105). Dans ce groupe, on trouve de nombreux poètes comme Théophile Gautier ou encore Charles Baudelaire. En 1866, le *Cannabis sativa* entre dans la Pharmacopée française sous forme de teinture-mère et d'extrait.

Au cours des années 1920, le haschich est vendu librement et le cannabis fait l'objet de publicité pour ses vertus médicinales (106). Ainsi, les cigarettes indiennes du Docteur Grimault sont conseillées contre les pathologies respiratoires et l'insomnie (107). Elles sont composées de feuilles de belladone, de cannabis et de nitrate de potassium (108).



Figure 14 : Publicité pour les cigarettes Grimault et Cie parue dans le journal *Le Don Quichotte*, page 4, 18 mai 1883

Au vingtième siècle, l'émergence de la chimie a permis d'extraire et d'isoler les différentes molécules présentes dans la plante. L'identification des composés chimiques du cannabis s'est faite avant la description du système d'action sur l'organisme.

Dès les années 40, des travaux sur les composés actifs de la plante ont été menés par Loewe. C'est en 1964 que le professeur Raphaël Mechoulam et son équipe isolent le THC sans pour autant connaître son mécanisme d'action. Malgré l'amélioration des techniques d'analyse avec l'apparition du radiomarquage, les recherches concernant le mécanisme d'action restent sans réponse. C'est à la fin des années 80 seulement, que les scientifiques appréhendent le mécanisme d'action des cannabinoïdes.

Le système endocannabinoïde a pu enfin être décrypté après la découverte du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) par Howlett en 1989 puis d'un ligand endogène, l'anandamide, en 1992 par Devane et al. (109). Un deuxième récepteur, le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2) a été décrit en 1993 par Munro et al. (110) puis un deuxième ligand endogène, le 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), a été identifié par Mechoulam en 1995 (111). Par la suite, Howlett a participé à la synthèse d'agoniste et d'antagoniste (2002) ce qui a permis d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement physiologique.

L'usage du cannabis est répandu dans le monde depuis plusieurs milliers d'années et des nombreux écrits rendent compte d'effets thérapeutiques dont il est responsable. Cependant, la complexité du système endocannabinoïde fait qu'il reste de nombreuses inconnues scientifiques. Nous allons pouvoir nous rendre compte de la complexité de ce système dans la suite de cette thèse.

2. Le système endocannabinoïde

Ce système est présent chez tous les vertébrés et les invertébrés, à l'exception des insectes, et a été conservé tout au long de l'évolution. Ce système porte le nom d'endocannabinoïde car les ligands exogènes (ceux présents dans le cannabis) ont été découverts bien avant les ligands

endogènes.

Le cannabis va agir sur l'organisme par le biais des molécules de type cannabinoïde. Celles-ci vont activer le système endocannabinoïde endogène. Chaque système est un ensemble de ligands et de récepteurs entraînant des cascades de signalisation associées à des systèmes de synthèse et de dégradation. Ainsi, ce système fonctionne en l'absence de cannabinoïdes exogènes et intervient dans la régulation de nombreux phénomènes physiologiques pour le maintien de l'homéostasie. Cependant, ce système peut être suractivé dans certaines pathologies comme l'obésité (97). C'est un système à part, quant à son fonctionnement, en comparaison à d'autres systèmes de régulation bien connus comme le système opioïde.

Nous allons nous intéresser aux ligands endogènes et exogènes qui participent à ce système et aux récepteurs avec lesquels ils interagissent.

A. Les ligands

1) Les ligands endogènes

Actuellement, plusieurs ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés comme l'anandamide ou arachidonoyl ethanolamide (AEA), le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG). Ces ligands endogènes sont les plus étudiés, nous allons donc développer ces deux molécules. Cependant il est à noter qu'il existe de nombreux ligands endogènes comme le N-docosatétrénoyl-éthanolamine, le N-di-homo- γ -linolénoyl-éthanolamine, le 2-arachidonoylglycéryl éther (Noladin éther), le virodhamine, le N-arachidonyldopamine ou encore le N-arachidonylglycine (112). Ces molécules ont toutes la capacité d'interagir avec les récepteurs cannabinoïdes. Le palmitoylethanolamide (PEA) est un ligand qui ne se fixe pas sur les récepteurs cannabinoïdes mais qui est considéré comme un analogue des endocannabinoïdes (113).

Ces ligands présentent des caractéristiques particulières en comparaison à d'autres neurotransmetteurs classiques (97). Ils sont synthétisés à partir de précurseurs phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique via l'action de plusieurs enzymes. Ils appartiennent donc à la classe des eicosanoïdes. Ils sont synthétisés au niveau des neurones post-synaptiques et vont avoir une action rétrograde au niveau de la fente pré-synaptique.

De plus, ils ont une structure lipidique ce qui fait qu'ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques mais sont produits à la demande directement par hydrolyse des lipides de la membrane. Leur production est régulée au niveau des neurones post-synaptiques. Elle est induite directement par une augmentation du calcium intracellulaire au niveau du neurone post synaptique. Une fois synthétisés, les endocannabinoïdes vont être libérés dans la fente synaptique et vont agir sur les récepteurs cibles au niveau des neurones pré-synaptiques. Ainsi, les endocannabinoïdes

agissent à contre-courant (action rétrograde) et vont permettre une régulation de la plasticité neuronale.

a) Anandamide

i. *Synthèse*

L'anandamide est synthétisé via deux réactions enzymatiques successives.

Dans un premier temps, le transfert d'un acide arachidonique de la phosphatidylcholine sur la phosphatidylethanolamine par la N-acyltransférase (NAT) va permettre de synthétiser le N-arachidonoylphosphatidylethanolamine (NAPE). L'activité de l'enzyme NAT est dépendante du calcium. Ainsi, lorsque la concentration de calcium intracellulaire augmente, la NAT va s'activer et déclencher la synthèse (114). Le NAPE va ensuite être transformé en anandamide par la phospholipase D puis il va traverser la membrane via un mécanisme inconnu. En 2012, une étude a émis l'hypothèse de la présence d'un transporteur au niveau de la membrane (115).

L'ensemble de la réaction de synthèse de l'anandamide est résumé dans le schéma suivant.

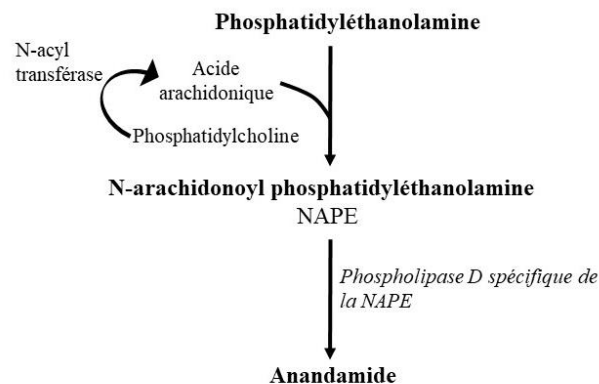


Figure 15 : Schéma récapitulatif des étapes de synthèse de l'Anandamide par Morgane LAUNAY d'après Renseignements destinés aux professionnels de la santé, Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes, Gouvernement du Canada (116)

Trois autres voies de synthèse enzymatique ont été décrites mais leur impact sur la production d'anandamide est faible. La structure de l'anandamide correspond à celle d'un acide arachidonique associé par à un éthanolamine par une liaison amide.

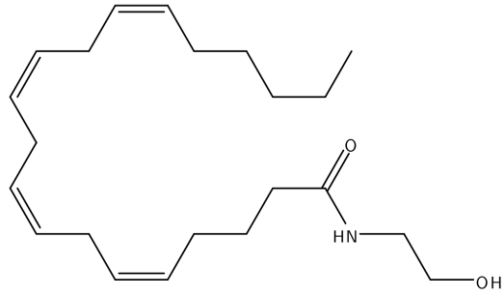


Figure 16 : Structure chimique de l'anandamide

ii. Action

Une fois synthétisé, l'anandamide va agir sur les récepteurs endocannabinoïdes présents au niveau de la membrane du neurone pré-synaptique (117). L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 avec une faible affinité pour celui-ci.

Il a aussi la capacité d'activer Transient receptor potential vanilloid de type 1 (TRPV1). Ce récepteur participe à la transduction des signaux de l'hyperalgie. De plus, l'activation des récepteurs TRPV1 présents au niveau de l'endothélium, par l'anandamide, pourrait avoir une action sur la vasodilatation, indépendamment des mécanismes liés au monoxyde d'azote. Ainsi, l'anandamide n'est pas un agoniste spécifique du système cannabinoïde (112). En comparant avec les autres neurotransmetteurs, on a pu observer que la concentration en anandamide est équivalente à celle de la dopamine et de la sérotonine.

La superposition de sa structure chimique avec celle du THC, vue dans la première partie, montre de fortes similitudes qui expliquent leurs actions très proches.

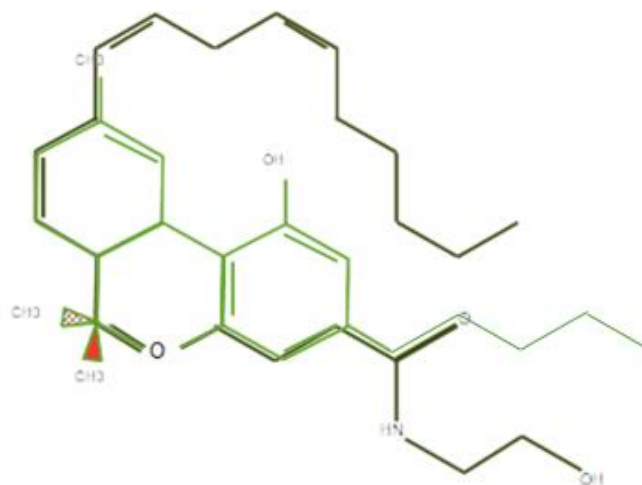


Figure 17 : Comparaison des structures chimiques entre l'anandamide (noir) et le THC (vert).

iii. *Recapture et dégradation*

L'anandamide va ensuite être recapturé par un mécanisme encore inconnu. Plusieurs hypothèses sont envisagées concernant le transport comme la présence d'une protéine transmembranaire ou encore l'existence d'un gradient de concentration régulé par l'activité de l'enzyme FAAH. De nombreuses études ont tenté d'identifier ce mécanisme mais à l'heure actuelle, il reste encore beaucoup d'incertitudes (115).

La dégradation de l'anandamide se fait par une enzyme, située sur la face interne de la membrane cellulaire appelée l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ou l'anandamide aminohydrolase. Elle a de multiples fonctions étant donné qu'elle hydrolyse l'anandamide en acide arachidonique et en éthanolamine et qu'elle va aussi agir sur la dégradation du 2-AG (118). La dégradation enzymatique de l'anandamide est plutôt rapide et permet une régulation fine de son action. Une étude, chez la souris, estime que l'anandamide a une demi-vie d'une trentaine de minutes (112).

b) Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

i. *Synthèse*

Pour synthétiser le 2-AG, la première étape est une hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-biphosphonate par la phospholipase C-β permettant la synthèse du Diacylglycérol qui va être hydrolysé par le diacylglycérol lipase en 2AG. L'ensemble de la réaction de synthèse de l'anandamide est résumé dans le schéma suivant (21).

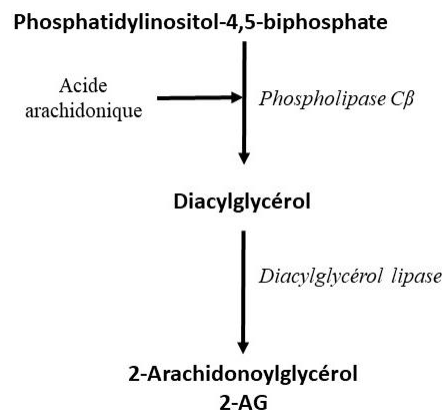


Figure 18 : Schéma récapitulatif des étapes de synthèse du 2-Arachidonoyl glycérol par Morgane LAUNAY d'après Renseignements destinés aux professionnels de la santé, Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes, Gouvernement du Canada (116)

La structure du 2-AG correspond à un ester de l'acide arachidonique et du glycérol (119).

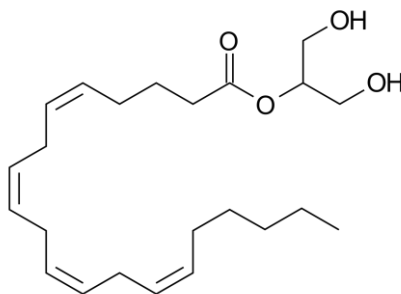


Figure 19 : Structure du 2-Arachidonoyl-glycérol

ii. Action

Le 2-AG agit sur les deux récepteurs CB1 et CB2, c'est un agoniste entier des récepteurs cannabinoïdes qui a donc une puissance d'action supérieure à celle de l'anandamide. De plus, il a été prouvé qu'il peut atteindre un taux 170 fois supérieur à celui de l'anandamide dans le cerveau (116). Des études ont montré que le 2-AG est considéré comme le ligand naturel du récepteur endocannabinoïde de type 2 (120).

iii. Recapture et dégradation

Tout comme l'anandamide, son mécanisme de recapture est incertain. La dégradation du 2-AG est principalement réalisée par la monoacylglycéril-lipase (MAGL) en post-synaptique. Il va être hydrolysé en acide arachidonique et en glycérol. Cependant, la FAAH va aussi participer à sa dégradation ainsi que d'autres enzymes comme la lipase hormonosensible ou l'estérase cible des neuropathies (121).

2) Les ligands exogènes

Les ligands du système endocannabinoïde peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Les ligands naturels sont ceux qui sont extraits du *Cannabis sativa*.

a) Ligands naturels

Parmi les plus actifs, on trouve le delta-9-trans-tétrahydrocannabinol (THC) et sa forme active le cannabinoïde ainsi que le cannabidiol. La composition chimique de ces molécules ayant été décrite dans la première partie, seule la pharmacodynamie sera abordée dans cette partie.

i. Le THC

Le THC est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 dont l'affinité est la même pour les deux récepteurs. Cependant son action agoniste est partielle et est plus importante pour le récepteur CB1 que pour le CB2 (122). C'est un agoniste avec une affinité modérée par rapport aux endocannabinoïdes.

a. Pharmacocinétique du THC :

La pharmacocinétique est variable selon la fréquence de consommation et

selon la dose. En effet, une étude a montré que pour les consommateurs réguliers, la biodisponibilité du THC est augmentée et l'élimination est plus lente (123).

❖ Absorption

L'absorption du THC va dépendre du type d'administration. En effet, par inhalation, le pic plasmatique va se produire après 3 à 8 minutes, avec une concentration autour de 160 ng/ml. Dans le cas de l'ingestion, le pic plasmatique est plus long à apparaître, environ 60 à 120 minutes après l'ingestion et il est également plus faible de 10% environ. Enfin, la biodisponibilité du THC est très inférieure dans le cas de l'ingestion, entre 10 et 20 % tandis que celle par inhalation se situe entre 18 et 50 % (124,125).

❖ Distribution

Une fois qu'il a atteint la circulation générale, le THC va principalement se fixer sur les lipoprotéines alors que son principal métabolite, le 11-hydroxy- Δ -9-tétrahydrocannabinol va se fixer sur l'albumine (124,125). Ces molécules sont toutes les deux lipophiles, elles vont donc être rapidement distribuées dans les tissus riches en lipides tels que les tissus adipeux ou encore le cerveau. Ainsi, la forte absorption tissulaire est responsable de la diminution rapide du taux de THC dans le sang. Le THC peut être stocké pendant quatre semaines dans certains tissus. Cette propriété signifie que le taux plasmatique en THC ne reflète pas exactement les effets ressentis. En effet, une fois le pic plasmatique atteint, le taux de THC va diminuer rapidement alors que les effets neurologiques vont perdurer pendant plusieurs heures. Il est à noter que le THC traverse la barrière placentaire et va être largement diffusé au fœtus. Il est également excrété dans le lait maternel.

❖ Métabolisation

La métabolisation se fait essentiellement au niveau du foie mais c'est une nouvelle fois le type d'administration qui va être le facteur dominant de cette étape (97,124,125).

Lors d'une inhalation, il n'y a pas de métabolisation avant d'atteindre la circulation générale. Au niveau hépatique, seul 20% du THC est transformé en 11-hydroxy- Δ -9-THC (11-OH-THC) par le cytochrome 2C9.

Dans le cas d'une ingestion de cannabis, le THC est hydroxylé en 11-OH-THC par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale avant d'atteindre la circulation sanguine. Ce métabolite est aussi psychoactif et va être largement distribué au niveau du cerveau grâce à l'albumine qui traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique que les lipoprotéines.

Ainsi, lors de l'ingestion de cannabis, le taux plasmatique et la distribution

cérébrale du 11-OH-THC est plus élevé que celui du THC, ce qui explique le fait que les effets neurologiques soient plus importants par voie orale. (102,104) Ensuite, quelle que soit la voie d'administration, le 11-hydroxy- Δ -9-THC va être oxydé par les cytochromes 2C9. D'autres iso-enzymes sont impliquées telles que le CYP2C19 et le 3A4. Suite à cette étape, on obtient le 11-céto- Δ -9-THC qui est alors transformé en 11-nor-9-carboxy- Δ -9-THC (THCCOOH). Une partie de ce THCCOOH va subir une glucuroconjugaison, par l'acide uridine diphosphoglucuronate glucuronosyltransférase (UGT), ce qui permet leur élimination par la voie urinaire.

❖ Elimination

L'élimination du THC et de ses métabolites s'effectue par deux voies majeures : fécale et urinaire. La principale voie d'élimination est la voie fécale qui correspond à 65-80% de l'élimination. Elle concerne essentiellement les métabolites libres comme le 11-hydroxy- Δ -9-THC et le Δ -9-THC-COOH.

La voie urinaire va permettre d'éliminer seulement 15 à 30% du THC. La forte lipophilie de ces molécules explique que la voie urinaire ne soit pas la principale voie d'élimination. En effet, les molécules lipophiles sont fortement réabsorbées au niveau rénal ce qui va prolonger l'effet clinique du THC. Ainsi, seuls les métabolites conjugués à l'acide glucuronique vont être pris en charge par cette voie. La demi-vie de ces molécules est longue, entre 44 et 60 heures, ce qui permet de retrouver des traces d'une consommation de THC plusieurs jours après l'absorption de la substance (125). L'élimination se fait également par la sueur mais c'est une voie peu étudiée qui a un faible impact par rapport aux autres (124).

Les caractéristiques pharmacocinétiques du THC expliquent certaines interactions qui peuvent subvenir entre le THC et d'autres substances administrées simultanément.

b. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses liées à la consommation de cannabis sont principalement dues à la phase de métabolisation. Une compétition peut s'installer entre le THC et les autres médicaments cibles de ces enzymes (123).

Par conséquent, certains inducteurs enzymatiques des cytochromes CYP 2C9 et 3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine ou encore la phénytoïne peuvent diminuer la biodisponibilité du THC et donc théoriquement son efficacité. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques comme le ritonavir, les macrolides, la fluoxétine, les antifongiques triazolés ou encore le jus de pamplemousse, peuvent augmenter la biodisponibilité et l'action du THC.

Le THC peut lui aussi agir sur les autres molécules. Par exemple, lorsqu'il est fumé, le cannabis devient un inducteur du cytochrome CYP1A2 et provoque une augmentation de l'élimination de la théophylline ce qui entraîne une diminution de son efficacité.

Des interactions peuvent aussi être liées aux caractéristiques pharmacodynamiques (126). Par exemple, la consommation simultanée d'alcool et de cannabis provoque un effet synergique tandis que l'administration simultanée de cannabis et d'opioïde augmente les effets de ces derniers. Concernant le tabac, une étude évoque un lien entre la présence de nicotine et l'augmentation des effets du THC.

ii. Le cannabinoïde (CBN)

Le cannabinoïde est un agoniste partiel avec une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 mais qui a néanmoins une affinité plus importante pour ce dernier (106). En ce qui concerne son effet psychoactif, il est très faible et atteint approximativement 10% de celui du THC. Le CBN semble également avoir une action immunosuppressive (47).

iii. Le cannabidiol (CBD)

Le cannabidiol n'a pas d'action directe sur les récepteurs CB1 et CB2 mais c'est un modulateur allostérique du récepteur CB1. En effet, il module l'activité des endocannabinoïdes endogènes en stimulant ou inhibant l'activité de la FAAH ce qui va impacter la dégradation de l'anandamide. Le CBD est aussi un agoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} et un agoniste partiel du récepteur dopaminergique de type D₂. Il agit également sur des récepteurs canaux comme le TRPV 1, le récepteur opioïde μ présent au niveau central et périphérique (127).

De plus, des études évoquent l'hypothèse que le CBD permettrait de diminuer les effets indésirables du THC. Le mécanisme le plus probable est qu'il possède une action d'agoniste inverse non compétitive ce qui va diminuer la capacité des agonistes à se lier aux récepteurs CB1 et CB2. Des études ont mis en évidence qu'il faut un ratio particulier de CBD/THC (8/1) pour diminuer les effets du THC, tandis qu'avec un ratio de type 2/1, il peut les augmenter (97)(110).

En termes de pharmacocinétique, le métabolisme du CBD est comparable à celui du THC notamment au niveau de l'absorption avec une biodisponibilité de 31 % par voie orale avec un effet de premier passage important. Quelques différences subsistent comme les isoenzymes responsables du métabolisme hépatique. En effet, le CBD est principalement métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4 en plusieurs métabolites comme le 7-hydroxy-cannabidiol ou l'acide carboxylique-7-CBD. Concernant l'élimination, le profil est proche de celui du THC avec une demi-vie longue de 31 heures en moyenne par voie intraveineuse et de 2 à 5 jours par voie orale. Le CBD est moins étudié que le THC

ainsi les données pharmacocinétiques sont moins précises, notamment à propos de l'effet des métabolites (127,128). Le CBD présente le même profil d'interaction que le THC. Il peut aussi interagir avec la warfarine et le tacrolimus en augmentant leur biodisponibilité et potentiellement leurs effets indésirables (129,130).

iv. Médicaments d'origines naturelles

Les médicaments contenant des cannabinoïdes, développés à travers le monde, sont majoritairement d'origine synthétique. Cependant, on trouve en France, deux médicaments d'origine naturelle : le Sativex® et l'Epidyolex®.

Le Sativex® ou nabiximol est extrait directement à partir de la plante. C'est un médicament autorisé sur le marché par une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis 2003 suivi par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à partir de 2014. Il contient un mélange équimolaire de 2,5 mg de CBD associé à 2,7 mg de THC issu de deux extraits mous de fleurs et de feuilles de cannabis. Il s'agit d'une solution transmuqueuse administrée par pulvérisation buccale. C'est un des médicaments à base de cannabis le plus commercialisé en Europe. En France, sa prescription est autorisée dans le cadre du traitement de la spasticité due à la sclérose en plaques (131). Actuellement le Sativex® n'est toujours pas disponible aux patients suite à un désaccord entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire fabricant Almirall. En effet, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui permet de définir la base de remboursement par l'assurance maladie a été évalué comme faible. Ainsi, le prix de vente proposé par le laboratoire (350 euros), pourtant inférieur à celui proposé aux autres pays européens, n'a pas été accepté par le CEPS qui propose un prix de vente à 60 euros.

L'Epidyolex® est autorisé par une ATU pour le traitement des épilepsies réfractaires depuis 2018 (132). Il est composé de cannabidiol extrait directement de fleurs de cannabis. En septembre 2019, il a obtenu une AMM par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le traitement des pathologies de Dravet et de Lennox-Gastaut (133).

b) Ligands synthétiques

Dans les années 1980, des ligands synthétiques ont été créés par modification chimique de composés déjà existants. Ces analogues ont des propriétés agonistes ou antagonistes et ont été synthétisés dans un objectif scientifique. Les antagonistes comme le Rimonabant® (SR141716A) ou l'AM251 ont été largement utilisés dans des études scientifiques pour identifier la pharmacologie du système endocannabinoïde.

Depuis 2008, le nombre de cannabinoïdes de synthèse disponible a augmenté, on en trouve plus de 70 répartis en sept familles distinctes (134,135). En parallèle, leur usage a été détourné dans un but récréatif (60). Ils sont vendus sous le nom de "Spice", sur un support végétal souvent non connu, comme encens ou pots-pourris. Actuellement, ces

molécules ne font pas partie des tests de dépistage anti-drogue classiques, ce qui motive les consommateurs sous contrôle judiciaire ou professionnel à se tourner vers ce type de substances.

Certains de ces composés synthétiques entrent dans la composition de médicaments autorisés comme le nabilone plus connu sous le nom de Cesamet®. Le rimonabant, commercialisé sous le nom d'Acomplia®, est un antagoniste du récepteur CB1 qui a été autorisé pour le traitement de l'obésité avant d'être retiré du marché en 2008 suite à la déclaration de nombreux effets secondaires (136).

Le Cesamet® ou nabilone est un analogue synthétique du THC administré par voie orale. Il existe deux dosages différents de 0,5 mg et 1 mg par capsule. Il n'est pas autorisé en France mais est indiqué dans le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie dans de nombreux autres pays comme en Allemagne ou au Royaume-Uni (137).

Le Marinol® ou dronabinol est un cannabinoïde de synthèse dont la structure est dérivée de celle du THC. Il existe sous trois dosages différents de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg (138). Il est autorisé en France depuis 2003 par une ATU nominative pour le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements existants. Au Canada, il est aussi indiqué pour le traitement des nausées et vomissements chimio-induits ainsi que pour traiter l'anorexie secondaire au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

B. Les récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes sont caractérisés par leur structure. Leur identification a permis d'améliorer grandement les connaissances concernant le système endocannabinoïde. Cependant, il reste encore des inconnus concernant les cascades de signalisation liées à leurs activations. Historiquement, il existe deux types de récepteurs cannabinoïdes qui vont être exprimés dans l'organisme : le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Cependant, des études récentes ont montré que certains effets des ligands sont indépendants de ces récepteurs (139).

1) Le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1)

a) Caractéristiques

Le récepteur CB1 est majoritairement présent au niveau du système nerveux mais on le retrouve également dans certains tissus périphériques (testicule, utérus, système immunitaire, intestin et vessie). Des études ont montré une forte expression de ces récepteurs au niveau des structures centrales comme les ganglions de la base et le cervelet expliquant son effet sur la motricité mais aussi au niveau de l'hippocampe, de l'hypothalamus, des amygdales et du cortex qui induisent les effets psychotropes (97,140). Ce récepteur est principalement positionné au niveau des synapses des neurones à action

GABAergique. Ce positionnement, au plus proche de ses cibles, va permettre d'avoir une action très spécifique (141). En 2012, une nouvelle étude a montré la présence des récepteurs CB1 au niveau de la membrane des mitochondries (142).

b) Mécanisme d'action

Le récepteur CB1 est un récepteur membranaire à 7 domaines transmembranaires et couplé à la protéine G de type Gi/G0 (116,140). Dans certains cas, le récepteur CB1 peut aussi être associé à la sous-unité Gs. L'activation de ce récepteur par des agonistes va entraîner une cascade de signalisation caractéristique de ce type de protéine G. Cette cascade de signalisation va se répartir en trois voies principales au niveau du fonctionnement cellulaire.

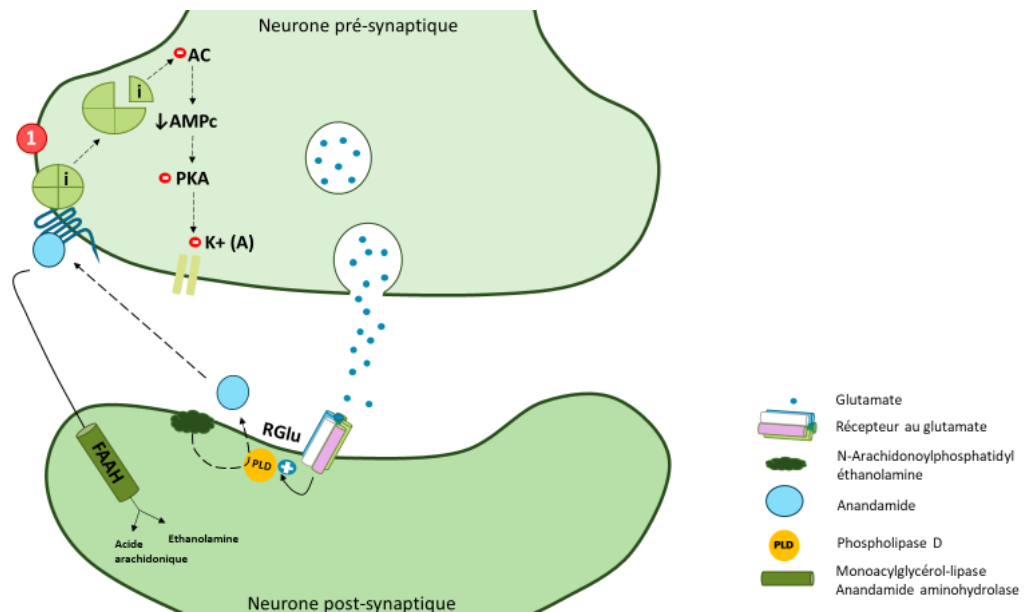


Figure 20 : Voie de l'adénylate cyclase

La première voie concerne la dissociation de la sous-unité Gi de la protéine G. Elle va inhiber l'adénylate cyclase (AC) ce qui va entraîner une diminution de l'accumulation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ainsi, les protéines kinases AMPc-dépendantes (PKA) ne peuvent pas s'activer. Les PKA interviennent dans de nombreux phénomènes comme la glycogénolyse, la lipolyse ou encore la régulation de la contraction cardiaque. De plus, la PKA est responsable de la phosphorylation des canaux potassiques de type A, ici on va retrouver une diminution de leur sensibilité au potentiel d'action. (95,116)

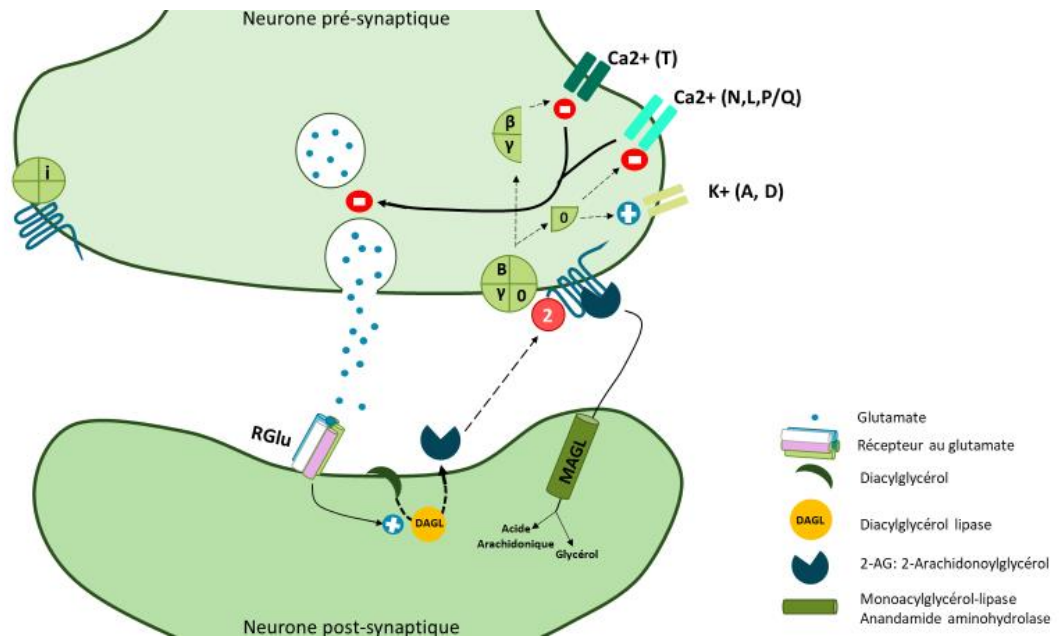


Figure 21 : Voie des canaux ioniques

La deuxième voie consiste en une modification de la perméabilité de certains canaux ioniques. Au niveau neuronal, la liaison entre un agoniste et le récepteur CB1 va agir sur les canaux ioniques présents en pré-synaptique ce qui va conditionner la libération de neurotransmetteurs, on parle de plasticité neuronale. Comme on l'a vu précédemment, ces récepteurs sont principalement présents au niveau des neurones à activité GABAergique.

Ainsi, une dépolarisation en présynaptique va entraîner une augmentation du calcium intracellulaire et va libérer les neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Parmi ces neurotransmetteurs, on trouve le GABA (acide γ -aminobutyrique) et le glutamate. Le GABA ou est un neurotransmetteur avec une action inhibitrice tandis que le glutamate a une action activatrice. Ces neurotransmetteurs peuvent être activateur ou inhibiteur selon le système neuronal sur lequel ils agissent. La fixation de ces deux neurotransmetteurs sur leurs récepteurs va déclencher une dépolarisation entraînant une augmentation du calcium intracellulaire ce qui va activer la synthèse des ligands endocannabinoïdes endogènes.

Ils vont être libérés dans la fente synaptique et agir sur les récepteurs présents au niveau du neurone pré-synaptique. La dissociation des sous-unités bêta et gamma de la protéine G va venir inactiver directement les canaux calciques voltage-dépendants T (116). De plus, des études ont montré que les endocannabinoïdes vont aussi agir sur les neurones voisins via une action paracrine et vont permettre de synchroniser l'activité des neurones et d'agir sur la temporalité du potentiel d'action (96)(73). Ainsi, les récepteurs endocannabinoïdes vont avoir un effet régulateur plutôt qu'inhibiteur sur les réseaux neuronaux qui l'entourent et qui vont permettre d'affiner les messages.

En parallèle, il va y avoir une modification de la perméabilité des canaux via un mécanisme indépendant de l'inhibition de l'AC. Ainsi, la sous-unité G α de la protéine G va aboutir à la fermeture des canaux calciques de type N, L et P/Q et l'ouverture des canaux potassiques de type A et D (143). Au niveau pré-synaptique, cette double modification de la perméabilité des canaux va entraîner une hyperpolarisation de la membrane et va bloquer la libération des neurotransmetteurs.

Ce mécanisme est appelé la suppression de l'inhibition induite par dépolarisation (DSI), lorsqu'il agit au niveau des neurones GABAergique ou la suppression de l'excitation induite par dépolarisation (DSE), concernant le système glutamate (144). Ces mécanismes ont été observés dans différentes structures du système nerveux central au niveau du cervelet, de l'hippocampe ou encore des cellules de Purkinje et démontrent la complexité des effets neurologiques du cannabis (139).

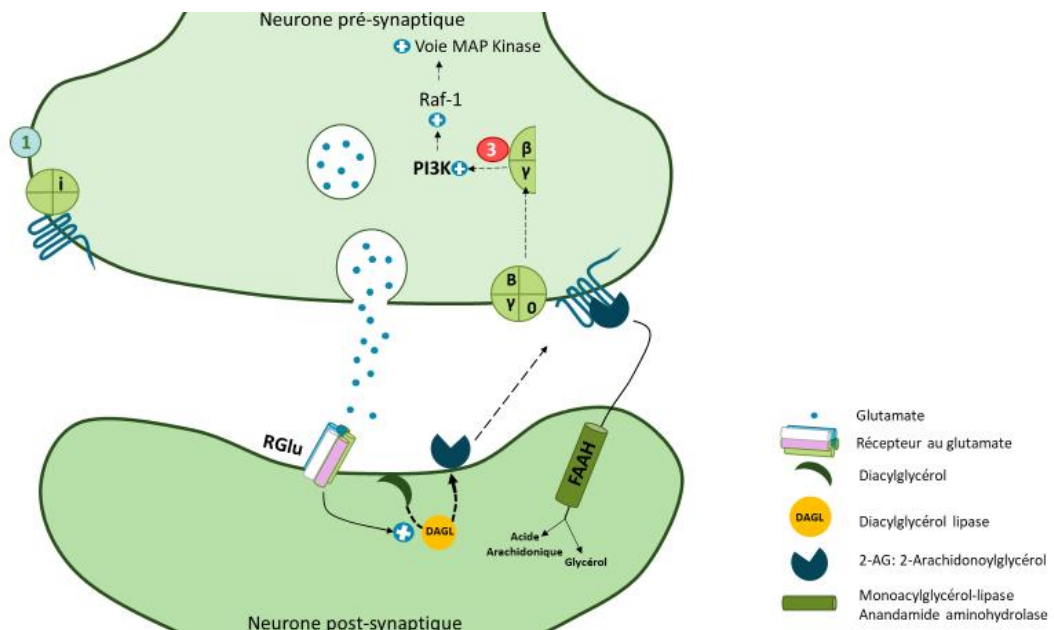


Figure 22 : Voie des MAP kinases

La troisième voie est liée à la voie des MAP kinase (Mitogen-activated protein kinase). Le mécanisme d'activation de cette voie n'est pas encore totalement élucidé. Deux possibilités sont évoquées :

- La dissociation de la sous unité $\beta\gamma$ de la protéine G α va activer la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) qui va elle-même activer la protéine Raf-1. Cette dernière va activer directement la MAP kinase.
- L'intervention du Facteur Associé à l'activation des N-sphingomyélinases (FAN) qui en s'associant au récepteur CB1 va permettre la dégradation des sphingomyélines en céramides grâce aux sphingomyélinases. Les céramides sont

des agents mitogènes et des messagers secondaires ubiquitaires qui vont permettre d'activer la protéine ERK en inhibant la voie de survie tumorale PI3K/AKT (116). La protéine ERK intervient directement dans la cascade de signalisation des MAP kinases.

L'activation de la voie MAP kinase va entraîner l'activation de facteurs de transcription Krox-24, P38 ou encore la c-Jun-N terminal kinase (JNK) par une cascade de phosphorylations. Ces facteurs vont agir sur le cycle cellulaire comme la JNK qui favorise l'apoptose cellulaire ou le facteur P38 qui est neuroprotecteur.

Ils vont aussi activer d'autres voies comme celle du Nuclear factor-kappa B (NFκB) qui va intervenir dans les processus d'inflammation cellulaire ou celle de la protéine kinase B (PKB) qui intervient dans la survie cellulaire.

Des études récentes ont mis en évidence d'autres mécanismes induits par l'activation du récepteur CB1. Les récepteurs CB1, présents au niveau des mitochondries, vont diminuer la production d'Adénosine Tri Phosphate (ATP) et ainsi diminuer la transmission des informations au niveau neuronal où le besoin en énergie est essentiel au fonctionnement du neurone. Ce mécanisme est impliqué dans la mémoire et dans la sociabilité (142). En effet, en 2020, une nouvelle étude a établi un lien entre l'activation des récepteurs CB1 présents dans les astrocytes, la diminution du métabolisme glucidique neuronal et la diminution des interactions sociales (145).

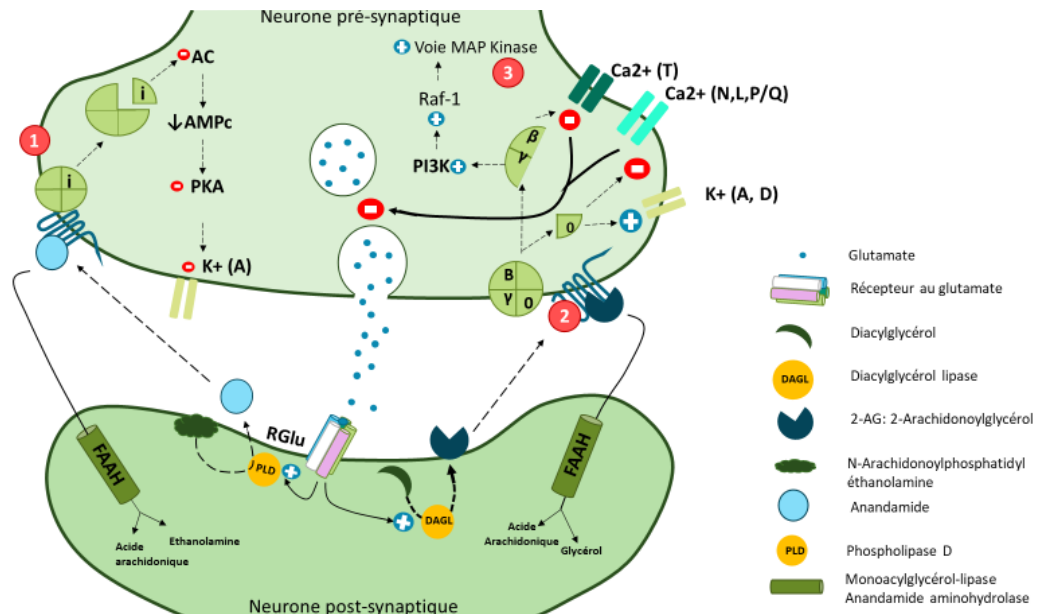


Figure 23 : Schéma récapitulatif des voies d'action lors de l'activation du récepteur CB1

2) Le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2)

a) Caractéristiques

Le récepteur CB2 se trouve principalement au niveau des organes périphériques comme le pancréas, les tissus adipeux, la rate, le thymus et des cellules immunitaires comme les lymphocytes et macrophages (146–148). Cependant, des études récentes ont montré sa présence au niveau du SNC au sein des cellules gliales et des astrocytes. On le retrouve aussi au niveau de la racine dorsale des ganglions (149). L'activation de ce récepteur a donc un effet sur l'inflammation, la douleur et la réponse immunitaire. Une étude a montré une surexpression du récepteur CB2 dans les cellules du système nerveux central au début de la phase inflammatoire. De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'effet d'agoniste du récepteur CB2 sur de nombreuses pathologies inflammatoires comme la douleur chronique ou encore l'athérosclérose (116,150). Ce récepteur interviendrait donc dans l'homéostasie des processus inflammatoires.

De par ses caractéristiques, le récepteur CB2 est intéressant d'un point de vue thérapeutique étant donné qu'il est peu présent au niveau du système nerveux central mais très présent dans les structures intervenant dans l'inflammation et la douleur.

b) Mécanisme d'action

Il est à noter que le récepteur CB2 va agir avec la sous unité Gi de manière beaucoup plus faible que le récepteur CB1 ce qui explique une différence d'action entre ces deux récepteurs. Ainsi, lors de la liaison avec un agoniste, il aura peu d'effets sur les canaux calciques et potassiques (151). Contrairement au récepteur CB1, aucune activité de type Gs n'a été identifiée. Les effets de la liaison d'un ligand agoniste sur le récepteur CB2 consiste en l'inhibition de l'AC et l'activation de la voie MAP kinase (116).

La sous-unité Gi/0 va inhiber l'adénylate cyclase ce qui va aboutir à l'activation de la phospholipase C entraînant une fuite d'ions calcium et diminuer l'activité de la PKA ce qui va diminuer la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. De plus, le récepteur CB2 va diminuer l'activité des cellules présentatrices d'antigène tout en agissant sur certaines cytokines pro-inflammatoires (152). Le rôle du récepteur CB2 a été démontré dans la maturation des cellules hématopoïétiques. En effet, une étude sur la lignée cellulaire leucémique, HL60, a montré que l'activation du récepteur augmente, par l'intermédiaire du NFκB, la transcription de neuf gènes impliqués dans la régulation cellulaire et pouvant aboutir à l'initiation de la maturation cellulaire (153).

3) Les nouveaux récepteurs cannabinoïdes

Certains effets physiologiques ne sont pas expliqués par la fixation de ligands sur les récepteurs CB1 et CB2 notamment au niveau vasculaire, du système nerveux central ou encore immunitaire (154).

Le récepteur GPR55 est identifié comme un récepteur endocannabinoïde atypique qui interagit avec les ligands endogènes et exogènes naturels ou synthétiques comme le CBD (155,156). On retrouve ce récepteur au niveau du système nerveux central notamment dans le putamen et plus faiblement dans l'hippocampe. Il a aussi été quantifié dans la rate.

Le récepteur GPR119 est exprimé majoritairement dans le pancréas et le tractus gastro-intestinal (157). Il peut être activé par le 2-AG et est impliqué dans la régulation du métabolisme glycémique et dans certaines maladies métaboliques comme le diabète de type 2 (158).

On trouve aussi le GPR18 dont le ligand endogène est le N-arachidonylglycine. Cependant, les études concernant ce récepteur n'ont pas encore prouvé de manière certaine son appartenance à la catégorie des récepteurs cannabinoïdes (158).

La description du système endocannabinoïde montre que pour moduler l'action de ce système, plusieurs cibles peuvent être privilégiées. La première voie est celle du développement et de l'étude de l'action d'agoniste ou d'antagoniste naturels ou synthétiques des récepteurs CB1 et CB2. Cette piste est la plus avancée pour le moment. Cependant, la présence de nombreux effets indésirables liés à l'activation des récepteurs CB1 présents au niveau du système nerveux central amène vers des nouvelles pistes. Ainsi, la recherche s'oriente vers le récepteur CB2 et vers la recherche d'agoniste du récepteur CB1 agissant uniquement en périphérie.

Une autre piste possible est la modulation de l'action de la FAAH et de la MAGL, enzymes responsables de la dégradation des endocannabinoïdes, pour augmenter ou diminuer leur action.

C. Applications cliniques des caractéristiques du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde va permettre la régulation de nombreuses communications inter-cellulaires nécessaires au fonctionnement physiologique du corps. Les effets indésirables du cannabis, comme les effets neurologiques, sont bien connus ce qui rend la fenêtre thérapeutique étroite. Pour atteindre un objectif thérapeutique, il est important d'établir une balance bénéfice/risque équilibrée. Pour cela, il est nécessaire de connaître les contre-indications.

De nombreuses études existent sur l'effet clinique des ligands dérivés de la plante et leur impact fonctionnel du système endocannabinoïde. Certaines indications ont été validées scientifiquement comme la douleur chronique, les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie ou encore la prise en charge de la spasticité liée à la sclérose en plaques. Certaines indications semblent prometteuses mais le nombre d'études cliniques n'est pas suffisant pour

valider les résultats comme pour l'anorexie liée au VIH. D'autres pathologies font l'objet de recherche mais il n'y a pas de consensus scientifique pour le moment comme pour la maladie d'Alzheimer ou les troubles du spectre de l'autisme.

1) Effet clinique du système endocannabinoïde

Les paragraphes précédents nous ont permis de comprendre la cascade de signalisation moléculaire liée à l'activation des récepteurs endocannabinoïdes (159). L'activation du système endocannabinoïde participe à l'homéostasie de notre corps et va produire divers effets biologiques (117). Il participe ainsi à la sélection de la zone d'implantation du zygote par l'activation de ses récepteurs. Il va aussi être impliqué dans la maturation du système nerveux central *in utero* puis pendant la croissance de l'enfant jusqu'à l'adolescence où un remaniement important du système endocannabinoïde a été observé (160).

Au niveau cardiaque, son activation entraîne une tachycardie associée à une vasodilatation pouvant entraîner une hypotension. Au niveau respiratoire, on observe une inversion de l'état du muscle bronchique. Ainsi, si le muscle est relâché, l'activation du système endocannabinoïde va entraîner une bronchoconstriction alors qu'il y aura une bronchodilatation si le muscle est contracté (161). Au niveau oculaire, l'activation du récepteur CB1 entraîne une diminution de la pression intra-oculaire.

C'est au niveau du système nerveux central que l'action est la plus importante et variée. L'activation du système peut provoquer un effet analgésique, une stimulation de l'appétit ou un effet antiémétique. Il intervient dans le contrôle de la posture et de la mémoire et dans la régulation des phases du sommeil (122). Le système endocannabinoïde participe aussi à l'immunomodulation de la réaction immunitaire selon le type d'agent infectieux et les cellules immunitaires engagées dans la réaction. Aussi, son activation amène un effet pro- ou anti-apoptotique selon le type de cellule cancéreuse.

Ainsi, les effets liés au système cannabinoïde sont très variés et laisse entrevoir de nombreuses pistes thérapeutiques à approfondir. Or, l'observation de l'ensemble de ces effets, régulé par le système endocannabinoïde, ne se traduit pas systématiquement par une efficacité d'un traitement à base de dérivés de cannabis.

Le système endocannabinoïde a un fonctionnement spécifique et précis. Les ligands sont synthétisés à la demande et vont agir sur un temps très court. Lorsque que l'on consomme du cannabis, l'accumulation de ligands exogènes va perturber le fonctionnement du système et venir saturer les récepteurs entraînant une surstimulation.

2) Contre-indication et précautions d'emploi

Avant d'étudier les indications dans lequel le cannabis peut être un traitement envisageable, il faut s'intéresser aux contre-indications. En effet, les effets du cannabis, vus dans la première partie, ne sont pas négligeables et impliquent l'exclusion de certains profils de patients. Les contre-indications et les précautions d'emploi varient selon les pays. En France, certaines précautions d'emploi sont prévues dans le cadre de la mise en place d'essais cliniques.

Comme il a été vu précédemment, le THC traverse la barrière hémato-placentaire et est excrété dans le lait maternel (162). Il peut entraîner un retard de développement et un faible poids à la naissance. Ainsi, il est contre-indiqué aux femmes enceintes et allaitantes d'envisager ce type de thérapeutique. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être prévue avant le début du traitement et pour toute la durée du traitement. Si la patiente envisage une grossesse, il faudra en informer le praticien qui la suit. Les patients présentant une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes sont, par principe, exclus de ce type de traitement (122).

Concernant l'âge des patients, l'ANSM n'envisage pas de limitation d'âge à partir du moment où la balance bénéfice/risque est positive. Cette précaution d'emploi varie selon les pays avec une âge minimum de 25 ans au Canada et un accord parental en Californie pour les moins de 18 ans (97,163).

De plus, les cannabinoïdes doivent être prescrits avec précaution dans plusieurs pathologies. Dans le cas d'une insuffisance rénale ou hépatique, du fait de la modification des paramètres pharmacocinétiques, une diminution de la métabolisation ou de l'élimination peut entraîner des surdosages. Chez les patients présentant des antécédents de schizophrénie et de troubles psychotiques ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques graves comme l'insuffisance cardiaque, la prescription de ces traitements doit prendre en compte le risque de décompensation de ces pathologies.

3) Les douleurs

a) Rappels physiopathologiques

La douleur est "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes" selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) (164). C'est un phénomène physiologique d'alarme de l'organisme qui peut devenir pathologique lorsqu'il devient chronique.

Plusieurs types de douleur ont été définies selon leurs durées (aiguë ou chronique), leurs origines (musculosquelettique ou ostéoarticulaire) ou encore selon leurs mécanismes (neuropathique, inflammatoire ou mixte) (165).

Les douleurs neuropathiques sont celles qui ont été les plus étudiées dans le cadre du cannabis thérapeutique. Ce type de douleur apparaît suite à une lésion centrale ou périphérique et s'auto-entretient même après la réparation de la lésion. En effet, la douleur modifie le fonctionnement et les échanges ioniques au niveau neuronal ce qui va modifier la structure à long terme (166).

D'un point de vue physiologique, trois zones sont impliquées dans le processus de la douleur. La zone supra-spinale correspond au thalamus, à l'amygdale et à la substance grise périaqueducule au niveau du système nerveux centrale, la zone spinale au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière et la zone périphérique. Physiologiquement, le message nociceptif est transmis par la voie ascendante de la périphérie vers le système nerveux central (167).

En périphérie, on trouve des fibres nerveuses réparties sur l'ensemble du corps qui possèdent toutes une extrémité avec des nocicepteurs. L'apparition d'un stimulus nociceptif, qui peut être d'origine chimique, mécanique ou thermique, va déclencher une inflammation locale faisant intervenir des cellules immunitaires, des cytokines pro-inflammatoires et des substances algogènes. Les nocicepteurs vont être activés et l'information douloureuse va être transmise au niveau des corps neuronaux présents dans les ganglions rachidiens jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière. La transmission se fait via la libération de peptides comme la substance P ainsi que des neurotransmetteurs comme le glutamate.

Après la décussation des neurones au niveau de la moelle épinière, l'information est transmise au niveau du tronc cérébral et du diencephale par plusieurs voies. On trouve la voie principale, la voie spinothalamique ainsi que d'autres voies minoritaires comme la voie réticulo-thalamique, la voie spino-parabrachiale ou les voies spino-cervicale et spino-mésencéphalique. Le thalamus va jouer un rôle important notamment grâce au noyau ventral postérolatéral qui va permettre de localiser la douleur (168). De plus, le système limbique va permettre de mémoriser les sensations nociceptives.

Suite à l'intégration du message nociceptif au niveau du système nerveux central, la voie descendante va s'activer et permettre de moduler l'information douloureuse. De nombreux mécanismes de modulation ont été découverts mais il reste encore de multiples incertitudes.

Au niveau du tronc cérébral, deux mécanismes de modulation ont été identifiés.

- Le contrôle inhibiteur diffus induit par des stimulations nociceptives (CIDN). Ce contrôle permet d'inhiber un message nociceptif par d'autres stimulations nociceptives. Ce mécanisme est localisé au niveau supra-spinal dans

le noyau raphé et s'effectue par la modulation des transmissions sérotoninergiques et la synthèse des enképhalines (169,170).

- Un autre mécanisme existe au niveau du complexe bulbaire rostro-ventrale, on parle d'un mécanisme On/Off qui s'active avant la mise en place du réflexe de retrait. Cette zone contient des cellules dites "On" qui activent la transmission d'informations nociceptives et les cellules dites "Off" qui vont inhiber ces transmissions. Il existe aussi des cellules neutres qui n'ont pas d'actions particulières par rapport à la douleur. Un équilibre s'établit entre ces deux types de cellules pour réguler l'information. Lors de faibles stimulations, les cellules « on » seront plus actives tandis qu'en cas de fortes stimulations, les cellules « off » vont augmenter leurs activités (171).

Dans la zone de la moelle épinière, il a été observé que l'activation des récepteurs alpha-2 de la voie noradrénergique descendante déclenche un effet antalgique (172).

En périphérie, une autre hypothèse de régulation est établie. On parle du contrôle segmentaire d'origine périphérique non douloureuse encore appelée la théorie du portillon. Ce mécanisme correspond à la diminution de l'influx douloureux suite à la stimulation tactiles des neurones périphériques. Il fait intervenir des neurones transmettant des informations nociceptives et non nociceptives, ainsi que les interneurons qui les relient au faisceau spino-thalamique de la moelle épinière. L'apparition de stimuli tactiles au niveau de la zone douloureuse, de manière prolongée, va permettre d'établir des connexions excitatrices sur des neurones ayant une activité inhibitrice. Ainsi, les neurones transmettant l'information douloureuse vont être inhibés et la sensation douloureuse va diminuer (169).

Physiologiquement, le système endocannabinoïde agit naturellement sur la régulation de la douleur avec plusieurs cibles d'actions. Nous allons voir son mécanisme d'action ainsi que les solutions thérapeutiques qui ont été développées.

b) Intervention du système endocannabinoïde dans la douleur

Le système endocannabinoïde intervient aussi dans la régulation de la douleur. Il va agir sur les trois zones du processus de la douleur vues précédemment.

Au niveau central, l'effet analgésique est lié à l'activation de la voie descendante inhibitrice. Les cannabinoïdes agissent sur la substance grise périaqueducule, au niveau du bulbe rachidien ou encore sur le thalamus. Le mécanisme d'action n'est pas encore exactement défini mais l'hypothèse retenue est qu'ils diminueraient la libération du GABA ce qui lèverait l'inhibition sur la voie inhibitrice (173). De plus, l'activation des récepteurs cannabinoïdes va agir directement sur le mécanisme « on/off » du bulbe rostro-médiale en augmentant l'activité des cellules « off » ce qui va inhiber le message nociceptif (159).

Dans la région de la moelle épinière, les récepteurs CB1 sont principalement localisés dans la corne dorsale au niveau des fibres de petit diamètre. Ils vont diminuer la libération de peptides algogènes comme la substance P et le calcitonin gene-related peptide (CGRP). Aussi, une diminution de l'expression de c-Fos a été observée lors de l'activation des récepteurs CB1. Cette protéine est un bon marqueur de l'activité neuronale lors de stimulations nociceptives (174).

En périphérie, les deux récepteurs vont participer à la modulation de la douleur. L'activation des récepteurs CB2 localisés au niveau des mastocytes et des kératinocytes va permettre de diminuer l'inflammation et la libération de substances pro-inflammatoires ainsi que la migration des neutrophiles. Les endocannabinoïdes participent à cette action mais leur mécanisme précis est encore hypothétique. Le 2-AG inhiberait l'action de l'interleukine 2 ce qui diminuerait la synthèse de TNF- α . Cette hypothèse expliquerait la présence d'un tonus basal du système endocannabinoïde dont l'activité augmenterait en cas de douleur (175). L'activation du récepteur CB1, quant à lui, va entraîner une diminution de l'inflammation et une diminution de l'œdème. La présence d'un effet antalgique au niveau périphérique est encourageant dans le développement de nouveaux traitements tout en limitant les effets indésirables sur le système nerveux central.

Indépendamment des récepteurs cannabinoïdes, les ligands endocannabinoïdes vont agir sur d'autres récepteurs. En effet, l'action antinociceptive de l'anandamide n'est pas totalement inhibée en présence d'antagoniste du THC. On a vu précédemment que l'anandamide active aussi le récepteur TRPV, impliqué dans le mécanisme de la douleur. On sait que le THC n'interagit pas avec le récepteur TRPV1 alors que le CBD va avoir une interaction avec ce récepteur. Il est donc important de noter que l'effet anti-douleur sera variable selon les ligands (140). Les ligands cannabinoïdes vont aussi stimuler la voie noradrénergique descendante et augmenter son effet antalgique.

En parallèle, des études ont montré l'existence d'un lien entre le système opioïde et le système cannabinoïde. Effectivement, la voie des cannabinoïdes et des opioïdes sont bien distinctes, cependant certains de leurs effets sont similaires. Leurs récepteurs appartiennent tous les deux au groupe des récepteurs couplés aux protéines G et interagissent avec de nombreux effecteurs communs. Des études ont montré que ces récepteurs ont une distribution conjointe et qu'ils peuvent interagir en synergie (176). Ainsi, il a été établi que l'activation des récepteurs cannabinoïdes augmente la libération de ligands opioïdes et augmente l'effet nociceptif des opioïdes. Ces observations permettent d'envisager une association thérapeutique dans l'objectif de diminuer les doses d'opioïdes tout en gardant un effet antalgique équivalent, on parle d'un effet d'épargne en opiacés.

L'effet antalgique du THC a été prouvé scientifiquement alors que celui du CBD est encore incertain. Une étude menée par Evans, en 1991, a mis en évidence qu'il présenterait une action antalgique avec la présence d'un effet seuil contrairement au THC (177).

De nombreuses études ont été réalisées à propos de l'effet des cannabinoïdes sur la douleur et des résultats modestes ont été retrouvés dans l'ensemble des études et sur plusieurs types de douleurs qu'elles soient viscérales, inflammatoires ou neuropathiques (178).

Au vu des multiples sites d'action des ligands pouvant se lier à CB1, il est envisageable de développer des ligands qui ne traversent pas la BHE. Ainsi, cela permettrait de garder l'action périphérique et médullaire tout en limitant l'action supra-spinale et les effets indésirables centraux (179).

4) Nausées et vomissements induits par chimiothérapie

a) Rappels physiopathologiques

Les vomissements sont déclenchés suite à un ensemble de signaux qui va être intégré au niveau du système nerveux central (180,181). C'est le centre du vomissement qui se trouve dans la zone réticulée du tronc cérébral qui va réguler ces manifestations. Il est composé de plusieurs noyaux comme le noyau du tractus solitaire ou le noyau dorsal moteur du nerf vague. Ces structures vont intégrer les informations afférentes tout en déclenchant les informations motrices périphériques responsables des vomissements.

Les afférences activatrices de cette zone sont d'origines variées. Au niveau du tronc cérébral, on trouve la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ) située dans l'*area postrema*, au niveau du plancher du quatrième ventricule. Cette zone n'est pas protégée par la BHE, elle est donc sensible aux stimuli chimiques circulant comme lors d'une libération consécutive de sérotonine et de dopamine dans le compartiment sanguin.

Au niveau du système nerveux central, le cortex et le système limbique sont impliqués dans les vomissements conditionnés par les émotions comme l'anxiété ou encore la douleur. Le système vestibulaire peut aussi activer le centre du vomissement par la libération d'acétylcholine et d'histamine, c'est cette voie qui est activée dans le mal des transports.

Enfin, au niveau périphérique, les cellules entérochromaffines, présentes au niveau du tube digestif, vont libérer de la sérotonine qui va activer les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₃ et 5-HT₄ des afférences vagales. Ces afférences vont activer le noyau dorsal du nerf vague et transmettre l'information au noyau du tractus solitaire (182,183).

Après avoir été activé, le centre du vomissement va stimuler les efférences responsables du vomissement et activer la contraction des muscles abdominaux, du diaphragme et du pylore tout

en favorisant la relaxation du cardia. Cet ensemble de réactions musculaires va augmenter la pression abdominale et permettre la remontée du bol alimentaire.

Les nausées et vomissements induits par chimiothérapie sont provoqués par des stimuli centraux et périphériques. Plusieurs facteurs vont influencer l'intensité des vomissements comme la nature de la substance émétisante et sa méthode d'administration ou encore des caractéristiques intrinsèques du patient. Les anticancéreux administrés sont classés selon leur potentiel émétisant (fort, moyen et faible). De plus, la méthode d'administration va influencer ce potentiel : le bolus est plus émétisant que la perfusion lente. Aussi, chaque patient possède des facteurs de risque qui lui sont propres comme son âge, son état de santé et son historique médical notamment en cas de deuxième traitement de chimiothérapie (184).

Dans le cadre des chimiothérapies, il existe trois types de vomissements :

- Les vomissements aigus qui sont liés à la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines du tractus gastro intestinal. La muqueuse gastro-intestinale va augmenter la synthèse de sérotonine sous l'effet des anticancéreux. En effet, ces médicaments vont augmenter l'activité d'une enzyme, la tryptophane hydroxylase, participant à la synthèse de la sérotonine.
- Les vomissements tardifs qui apparaissent 24 heures après le traitement, leur mécanisme est inconnu mais les études montrent une implication de la sérotonine et de facteurs pro-inflammatoires.
- Les vomissements anticipés qui sont liés à un réflexe de conditionnement et ont une origine purement psychologique. Ils surviennent avant l'administration du traitement à partir de la seconde cure de chimiothérapie. Pour éviter leur apparition, il est important de traiter les vomissements aigus et tardifs dès la première cure afin de limiter le conditionnement.

Il existe plusieurs classes de médicaments pour traiter les nausées et vomissements. Les nausées et vomissements classiques sont souvent soulagés grâce aux antagonistes dopaminergiques comme la dompéridone (Motilium®) ou le métopimazine (Vogalène®) (185). Ces médicaments vont agir au niveau de la CTZ et diminuer l'activation du centre du vomissement. Certains corticostéroïdes sont indiqués pour traiter les nausées et vomissements chimio-induits en association à d'autres traitements. Le mécanisme d'action des corticoïdes sur les vomissements est pour le moment inconnu. On trouve les corticoïdes *per os*, comme la prednisolone et la prednisone et les corticoïdes injectables tels que la dexaméthasone (Dectancyl®) et la méthylprednisolone (Solumedrol®). Les benzodiazépines, comme l'alprazolam, sont aussi indiquées dans le traitement des vomissements anticipés dans les deux jours précédant la chimiothérapie.

Des médicaments plus récents ont été développés et sont très efficaces sur les vomissements liés aux chimiothérapies. Les antagonistes du récepteur sérotoninergique (5-HT₃) sont désignés par leur suffixe "-sétron". Ces médicaments agissent au niveau des récepteurs présents au niveau

du tractus digestif et de la CTZ. On trouve l'ondansétron (Zophren®) et le granisétron (Kytril®) qui sont les plus prescrits.

Les antagonistes du récepteur NK1 sont caractérisés par le suffixe “-pitant”. Ces récepteurs se trouvent au niveau du centre du vomissement et de la zone CTZ ainsi qu’au niveau du tractus digestif. Ainsi, ces antagonistes vont empêcher la liaison de la substance P sur le récepteur NK1 et donc diminuer la stimulation du centre du vomissement. Le médicament le plus utilisé est l’aprépitant (Emend®), il est prescrit en association avec les autres classes vues précédemment. Sur une durée de trois jours, il est associé aux antagonistes du récepteur sérotoninergique 5-HT3 et aux corticostéroïdes. C’est un médicament en trois prises, 125 mg, une heure avant la chimiothérapie, puis 80 mg le matin des deux jours suivants la chimiothérapie.

Les nausées et vomissements chimio-induits font avant tout l’objet d’une prévention grâce à l’association de plusieurs classes médicamenteuses. Pour choisir le traitement adapté, il est important d’avoir évalué le potentiel émétisant du traitement.

Tableau 3 : Traitement des nausées et vomissements aigus et retardés selon le pouvoir émétisant des chimiothérapies

	Traitements des nausées et vomissements aigus	Traitements des nausées et vomissements retardés
Chimiothérapie faiblement émétisante	Métoclopramide + corticoïde <i>per os</i>	-
Chimiothérapie moyennement émétisante	Sétron + corticoïde <i>per os</i> ou aprépitant + ondansétron + dexaméthasone (protocole 3 jours)	Dexaméthasone sur 5 jours Ou sétron +/- dexaméthasone
Chimiothérapie fortement émétisante	Aprépitant + ondansétron + dexaméthasone (Protocole 3 jours)	Aprépitant +/- dexaméthasone Ou sétron +/- dexaméthasone

D’autres classes thérapeutiques existent comme les neuroleptiques et les prokinétiques mais ne seront pas développés dans cette thèse.

b) Intervention du système endocannabinoïde dans les nausées et vomissements

Le système endocannabinoïde participe à l’homéostasie et donc à la régulation des phénomènes de vomissements. Le récepteur CB1 est présent au niveau des cellules entérochromaffines du tractus gastrointestinal. Son activation va diminuer la libération de sérotonine par ces cellules. De plus, le récepteur CB1 est présent au niveau des afférences du nerf vague et du noyau dorsal du

nerf vague mais ce mécanisme d'action n'est pas encore tout à fait défini. On le trouve au niveau pré-synaptique et post-synaptique (186).

Le récepteur CB2 est présent au niveau du noyau dorsal du nerf vague et du noyau vestibulaire. On le trouve uniquement en position post-synaptique. Sa présence laisse supposer qu'il intervient dans la régulation des vomissements mais le mécanisme d'action n'est pas encore identifié (187).

Les cannabinoïdes vont donc avoir une action sur les stimuli d'origine périphériques et centraux et vont agir sur les vomissements aigus et retardés. Pour obtenir un effet antiémétique, la dose est nettement inférieure à celle entraînant des effets moteurs indésirables. Cependant, lors des études cliniques, des effets secondaires comme des vertiges, une sensation de sédation ou d'euphorie sont apparus (188).

Des études cliniques comparatives aux traitements existants ont mis en évidence que le nabilone, analogue d'origine synthétique, est plus efficace que les antagonistes dopaminergiques pour réduire les vomissements. L'étude de *Meiri et al* compare l'efficacité de l'ondansétron et du dronabinol (189). Il n'a pas montré de différence d'efficacité ni d'augmentation de l'effet en cas de traitement combiné. Il n'y a pas encore d'études comparatives avec les antagonistes du récepteur à la neurokinine 1, ni d'études comparatives à l'association aprépitant, dexaméthasone et "-sétron". Il est nécessaire de réaliser plus d'études cliniques comparatives pour préciser la place de ces traitements dans la stratégie thérapeutique.

L'action du CBD a aussi été étudié et il aurait une action indirecte indépendante des récepteurs cannabinoïdes. Le CBD va activer les autorécepteurs à la sérotonine 5-HTA1, présents au niveau des afférences du nerf vague, ce qui diminuerait l'action de la sérotonine sur les récepteurs 5-HT3. Ce mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais cette piste peut être intéressante car elle permet d'éviter les effets indésirables psychoactifs.

Les cannabinoïdes sont donc plus efficaces que les traitements antiémétiques de première ligne comme les antagonistes dopaminergiques, les prokinétiques ou encore les neuroleptiques. Dans le cas des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie, ces traitements sont conseillés pour les patients réfractaires à tous les traitements existants, en dernière intention.

5) Sclérose en plaques et spasticité

a) Rappels physiopathologiques

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune progressive caractérisée par une démyélinisation des neurones associée à une inflammation neuronale. Cette maladie évolue majoritairement par poussée avec une alternance de phase de rémission et de rechute, cependant d'autres évolutions progressives existent. Cette pathologie concerne majoritairement les femmes et apparaît autour de 30 ans (190).

La démyélinisation est dû à l'auto-activation des lymphocytes T CD4+ killers et des cellules microgliales qui vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha qui sera la cible de nombreux médicaments (173). Ainsi, on observe une destruction des oligodendrocytes entraînant la diminution de la conduction neuronale. Ce phénomène est visible sous forme de plaques correspondant à la sclérose des neurones impactés. En parallèle, une perte axonale a été constatée, dans différentes études, qui pourrait être responsable de l'aggravation de l'état clinique du patient à long terme. Le traitement de cette pathologie est basé sur un traitement de fond pour éviter l'apparition des crises associé à un traitement symptomatique.

Le traitement de fond permet de stabiliser l'avancée de la maladie pour de nombreux patients et de limiter les poussées grâce à des immunomodulateurs (191). L'interféron- β est le traitement historique encore prescrit aujourd'hui en première intention avec l'acétate de glatiramère (Copaxone®). En cas de résistance à ces traitements, les immunosuppresseurs issus de la biotechnologie sont recommandés comme le natalizumab (Tysabri®) et le fingolimod (Gilenya®).

En cas de crise, le traitement consiste en une corticothérapie à base de la méthylprednisolone (Solumedrol®) par voie injectable pour diminuer la réponse immunitaire.

Selon la localisation des neurones touchés, différents symptômes vont apparaître comme les douleurs chroniques neuropathiques, les paresthésies, les troubles moteurs ou encore la spasticité. On peut aussi trouver des troubles sphinctériens urinaires, sexuels et sensoriels associés à une fatigue chronique.

La spasticité est une intensification du tonus musculaire entraînant une rigidité et une diminution du mouvement volontaire liée à une lésion des motoneurones supérieurs (192). Ce symptôme, qui est bénéfique dans l'aide aux transferts, peut fortement diminuer la qualité de vie des patients lorsqu'elle est trop importante. Présente chez 80% des patients atteints de sclérose en plaques, elle peut entraîner des douleurs et une perte de dextérité. De nombreux facteurs peuvent déclencher la spasticité comme les infections bactériennes ou virales, une mauvaise position, un changement de température ou encore des vêtements trop serrés. Il est important de noter que la spasticité n'est pas spécifique de la sclérose en plaques, elle peut survenir suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), en cas de traumatisme de la moelle épinière ou de paralysie (192).

La prise en charge de ce symptôme est en premier lieu non pharmacologique. Dans un premier temps, il est important d'identifier les facteurs déclenchants pour pouvoir agir dessus. Avec l'aide de la kinésithérapie et de l'ergothérapie, le patient apprend à trouver les bonnes positions et des exercices permettant de soulager et de diminuer cette spasticité. En cas de déclenchement lié au stress ou à l'anxiété, une prise en charge appropriée à travers la relaxation ou la psychothérapie doit être envisagée avant la mise en place de traitements anxiolytiques.

Si les mesures non pharmacologiques ne sont pas suffisantes, plusieurs traitements pharmacologiques existent (193). Trois groupes de médicaments ont été identifiés : ceux agissant sur les transmissions GABA comme le baclofène (Lioréal®) et les benzodiazépines (Valium®), les agonistes des récepteurs α -2 centraux comme la tizanidine et enfin les myorelaxants comme le dantrolène.

Le baclofène est recommandé en première intention, il peut être administré par voie orale ou par injection intrathécale par l'intermédiaire d'une pompe en cas de mauvaise réponse *per os*. C'est actuellement le traitement le plus prescrit. Le diazépam (Valium®) présente une efficacité équivalente mais avec une somnolence plus importante. La tizanidine (Sirdalud®) possède une ATU et présente une bonne efficacité. La gabapentine (Neurontin®) est aussi indiquée pour la spasticité mais elle est peu prescrite en monothérapie.

b) Intervention du système endocannabinoïde dans la spasticité

Le mécanisme d'action du système endocannabinoïde dans la spasticité n'est pas clairement identifié. Les études chez la souris ont mis en évidence une activation du système endocannabinoïde lors d'épisodes de spasticité qui aurait pour objectif de diminuer ce symptôme. Le mécanisme d'action évoqué est médié par l'activation du récepteur CB1 qui va diminuer les transmissions glutamatergiques. Le récepteur CB2, quant à lui, aurait une action anti-inflammatoire participant à l'effet antispastique (194). Une amélioration de la douleur et de l'hyperactivité urinaire a aussi pu être observé à long terme dans les essais cliniques du Sativex® (195).

Chez l'Homme, 32 études ont été réalisées sur les adultes et les enfants. Les résultats montrent une nette amélioration de la spasticité chez l'adulte mais concernant les enfants, les résultats sont moins concluants. Cependant, les études réalisées en comparaison avec un placebo ont obtenu un résultat mitigé. A l'heure actuelle, aucune étude comparative aux traitements recommandés n'a été réalisée (194). Le CBD a aussi été étudié dans la sclérose en plaques et présente un effet protecteur des cellules progénitrices d'oligodendrocytes en cas d'inflammation (196).

En France, le Sativex® est autorisé pour les troubles spastiques modérés à sévères de l'adulte sans amélioration avec des traitements antispastique et s'améliorant avec ce traitement. Cependant, ce traitement n'est pas disponible suite à un désaccord entre le laboratoire et le CEPS.

6) VIH et anorexie

a) Rappels physiopathologiques

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus entraînant une maladie infectieuse chronique caractérisée par une immunodéficience liée à la destruction progressive des cellules immunitaires (197). C'est une pathologie évolutive avec trois phases : la phase A correspond à la primo-infection qui dure plusieurs semaines et qui est suivie d'une phase

asymptomatique. Ensuite, la phase B commence lors de l'apparition d'une pathologie opportuniste et aboutit à la phase C qui correspond au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).

Le syndrome cachectique lié au VIH correspond à une perte involontaire de dix pourcent du poids associée à une fièvre intermittente ou constante, à une diarrhée chronique et à de la fatigue pendant plus de 30 jours en l'absence d'autres causes que le SIDA, pouvant expliquer ce symptôme (198). Ce syndrome est associé à une perte de la masse musculaire et à une dénutrition sévère entraînant un affaiblissement important de l'organisme (199,200). Ce syndrome apparaît surtout en cas de diagnostic tardif ou en phase terminale de la maladie (201).

L'étiologie de ce syndrome est multifactorielle, elle peut être liée à une malabsorption intestinale ou à un déséquilibre de la balance énergétique entraînant une augmentation de la dépense énergétique de repos. L'implication des cytokines dans la cachexie est une hypothèse envisagée avec une surexpression de cytokines en réponse à l'infection. Ce syndrome peut devenir un facteur pronostic important en diminuant les capacités de défenses de l'organisme (202). Certains antirétroviraux peuvent aussi favoriser ce syndrome en agissant sur les mitochondries comme la zidovudine (Retrovir®) et la stavudine (Zerit®) dont la commercialisation est arrêtée depuis mars 2008. Ces médicaments font partie des premiers traitements antirétroviraux disponibles sur le marché et leur prescription est faible par rapport aux traitements plus récents.

Le traitement de la cachexie est basé sur la mise en place d'un traitement antirétroviral efficace avec une maîtrise de la charge virale associée au traitement des infections opportunistes. D'autres traitements sont possibles avec la prescription de compléments nutritionnels oraux, des stimulants de l'appétit ou l'utilisation d'hormone de croissance pour augmenter la masse musculaire (203).

Pour comprendre le mécanisme d'action des cannabinoïdes, il est nécessaire de s'intéresser à la physiologie de la régulation de l'appétit. Celle-ci fait interagir les adipocytes, le système digestif et le système nerveux central avec notamment l'hypothalamus. Dans celui-ci on trouve le noyau arqué et le noyau du tractus solitaire qui vont participer à la régulation de l'appétit (204). Ce système va faire intervenir des messagers hormonaux et des neurotransmetteurs.

Le noyau arqué contient deux systèmes neuronaux qui vont participer à la régulation de l'appétit (204,205). Les neurones à neuropeptide Y (NPY) qui en libérant ce peptide en cas d'hypoglycémie va avoir un effet orexigène. En parallèle, on trouve un autre système avec des neurones à pro-opiomélanocortine (POMC). Ces neurones vont libérer l'alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH) en cas d'hyperglycémie et vont avoir un effet anorexigène en activant le récepteur MC4.

Les afférences du nerf vague rejoignent le système nerveux central au niveau du noyau du tractus solitaire. Elles transmettent les informations en provenance des organes du système digestif notamment au foie et à l'estomac. Ce noyau est aussi sensible aux messagers hormonaux.

En périphérie, différentes hormones vont permettre de faire le lien entre les organes sécréteurs et le système nerveux central. On trouve des hormones orexigènes comme la ghréline et des hormones anorexigènes comme la leptine ou le peptide YY.

La ghréline est une hormone synthétisée au niveau du fundus de l'estomac. Elle va activer les neurones à NPY ce qui va aboutir à un effet orexigène. Cependant, lorsque l'estomac se remplit, sa sécrétion ralentit et va donc diminuer la sensation de faim. Les endocannabinoïdes relaient l'action de la ghréline au niveau du noyau paraventriculaire.

La leptine, quant à elle, est synthétisée par les adipocytes et va agir au niveau de l'hypothalamus. Elle inhibe les neurones à NPY et stimule la production α -MSH. Ainsi, elle va augmenter la thermogénèse et inhiber l'appétit.

Le peptide YY est synthétisé au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon et agit au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus. Lorsqu'il est sécrété, il peut induire une sensation de satiété pendant douze heures en inhibant les neurones à NPY.

L'alimentation est aussi liée à la notion de plaisir qui est médiée par le système de récompense dopaminergique. L'augmentation de la libération de dopamine va entraîner une augmentation de la motivation à manger.

b) Intervention du système endocannabinoïde dans la régulation de l'appétit

Le récepteur endocannabinoïde CB1 est présent au niveau des zones clés de la régulation de l'appétit (206). On le retrouve au niveau de l'hypothalamus, du noyau accumbens et en périphérie au niveau des adipocytes. La stimulation de ces récepteurs déclenche un effet orexigène puissant. En période pré-prandiale, on a observé une augmentation de la concentration d'anandamide qui diminue une fois que l'estomac se remplit. Le système endocannabinoïde va agir sur toute les voies de régulation.

Au niveau de l'hypothalamus, l'activation des récepteurs va augmenter les transmissions glutamatergiques ce qui va stimuler la sécrétion des médiateurs orexigènes, comme la ghréline, et inhiber les substances anorexigènes, comme le peptide YY, entraînant une hyperphagie. En ce qui concerne la leptine, qui est anorexigène, on peut s'attendre à une diminution de sa sécrétion. Cependant, les études ont montré que le taux de leptine augmente après l'administration de THC. Cette observation est expliquée par l'hypothèse selon laquelle la stimulation par des cannabinoïdes exogènes entraîne un rétrocontrôle sur les endocannabinoïdes ce qui augmenterait la production de leptine (207). La relation entre le taux de leptine et d'endocannabinoïdes semble complexe. En effet, des études ont révélé que la leptine peut diminuer la concentration d'anandamide en

augmentant l'activité de la FAAH (206). Au contraire, la ghréline augmente la concentration d'endocannabinoïdes.

Au niveau du noyau arqué, on retrouve peu de récepteurs CB1, cependant, les cannabinoïdes vont agir de manière indirecte sur le NPY et augmenter l'effet du α -MSH. Les récepteurs cannabinoïdes vont agir directement en augmentant le taux de ghréline et en diminuant le taux plasmatique du peptide YY.

Au niveau du système mésolimbique, l'activation des récepteurs CB1 va stimuler le système de récompense. Ils vont lever l'inhibition de la voie GABAergique et activer la voie dopaminergique. Ainsi, la libération de dopamine va activer le système de récompense ce qui augmentera la motivation à s'alimenter et la palatabilité.

En périphérie, les récepteurs CB1 sont présents au niveau des adipocytes blancs. L'activation des récepteurs va favoriser l'accumulation de graisses dans les cellules suite à l'activation de la lipoprotéine lipase et des enzymes de la lipogenèse. Il pourrait aussi avoir une action positive sur la production de leptine par les adipocytes (206).

Les études cliniques concernant l'effet du THC sont encore peu nombreuses. Les résultats obtenus ne montrent pas un effet suffisant pour valider cette indication scientifiquement.

7) Les épilepsies

a) Rappels physiopathologiques

L'épilepsie est une pathologie chronique neurologique liée à une hyperexcitabilité neuronale (208). Il s'agit d'une excitation synchronisée d'un ensemble de neurones plus ou moins étendu dans le cortex cérébral. On parle de crise focale, cependant si cette excitation se propage dans différentes zones du cerveau cela aboutit à une crise généralisée. La survenue de crises de manière chronique peut modifier la structure neuronale à long terme notamment si elles surviennent durant l'enfance. Il existe de nombreuses formes d'épilepsies avec des symptômes variés. A l'heure actuelle, une cinquantaine de syndromes épileptiques ont été décrits. Les symptômes les plus fréquents sont les épisodes de myoclonies, les absences, les troubles de la mémoire ainsi que les troubles sphinctériens.

Physiologiquement, la survenue de crise est due à de multiples facteurs. Le plus connu est la modification des transmissions de neurotransmetteurs. On observe une diminution des transmissions GABAergiques et une augmentation des transmissions glutamatergiques. Cela crée un déséquilibre avec une surexpression des neurotransmetteurs excitateurs. Cependant, d'autres facteurs d'origine génétique peuvent intervenir dans l'initiation des crises.

b) Intervention du système endocannabinoïde dans le processus épileptique

Le système endocannabinoïde va être activé lors de l'apparition d'une crise avec une augmentation de l'activation des récepteurs CB1. Les récepteurs présents au niveau des neurones à activité glutamatergique vont être activés ce qui va diminuer l'excitabilité neuronale (209).

Les études concernant le THC n'ont pas permis de définir une homogénéité de ses effets (209,210). Le THC a montré un effet à la fois proconvulsivant et anticonvulsivant selon le type d'épilepsie. De plus, les effets indésirables du THC sont importants par rapport au bénéfice potentiel envisagé. Ainsi, le THC ne bénéficie pas d'une balance bénéfique/risque permettant d'envisager son usage en thérapeutique dans cette indication.

Le CBD, quant à lui, semble plus prometteur. Les essais ont montré de meilleurs résultats et moins d'effets indésirables. Il entraîne une augmentation indirecte de l'anandamide et va aussi interagir avec des mécanismes indépendants des récepteurs cannabinoïdes comme les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A. Il active les récepteurs TRPV1 ce qui entraîne une diminution de la concentration en calcium et diminue l'excitabilité neuronal. Il va aussi agir comme antagoniste sur le récepteur GPR 55 et bloquer l'activité du Transporteur Équilibrant de Type 1 (ENT) de l'adénosine et limiter sa recapture. Ainsi, l'accumulation d'adénosine dans la fente synaptique va activer le récepteur A1 et agir indirectement sur le récepteur CB1.

Son effet sur les épilepsies n'a pas encore été étudié de manière optimale. Quelques essais cliniques ont été réalisés mais pas suffisamment pour s'assurer de sa sécurité de prescription à long terme. Il est donc nécessaire de poursuivre la réalisation d'essais cliniques pour améliorer les connaissances. Chez l'enfant, deux syndromes particuliers ont été identifiés. Il s'agit du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut. Les études cliniques ont mis en évidence que le CBD montre une efficacité dans ces deux pathologies, notamment en présence de clobazam dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Cependant, la co-administration de CBD et de clobazam augmente le taux sanguin de ce dernier. Ainsi, il sera nécessaire de faire des ajustements de posologies.

Pour les autres épilepsies, les résultats étant très variés, il n'y a pas de consensus scientifique sur leur utilisation. Cependant, en cas d'épilepsie réfractaire à tout traitement référencé, ces traitements peuvent être envisagés et cela fait partie des recommandations à l'étude en France.

Un médicament a été développé aux Etats-Unis où il a été autorisé pour la première fois (132). L'Epidyolex® contient du CBD extrait du *Cannabis sativa* sous forme de suspension buvable à une concentration de 100 mg/ml. Une ATU nominative est possible en France depuis 2014. En septembre 2019, il a obtenu une AMM par l'EMA. En Israël, des préparations avec des ratios CBD/THC standardisés existent dont le plus couramment prescrit pour l'épilepsie est celui de 20/1 (211).

8) Autres pathologies

a) Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique caractérisée par une perte du réseau neuronal au niveau de l'hippocampe (212–214). La maladie débute par des troubles de la mémoire associés à des troubles des fonctions exécutives et à une perte des repères spatio-temporels. A long terme, la maladie aboutit à un syndrome de démence. La progression des symptômes est corrélée à l'apparition de plaques β -amyloïdes entraînant une inflammation et à la surexpression de la protéine Tau au niveau du système nerveux central. Des enzymes interviennent dans ce processus comme l'acétylcholinestérase qui est une cible thérapeutique de nombreux médicaments actuels. Les études d'immunohistochimie ont mis en évidence la présence de récepteurs CB1 au niveau neuronal et des récepteurs CB2 au niveau des cellules microgliales et des astrocytes proches des plaques β -amyloïdes. Ainsi, il est certain que le système endocannabinoïde est atteint dans cette pathologie mais il n'y a pas de consensus concernant les détails de cette modification. Les hypothèses évoquent une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 à proximité des plaques et une augmentation de l'expression de la FAAH entraînant une diminution probable, mais non confirmée, du taux d'endocannabinoïdes. En parallèle, les récepteurs CB1 neuronaux sont moins exprimés et leur fonctionnement est altéré.

Les endocannabinoïdes ont un effet neuroprotecteur en diminuant les communications cellulaires délétères. Cependant, l'utilisation du THC dans une pathologie caractérisée par une perte de mémoire peut paraître contradictoire étant donné que le THC diminue les capacités de mémorisation en diminuant les transmissions neuronales cholinergiques au niveau de l'hippocampe. Cela entraîne une diminution des capacités de la mémoire d'apprentissage. Une étude récente a mis en évidence une différence d'action du THC sur la mémoire selon l'âge des souris étudiées (215). Le système endocannabinoïde subit une sénescence entraînant une diminution de son activité avec l'âge. Une souris âgée a un processus de mémorisation moins efficace que chez une jeune souris. Il a été montré que l'administration de THC va diminuer le processus de mémorisation chez les jeunes souris mais va augmenter celui des souris plus âgées. Dans l'objectif d'un traitement thérapeutique, une étude *in vitro* a mis en évidence que le THC aurait un effet neuroprotecteur en diminuant la formation de plaques amyloïdes et un effet anti-inflammatoire local. En effet, le THC se lie avec l'acétylcholinestérase ce qui inactive cette enzyme et diminue l'agrégation des peptides β -amyloïdes en plaque.

Au niveau clinique, il existe très peu d'études disponibles mais on a pu observer l'amélioration des symptômes et l'apparition d'effets indésirables qui disparaissent après une adaptation de posologie (97). Cependant, il n'y a pas pour l'instant de consensus scientifique dû à la faible quantité d'études.

b) Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative chronique caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire au niveau des ganglions de la base (216). L'apparition d'amas de protéines appelés corps de Lewy est caractéristique de la maladie. Cela se traduit par l'émergence d'une triade de symptômes avec une hypertonie entraînant une rigidité, une akinésie et des tremblements au repos. En plus de ces caractéristiques, divers symptômes sont associés comme la dépression, des troubles comportementaux et sensoriels ainsi que l'apparition d'une démence (217).

Les traitements actuels sont basés sur la supplémentation en dopamine par l'apport d'agoniste et sur l'administration d'antagonistes aux différentes enzymes de dégradation de la dopamine pour compenser la perte neuronale, associée à des traitements symptomatiques notamment pour les tremblements (212). Les récepteurs CB1 sont présents en grandes quantités au niveau des ganglions de la base à l'exception des neurones à dopamine. Cependant, ils ont un impact sur la transmission dopaminergique via la régulation des transmissions GABAergiques. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on observe dans la première phase de la maladie une désensibilisation des récepteurs cannabinoïdes ce qui implique une diminution de la neuroprotection. Puis, lorsque la maladie est avancée, on observe une augmentation de la quantité d'endocannabinoïdes associée à une augmentation de l'expression des récepteurs CB1. De plus, les récepteurs CB2 sont présents au niveau des cellules microgliales, des astrocytes et des neurones à dopamine en cas de pathologie.

L'administration d'agoniste du récepteur CB1 augmente le déficit moteur avec un effet hypokinétique ce qui diminue l'intérêt pour cette solution thérapeutique. Cependant, la stimulation des récepteurs CB2 pourrait être une piste prometteuse ainsi que l'activation d'autres récepteurs par les cannabinoïdes. Actuellement, des études sur l'effet du Sativex® sont en cours pour vérifier les bénéfices d'une association CBD/THC.

En février 2020, un essai clinique a commencé à l'hôpital de la Timone à Marseille sous la direction d'Olivier Blin dans le but d'observer ces effets sur les dyskinésies et les troubles psychiatriques associés à la pathologie (218).

c) Troubles du spectre de l'autisme

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont un ensemble de symptômes entraînant des "phénotypes" très variés. Ils sont caractérisés par des troubles comportementaux répétitifs associés à un déficit de la communication et des interactions sociales. Le TSA peut être associé à un déficit mental, des troubles psychiatriques, de l'apprentissage ou du sommeil (219). Cette maladie est majoritairement génétique et peut être décelée à partir de 18 mois. Cependant, l'influence de facteurs environnementaux est fortement probable mais les études actuelles n'ont pas encore réussi à les identifier de façon certaine.

Il n'existe pas de traitement pour cette maladie, seuls les symptômes peuvent être traités selon leur impact sur la vie du patient. Ainsi, certains antiépileptiques et antidépresseurs ou encore la mélatonine sont prescrits dans la prise en charge des troubles associés. De nombreuses recherches sont en cours pour comprendre cette pathologie et traiter le plus tôt possible les enfants afin de limiter les difficultés d'insertion sociale et d'apprentissage. Une étude sur la souris a mis en évidence un effet prosocial de l'anandamide chez une souris modèle malade par l'interaction avec l'ocytocine, ainsi qu'une implication des récepteurs CB1 et CB2 dans une dérégulation des transmissions GABAergiques et du système immunitaire (220).

Depuis plusieurs années, le CBD est souvent évoqué dans la prise en charge de ces enfants notamment pour la prise en charge des symptômes associés. Cependant, il existe très peu d'études cliniques permettant de valider cette indication. Une étude a montré une amélioration de l'anxiété, des troubles du sommeil, de l'hyperactivité et de l'automutilation grâce à une huile de CBD avec un ratio en CBD/THC de 20/1. Mais elle présente des biais importants notamment sur l'interprétation des résultats et ne suffit pas à valider cette indication (221). D'autres études sont en cours de réalisation dans des conditions permettant d'éliminer les biais vus précédemment. Cette solution thérapeutique semble prometteuse mais nécessite la validation de ces résultats ainsi que de confirmer l'innocuité de son utilisation chez les enfants.

d) Athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie caractérisée par l'infiltration de plaques d'athérome dans le média des vaisseaux sanguins (222). Ces plaques sont constituées d'amas de lipides qui vont déclencher un phénomène inflammatoire et entraîner une sclérose du vaisseau. Ils vont progressivement modifier l'élasticité du vaisseau et réduire sa lumière altérant la circulation. Ces manifestations peuvent être à l'origine de nombreuses pathologies comme l'artériopathie des membres inférieurs ou des accidents vasculaires en cas de rupture des plaques.

L'intérêt des cannabinoïdes dans cette pathologie est la présence des récepteurs CB2 sur les cellules immunitaires. Ces cellules se situent en périphérie de la plaque et vont générer un environnement inflammatoire. Chez la souris, des études ont montré que l'administration de THC à faible dose provoque une diminution de la synthèse de protéines pro-inflammatoires et une inhibition de l'infiltration de cellules immunitaires (150). Le passage à la phase clinique est pour le moment compromis suite à l'arrêt d'étude clinique avec le rimonabant, un antagoniste au récepteur CB1. Cette étude prometteuse en essai pré-clinique a montré des effets indésirables importants entraînant l'arrêt de l'étude (223). L'activation des récepteurs CB2 entraîne une réaction anti-inflammatoire. La recherche se concentre donc sur la synthèse d'agonistes du récepteur CB2 périphérique sans effet au niveau du système nerveux central.

e) Obésité

L'obésité est une pathologie correspondant à une accumulation excessive de graisse, due au déséquilibre de la balance énergétique, entraînant un risque pour la santé. Elle est définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 (224). Cette pathologie est multifactorielle liée à des facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux.

Les conséquences de cette pathologie sont importantes et multiples : elle peut induire l'apparition de diabète de type 2, d'hypertension, de dyslipidémie pouvant aboutir à un syndrome métabolique. Aussi, des troubles au niveau articulaire, respiratoire et immunitaire peuvent apparaître.

Des études ont montré une dérégulation du système endocannabinoïde chez le patient obèse. Le taux d'endocannabinoïdes est plus élevé chez un patient obèse ce qui révèle une suractivation du système endocannabinoïde (225). Le système endocannabinoïde agit naturellement au niveau du tissu adipeux en régulant l'action de deux protéines, l'adiponectine et la visfatine qui participent au métabolisme adipeux. Ainsi, la surstimulation du système va favoriser l'appétit et l'accumulation de graisses dans les adipocytes.

L'effet endogène du système endocannabinoïde au niveau de la régulation de l'alimentation vu précédemment et du métabolisme du tissu adipeux ainsi que les effets observés lors de la consommation de cannabis a mis en avant un intérêt pour les antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes. En 2007, l'Acomplia® ou rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1, obtient son AMM en France pour le traitement de l'obésité associé à des facteurs de risques. Cependant, en 2008, il est retiré du marché suite à la présence de trop nombreux effets psychiatriques graves conduisant à des dépressions et des suicides (226).

De nouvelles pistes thérapeutiques sont envisagées notamment avec le développement d'antagoniste aux récepteurs ne passant pas la BHE et agissant uniquement en périphérie. Une autre piste thérapeutique est celle de la FAAH, où l'augmentation de son activité permettrait de réguler l'activité du système endocannabinoïde.

De nombreuses recherches sont en cours sur les pathologies déjà étudiées précédemment mais aussi sur d'autres maladies. L'utilisation de ces traitements en soins palliatifs est à l'étude en France et fait partie des indications retenues dans les expérimentations prévues en 2020. Aux Etats-Unis et en Israël, la prise en charge des syndromes post-traumatiques par le THC est aussi une piste très développée (227). Aussi, le récepteur CB2 fait l'objet de nombreuses recherches notamment dans le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) où le récepteur CB2 est surexprimé au niveau intestinal. De plus, l'utilisation de médicaments cannabinoïdes comme anticancéreux sur des certains types de tumeurs qui surexpriment les récepteurs cannabinoïdes est à l'étude. Ainsi, des recherches *in vitro* ont montré que l'activation

des récepteurs par un agoniste sélectif des récepteurs CB2 entraîne une régression tumorale (228). L'asthme est aussi une pathologie pour laquelle l'intérêt du cannabis médical est grandissant, de nombreuses études sont en cours de réalisation pour évaluer l'efficacité des propriétés anti-inflammatoires sur cette pathologie (229,230).

De plus, la FAAH est identifiée comme une autre cible thérapeutique (231). Son inhibition pourrait agir favorablement dans les MICI, dans la douleur, en cancérologie ou encore sur la dépression. Cependant, suite au décès survenu lors de l'essai clinique mené par Biotrial en 2016 sur la molécule BIA 10-2474, inhibiteur de la FAAH, les essais cliniques concernant la famille de cette molécule ont été remis en question et suspendus. Depuis, les conclusions des enquêtes amènent à penser que c'est la sélectivité de la molécule ainsi que la méthode d'administration qui seraient en cause (232,233).

La recherche actuelle s'articule autour de deux axes qui sont la recherche qui utilise le cannabis sous forme d'extrait de plante et la recherche de nouvelles molécules synthétisées comme les analogues du THC. La création de nouveaux ligands dont la liaison se fait uniquement en périphérie est aussi un enjeu que l'on retrouve dans plusieurs pathologies.

Il y a un intérêt croissant pour ce système et les solutions thérapeutiques qui peuvent en émerger. La forte médiatisation dont fait l'objet ce secteur peut amener à des pratiques d'automédication en dépit des risques liés aux interactions médicamenteuses et au traitement en lui-même. Il est donc nécessaire d'encadrer la mise à disposition des traitements et de s'assurer de leur bon usage.

Chapitre 3 :

Etat des lieux et

évolution du cannabis

médical dans le monde

et en France

Il est important de différencier la légalisation du cannabis dans un but thérapeutique et récréatif. Chaque pays a sa propre histoire concernant l'évolution de la législation, il y a de multiples modèles très variés dans la chronologie de sa mise en place. Certains pays ont totalement légalisé l'usage du cannabis médical et récréatif comme le Canada et l'Uruguay. Dans d'autres pays, seul l'usage médicinal est autorisé comme en Argentine ou l'Australie ou certains pays européens comme l'Autriche. Parmi ces pays ayant autorisés le cannabis thérapeutique, la législation en elle-même et les modalités d'accès sont propres à chacun (61). Dans d'autres pays, l'usage personnel est toléré comme au Mexique, au Portugal ou en Afrique du Sud. Cependant de nombreux pays maintiennent une illégalité totale du cannabis comme en France, au Brésil, au Japon ou encore en Norvège.

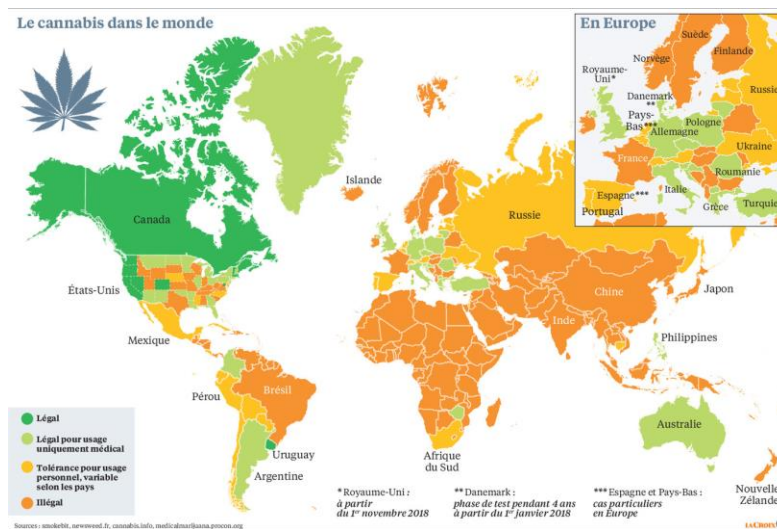


Figure 24 : Différentes législations du cannabis dans le monde, *La Croix*, 01-11-2018 (234)

Les Etats-Unis, quant à eux, ont un statut particulier avec la superposition de la loi fédérale et de la loi étatique. Le cannabis est interdit quel que soit son usage au niveau fédéral mais on compte 33 Etats dont Washington D.C où le cannabis thérapeutique est autorisé et dix Etats où le cannabis est totalement légalisé (67).

Nous allons étudier différents modèles de législation du cannabis thérapeutique, notamment internationaux avec le Canada et Israël puis trois modèles européens avec les Pays-Bas, la Suisse et l'Allemagne. Ensuite, nous nous intéresserons à la situation actuelle en France et les projets en cours de développement autour du cannabis thérapeutique ainsi que les conséquences et les enjeux que cela entraîne.

1. De nombreux modèles de législation

La mise en place d'une législation du cannabis à l'échelle d'un pays est sous le contrôle des organismes internationaux que l'on a vu dans la première partie. Chaque pays doit mettre en place un organisme de régulation et de contrôle rapportant chaque année auprès de l'OICS ses statistiques d'importation, d'exportation et de consommation.

A. Le Canada

Le Canada est un pays qui est souvent montré comme modèle dans la mise en place du cannabis thérapeutique. La légalisation de la consommation de cannabis dans le cadre d'un traitement thérapeutique date de 2001 (235). Cependant, elle résulte d'une longue bataille judiciaire entre l'administration fédérale et les différentes cours judiciaires du pays (la cour d'appel, la cour suprême et la cour fédérale). Ainsi l'avancée de la loi au Canada en faveur du cannabis thérapeutique est liée à une avancée du droit et non pas à la reconnaissance de son efficacité clinique.

En 1982, la charte canadienne des droits et libertés est amendée à la constitution canadienne et devient la loi de référence concernant les droits des citoyens (236). Cette nouvelle charte va permettre la remise en question de la légalité des sanctions pénales liées à la consommation de cannabis dans un objectif thérapeutique. En 1998, la cour supérieure de justice de l'Ontario, dans l'affaire *Wakeford c. Canada* (237), décide que cette interdiction totale est en contradiction avec la liberté et la sécurité des patients ayant recours au cannabis médical. En effet, le patient doit choisir entre le risque d'être sanctionné pour accéder au cannabis et le risque de pas avoir un traitement qui améliore son état. Cette première décision va aboutir en 1999 à une première loi permettant l'accès au cannabis séché à certains patients. Cette possibilité est inscrite comme une exception dans l'article 56 de la "Loi Réglementant Certaines Drogues et autres Substances" (LRCDS). Les patients souhaitant obtenir cette dérogation doivent demander une autorisation délivrée par le ministre de la justice en personne, cependant aucune proposition d'approvisionnement n'est prévue dans la loi.

En 2000, une nouvelle décision de justice va faire évoluer cette législation. La cour d'appel de l'Ontario va relaxer Mr Parker, condamné pour avoir cultivé du cannabis (*R c. Parker*) (238). En effet, la justice a estimé que ce patient cultivait le cannabis dans le cadre d'un traitement contre l'épilepsie sans autres alternatives possible. En effet, le cannabis qu'il achetait aux dealers, n'était pas efficace. Cette jurisprudence a abouti à l'entrée en vigueur du Règlement sur l'Accès à la Marihuana à des Fins Médicales (RAMFM) en 2001 (236). Ainsi, les conditions d'accès sont modifiées : pour obtenir l'autorisation du ministère, il est nécessaire d'obtenir une validation médicale stricte selon la pathologie du patient. De plus, le patient peut cultiver, lui-

même ou par un tiers déclaré, le cannabis nécessaire à son traitement ou l'obtenir directement du gouvernement. Cependant, dans la pratique, l'accès au cannabis est toujours très difficile et de nouvelles décisions juridiques ont obligé l'Etat à modifier cette loi.

En 2013, le RAMFM est remplacé par le Règlement sur la Marihuana à des Fins Médicales (RMFM). La modification majeure est l'arrêt de l'autorisation par le ministre lui-même. La décision revient uniquement au médecin sur la base de l'historique médical du patient. De plus, ce règlement autorise la culture, le conditionnement et la vente de cannabis séché par des sociétés.

En 2015, une nouvelle décision de justice relève la discrimination qui est fait en autorisant uniquement l'accès au cannabis séché. Ainsi, le gouvernement a eu obligation d'élargir l'accès à d'autres formes comme les huiles, les feuilles fraîches ou encore les bourgeons (239).

En 2016, le RMFM est remplacé par le Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales (RACFM) suite au jugement de l'affaire Allard c. Canada, par la cour fédérale. Cette nouvelle loi modifie l'encadrement de l'accès au cannabis. Ainsi, les patients ont trois possibilités d'approvisionnement : par leur propre production, par une personne déclarée après en avoir fait la demande auprès de Santé Canada ou via les producteurs privés autorisés. Concernant les fournisseurs privés, des méthodes et les bonnes pratiques de culture, de conditionnement, sont mises en place avec un système de contrôle. Les entreprises sont autorisées via des licences qui leurs sont attribuées sur dossier, par Santé Canada. De plus, ces entreprises ont pour obligation de transmettre leurs statistiques de vente pour établir un état des lieux en temps réel (236). Cette loi décrit de manière très précise toutes les réglementations d'approvisionnement, de culture, de destruction et de consommation ou encore de quantité maximum autorisée pour établir des règles claires et précises concernant le cannabis médical.

En retraçant l'histoire de la mise en place du cannabis médical, on constate que c'est la contrainte judiciaire qui aboutit à cette ouverture et non suite à une demande du corps médical. On parle d'approche compassionnelle, étant donné que ce n'est pas la preuve scientifique qui a influencé la décision judiciaire mais la situation des patients. Ainsi, le cannabis sous forme de plante n'a pas le statut de médicament et il n'appartient pas à la pharmacopée canadienne. Il n'y a donc aucune prise en charge par l'assurance maladie, à l'exception des vétérans.

En parallèle, le Canada a autorisé la plupart des médicaments contenant des cannabinoïdes dont le Sativex® et le Cesamet®. Le Marinol®, quant à lui, a été autorisé en 1995 puis retiré du marché en 2012.

Cette loi a pour objectif d'encadrer et de sécuriser l'accès au cannabis pour les patients nécessitant ce type de traitement notamment en garantissant la qualité des produits. Cependant malgré les progrès réalisés, il existe toujours des dispensaires illégaux ou "compassion clubs" qui continuent de fournir certains patients sans aucun contrôle.

La mise en place de cette nouvelle politique a été marquée à ses débuts, par un rejet de la communauté médicale. Au fur et à mesure de l'évolution de la législation, le cadre de prescription et de responsabilité a été affiné et a permis une plus large prescription. En parallèle de ces modifications de législation, le cannabis récréatif a été autorisé le 17 octobre 2018. La possibilité de s'approvisionner en cannabis de qualité pharmaceutique est donc beaucoup plus important et une étude a montré que 76% des canadiens qui s'approvisionnent dans les établissements autorisés par Santé Canada continueront en dépit de la multiplication de l'offre (239).

B. Israël

Israël est considéré comme le pionnier de la recherche sur le cannabis. Le professeur Raphael Mechoulam, qui a identifié les composants du cannabis à l'Institut Weizmann, a participé à l'émergence de cette spécialité (240,241). Au fil des années, il s'est consacré à l'étude des propriétés médicinales de cette plante en publiant plus de 300 articles scientifiques. En parallèle, l'Etat a investi plusieurs millions dans la recherche pharmacologique, la découverte de nouvelles variétés de cannabis ou encore dans le suivi clinique et statistique des patients sous traitements.

En 1996, plusieurs malades obtiennent l'autorisation de cultiver des plants de cannabis pour soulager leurs symptômes liés au SIDA ou à un cancer (242). Puis, en 1999, la première loi de légalisation de la prescription de cannabis est adoptée. Cependant, elle concerne un nombre restreint d'indication et son application est très peu étendue. Il faut attendre 2006 pour qu'une nouvelle politique se mette en place. A partir de ce moment-là, les patients peuvent consulter des médecins experts agréés par le ministère de la Santé. En 2007, l'entreprise Tikun Olam est autorisée, par le gouvernement, à produire le cannabis médical du pays. Par la suite, l'Etat a accordé des licences de culture et d'exploitation amenant à huit le nombre d'entreprises autorisées. En 2011, le ministère de la Santé crée l'Unité du Cannabis Médical pour organiser l'ensemble des activités comme la recherche, la production, la distribution. En parallèle en 2008, des essais cliniques ont été réalisés pour traiter les soldats

israéliens souffrant de syndrome post-traumatique, cette indication a été approuvée en 2014 (243).

Devant la difficulté de certains patients à obtenir une consultation avec un médecin autorisé, une réforme de la loi est entrée en vigueur en 2016. Avant cette modification, seuls 36 médecins étaient formés et agréés par l'Etat. Cette réforme augmente le nombre de médecins agréés, de licences de culture et autorise la délivrance de produits issus du cannabis dans les pharmacies (244). Ainsi depuis 2016, le délai d'attente pour une consultation a été raccourci et on compte, en 2019, 45 000 personnes autorisées à recevoir un traitement à base de cannabis.

Concernant le statut du cannabis, il n'est pas considéré comme un médicament, ainsi les consultations pour obtenir l'autorisation ainsi que l'achat du cannabis est à la charge du patient. En parallèle de ces décisions, cette réforme a pour objectif de renforcer la sécurité et les contrôles. Ainsi, les entreprises autorisées obtiennent une licence qui est à renouveler tous les six mois.

Au-delà de la mise en place du cannabis thérapeutique, Israël modifie profondément sa politique. Jusqu'en 2019, la politique sur le cannabis récréatif était répressive. En 2017, un projet de loi de dépénalisation partielle de la consommation récréative est approuvé. En mars 2019, cette loi est votée ce qui implique que lors des premières interpellations pour consommation de cannabis, celle-ci n'est plus considérée comme une infraction. Il n'y a donc plus d'inscription dans le casier judiciaire. Différents scénarios sont prévus selon le nombre de récidives, mais la sanction débute par une amende avoisinant 250 euros, ce montant pouvant augmenter en fonction de la situation. Cependant, la production et la vente dans un but récréatif est toujours interdite. La consommation récréative de cannabis en Israël est élevée avec un taux annuel de consommation à 27 % de 18 à 65 ans (245).

En janvier 2019, l'exportation du cannabis médical est autorisée (loi votée en 2018) avec un objectif de retombées économiques de centaines de millions d'euros (246). En 2020, un projet a été annoncé pour légaliser la vente et l'achat dans un objectif récréatif, mais il n'a pas encore abouti à une proposition de loi (247).

Israël a fait de nombreuses modifications de la législation concernant le cannabis ces dernières années et compte continuer à ouvrir ce marché pour devenir le pionnier du cannabis médical en Europe et dans le monde. Les retombées économiques de ce projet sont un argument essentiel de ces avancées.

C. L'Europe

En Europe, 21 pays ont mis en place une législation de réglementation du cannabis thérapeutique mais celles-ci sont très hétérogènes. Sur l'ensemble de ces pays, sept d'entre eux ont autorisé la production de cannabis dont certains exportent leur production. Il existe aussi des programmes d'accès compassionnel qui correspondent à des autorisations exceptionnelles pour certains patients dont l'état de santé justifie l'accès au cannabis sans que celui soit autorisé dans le pays. Ces programmes sont souvent la première étape avant la légalisation comme en Pologne ou en Croatie.

Il est important de différencier la législation des médicaments à base de cannabinoïdes et le cannabis utilisé comme thérapeutique. Ainsi, 22 pays autorisent au moins un des médicaments à base de cannabinoïdes, le Sativex® (248).

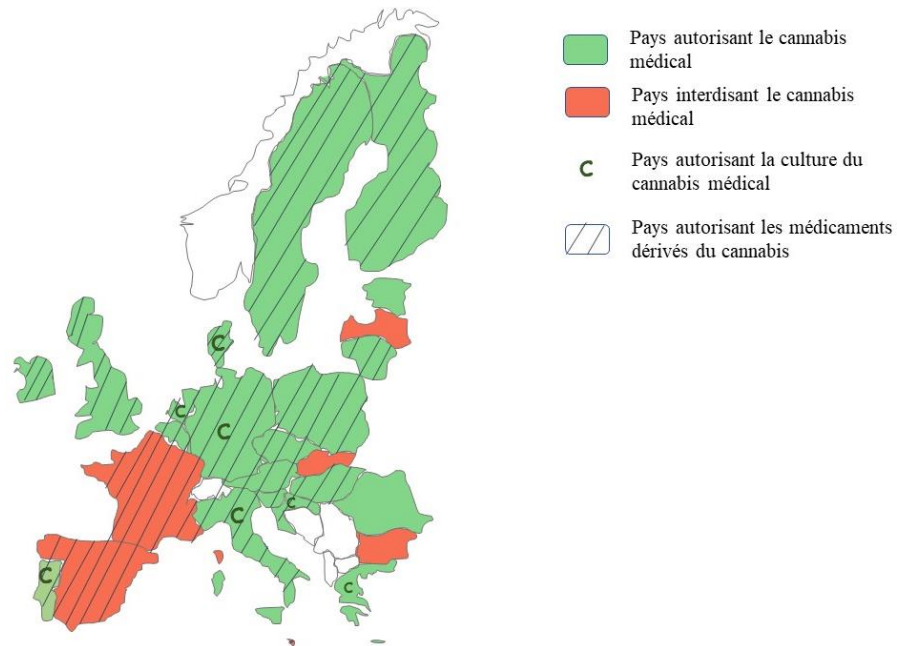


Figure 25 : Carte de l'Europe et législation en vigueur sur le cannabis médical

En 2016, une réunion de l'Autorité Nationale de Pharmacopée lance la rédaction d'une monographie du *Cannabis sativa* utilisé en thérapeutique, suite à une demande de la Croatie et de la République Tchèque (249). Une monographie uniforme au niveau européen permet de définir les variétés de cannabis pouvant être utilisées en thérapeutique ainsi que les méthodes de dosages en principes actifs. Actuellement, deux monographies sont en cours de rédaction : une pour la forme d'extrait sec et une autre pour la forme extrait mou (250). Les travaux sont principalement menés par l'Allemagne et les Pays-Bas et trois catégories de variétés ont déjà été établies en

fonction des teneurs en principes actifs. Nous allons étudier plus précisément trois systèmes de régulation du cannabis médical en Europe : aux Pays-Bas, en Suisse et en Allemagne.

1) Les Pays-Bas

Les Pays-Bas est le premier pays européen à avoir ouvert la voie du cannabis de manière générale (248). En 2003, une loi autorise les médecins à prescrire du cannabis sous forme séché en cas d'échec thérapeutique dans de nombreuses pathologies (248). Le Bureau du Cannabis Médical (BCM) du ministère de la Santé est chargé d'organiser le circuit d'approvisionnement et le contrôle de la qualité des produits. Ainsi, deux entreprises ont été autorisées à produire du cannabis médical à destination des pharmacies, il s'agit de Bedrocan et le Stichting Institute of Medical Marijuana. Après quelques années, Bedrocan a acquis le monopole et il est devenu le premier fournisseur européen de cannabis thérapeutique en proposant cinq produits à base de fleurs de cannabis sous forme brut (Bedrocan®, Bedrobinol®) ou de granulés (Bediol®, Bedica®, Bedrolite®) (251). Chaque composé provient d'un cultivar de cannabis développé par l'entreprise avec un pourcentage de THC et de CBD fixe. En 2015, la législation évolue et les huiles de CBD avec ou sans THC sont autorisées sur prescription médicale ainsi que le Sativex®. En 2019, l'Etat a annoncé qu'il souhaitait augmenter le nombre de licences qui autorisent la production de cannabis médical. Le cannabis délivré en pharmacie est à la charge du patient, même si certaines assurances privées le remboursent (252).

Les Pays-Bas sont devenus le principal fournisseur européen de cannabis médical. En effet, il est possible pour les patients étrangers d'obtenir du cannabis dans leur pharmacie si l'importation est légale dans leur pays. Il est nécessaire de présenter une ordonnance de son médecin traitant, exerçant dans l'Union Européenne. La pharmacie du patient fait alors une demande d'importation auprès de l'inspection des soins de santé dont un exemplaire sera transmis au BCM qui demandera en retour une licence d'exportation. Un accord est signé avec toutes les informations concernant la commande puis le produit est envoyé à la pharmacie du patient. L'ensemble de la procédure est à la charge du patient notamment les frais de transport (253).

Concernant le cannabis récréatif, la législation est ambiguë entre certaines pratiques tolérées, interdites ou autorisées (254). La culture et la production de cannabis est strictement interdite aux Pays-Bas mais la vente, l'usage et la possession à usage personnel sont tolérés sans être totalement légaux. En 1976, ils ont classé les drogues sous deux catégories : drogues dures et douces. Leur

consommation n'est pas interdite mais toutes les autres activités impliquant les drogues dures sont interdites. S'agissant des drogues douces, la vente et la possession ne sont pas pénalisées si elles respectent certaines règles. Cela implique que les coffee-shops, dans lesquels le cannabis récréatif est vendu, doivent se fournir via des fournisseurs illégaux. Ainsi, cela explique la différence de prix entre le cannabis thérapeutique et récréatif, dont le prix est dix fois inférieur étant donné l'absence de contrôle qualité.

2) La Suisse

La Suisse est un pays réputé pour son progressisme concernant sa politique de gestion des drogues. Depuis 1994, elle repose sur le paradigme des quatre piliers, composé de la répression, la prévention, le traitement et la réduction des risques. Après le succès de la réduction des comorbidités suite à la mise en place d'une distribution médicalisée d'héroïne aux toxicomanes, cette politique a été votée officiellement en 2006 (226).

Concernant le cannabis, il est inscrit sur la liste des stupéfiants et il est donc interdit de le cultiver, de le fabriquer, de le vendre et de le consommer. Cependant, il est à noter que la limite légale de la teneur en THC est inférieure à 1% (contre 0,2% en France). En 2011, la loi sur les stupéfiants est modifiée dans le but d'autoriser la prescription de cannabis médicinal. Pour y accéder, il est nécessaire de faire une demande d'autorisation exceptionnelle auprès de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) par le biais de son médecin traitant (227). La distribution des produits dérivés du cannabis est possible dans certaines pharmacies ayant été homologuées par l'OFSP (255). Toutes les formes de cannabis ne sont pas autorisées : au début seul le dronabinol était disponible, puis cela a été élargi aux préparations magistrales. Concernant la prise en charge de ces traitements, les assurances n'ont aucune obligation de prise en charge. Elle est possible, au cas par cas, après le dépôt d'un dossier, auprès des caisses d'assurance maladie, résumant les bénéfices obtenus après un traitement d'essai d'une durée d'un mois. Environ deux tiers des dossiers sont acceptés pour une prise en charge partielle ou totale. En 2014, le Sativex® est autorisé pour le traitement de la sclérose en plaques sur prescription médicale sans dérogation exceptionnelle. Cependant, il n'a pas été inscrit sur la liste des spécialités et les assurances maladies n'ont pas d'obligation de le prendre en charge (229). Ainsi, un traitement à base de produits issus du cannabis ou de Sativex® est estimé entre 200 et 500 francs suisses par mois (230). Au fur et à mesure des années, le nombre de demandes d'autorisations exceptionnelles a augmenté, passant de 284 en 2012 à 3000 en 2018 (231).

En juin 2020, des démarches parlementaires ont débuté dans l'objectif de modifier la loi. Elles dureront jusqu'en octobre 2020. Le but de cette modification est de simplifier l'accès en supprimant les dérogations exceptionnelles délivrées par l'OFSP. La prescription d'un médecin traitant sera alors suffisante pour accéder à ce traitement.

La Suisse suit le modèle canadien par la simplification de l'accès au cannabis dans un objectif médical. Cependant, l'absence de prise en charge de ces traitements reste un facteur limitant au développement de ces traitements.

3) L'Allemagne

L'Allemagne a récemment autorisé le cannabis médical. Les premières actions pour obtenir l'accès au traitement datent de la fin des années 90. Un long chemin judiciaire a lieu entre les patients réclamant l'accès au cannabis pour se soigner et l'Institut fédéral des produits de santé (BfArM). En 2004 puis en 2006, la cour constitutionnelle fédérale et la cour sociale fédérale ont rendu des décisions décrivant les critères conditionnant un usage d'urgence du cannabis. Elles ont aussi imposé une prise en charge par l'assurance maladie si aucune autre alternative thérapeutique n'est possible pour un patient sans espoir de guérison (256). De plus, l'association internationale pour le cannabis médical (IACM), créée en 2000, a œuvré pour que les patients aient la possibilité d'avoir accès au cannabis thérapeutique. Cette association a participé à la mise en place d'un débat entre professionnels de santé et patients ainsi qu'à la mise en avant des études scientifiques (257).

En février 2009, plusieurs dizaines de patients reçoivent l'autorisation de se soigner avec des produits issus du cannabis par le BfArM. Les produits sont importés des Pays-Bas et délivrés en pharmacie après présentation d'une ordonnance. Aucune prise en charge par l'assurance maladie n'est prévue (256). Le Sativex® est autorisé depuis 2011 sous le statut de médicament, il est donc pris en charge par les assurances. En 2012, suite à des décisions judiciaires, l'Etat est contraint d'autoriser trois patients à cultiver des plants de cannabis chez eux pour une durée déterminée. Par la suite, cette autorisation n'a pas été renouvelée (258).

Avant 2017, près de 1000 patients ont obtenu l'autorisation de se soigner grâce au cannabis thérapeutique. En 2017, la légalisation cannabis médical est votée par le parlement. Ainsi, les médecins peuvent prescrire du cannabis médical pour certaines pathologies en l'absence d'alternatives thérapeutiques (248). Les

assurances maladies sont tenues de prendre en charge ces traitements pour les patients en soins palliatifs et atteints de maladies chroniques.

L'Etat est chargé de fournir les patients via les pharmacies mais l'auto-culture demeure interdite. Dans un premier temps, l'Etat a importé les produits puis a organisé sa propre production de cannabis. Ainsi en 2019, trois entreprises (Aurora, Aphria et Demecan) sont sélectionnées pour fournir aux pharmacies les fleurs de cannabis, des huiles ou encore des teintures de cannabis. Les premières livraisons sont attendues pour la fin de l'année 2020 avec pour chaque entreprise un quota de produits à fournir sur quatre ans. Depuis 2017, le nombre de patients a fortement augmenté passant de 1000 patients à 40000 à la fin de l'année 2018 (259). Les autres médicaments à base de cannabinoïdes sont autorisés : le dronabinol est disponible par importation (Marinol® ou en préparation magistrale) ainsi que le Cesamet®. Ces médicaments peuvent être remboursés par les assurances après l'étude du dossier médical justifiant des bénéfices apportés (260). Concernant la législation globale du cannabis, sa production, la vente et la possession est interdite. Cependant, selon les régions, il est autorisé de posséder une certaine quantité de cannabis sans craindre une amende.

L'accès au cannabis est très variable, avec notamment la capacité de certains pays à produire leur propre cannabis et à fournir ses voisins. Nous avons aussi vu que dans certains pays, c'est l'approche compassionnel qui a permis l'avancée de la législation et non les preuves scientifiques comme au Canada. Certains pays ont légiféré dans un objectif de santé publique tandis que d'autres par l'obligation de respect du droit à se soigner. Dans les différents modèles que nous avons vus, on retrouve certains points communs entre les différents pays avec notamment une mise en place très stricte des programmes de cannabis médical suivie par un assouplissement des réglementations ainsi que le recours à cette thérapie en dernière intention. Aussi, le prix de ces traitements, non négligeable, est le plus souvent à la charge des patients ce qui crée des inégalités d'accès.

2. Vers un modèle Français

Comme on l'a vu dans les autres pays, la problématique du cannabis thérapeutique n'est pas qu'une question scientifique et de santé publique mais aussi une question de droit et de liberté. L'avance de nombreux pays européens sur la France en termes de réglementation lui permet de s'appuyer sur les systèmes existants et sur leurs retours d'expériences après plusieurs années de pratique.

A. Etat des lieux

Le débat autour de l'usage médical du cannabis dure depuis de plusieurs années. De nouveaux termes sont apparus pour identifier les différentes utilisations. La société a évolué avec la création d'associations de patients et un avis globalement favorable à l'autorisation du cannabis médical.

1) Les nouvelles notions autour du cannabis

Les récents débats et la médiatisation du CBD de ces dernières années ont fait émerger de nouvelles notions autour de l'usage du cannabis entraînant une confusion dans le débat de l'autorisation du cannabis en thérapeutique.

a) Le cannabis médical

Le cannabis médical ou thérapeutique, comme on l'a déjà vu, se divise en deux catégories avec les spécialités pharmaceutiques ayant une AMM et les préparations contenant des cannabinoïdes. Le professeur Nicolas Authier, président du Comité Scientifique Spécialisé et Temporaire (CSST), a choisi la notion de cannabis médical pour mettre en avant la finalité des produits plutôt que de promouvoir l'image de plante miracle qui s'ancre dans la société (261). Actuellement, en France, la catégorie des spécialités pharmaceutiques est la seule existant réellement car c'est la seule qui est légale. Mais, elle concerne encore peu de patients : en effet, 508 ATU ont été délivrées pour le Marinol® entre 2006 et 2013, soit en moyenne 72,5 autorisations par an (262) et 558 ATU pour l'Epidyolex® depuis 2018 (263).

b) Le cannabis récréatif

Le cannabis récréatif correspond à une consommation dans un objectif de détente, d'euphorie et de désinhibition. Il est défini par opposition au cannabis thérapeutique. Le terme de cannabis récréatif regroupe plusieurs types de consommation avec une visée sociale ou auto-thérapeutique (264).

L'objectif social se retrouve plutôt dans les consommations de groupe chez les adolescents et les jeunes adultes dans un cadre festif. Ainsi, l'intention est d'améliorer ses capacités à s'intégrer dans un groupe avec un effet de désinhibition et de partager des nouvelles sensations.

Le cannabis à visée auto-thérapeutique est plutôt une pratique solitaire dans le but de soulager des sensations anxieuses ou dépressives. On retrouve ces pratiques à l'adolescence, ce qui pose problème car elles peuvent cacher des troubles psychiatriques. Ainsi, une étude a pu évaluer l'importance de cette pratique chez les jeunes. Selon l'enquête ESCAPAD datant de 2017, réalisée par l'OFDT, un tiers des jeunes consommateurs âgés de 17 ans déclare un usage dans un objectif auto-thérapeutique (237).

On les retrouve aussi chez des personnes plus âgées atteintes de pathologies chroniques douloureuses ou subissant les effets indésirables de traitements comme les chimiothérapies. Ces individus correspondent aux patients ciblés par la mise en place d'une distribution de cannabis thérapeutique. Certains de ces patients n'ont jamais expérimenté le cannabis avant cette pratique d'auto-soulagement. Actuellement en France, cette pratique se classe dans le cannabis dit récréatif. Cependant, dans le cas où le cannabis médical est autorisé, l'ensemble des individus, si l'usage de cannabis est justifié médicalement, vont rejoindre le groupe des patients consommant du cannabis médical.

c) Le cannabis bien être

La notion de « cannabis bien être » ou de « cannabis light » ont été créées par l'apparition d'un marché du CBD. En effet, l'absence d'effet psychotrope et la mise en avant de son effet relaxant, a classé médiatiquement et socialement le CBD comme un cannabinoïde à part. Cette terminologie est encouragée par le syndicat national du chanvre français, les entreprises et les start-up qui veulent ouvrir ce marché sur le sol français et ne pas le laisser à la vente par correspondance par internet. Ces entreprises veulent différencier l'image du cannabis « bien-être » de celle du cannabis récréatif. Cependant, le débat à propos du cannabis médical est utilisé afin de promouvoir ce « cannabis light ». Le syndicat du chanvre français a d'ailleurs récemment changé de nom en enlevant la notion de bien être de son titre pour ajouter à leurs préoccupations, la défense du chanvre thérapeutique.

Cette catégorie regroupe un large éventail de produits alimentaires (ou Novel food), de cosmétiques ou de compléments alimentaires. Ces derniers sont souvent présentés comme ayant des propriétés anti-stress ou apaisantes. Ce secteur intéresse aussi les grandes entreprises du tabac et de l'alcool qui investissent massivement dans les entreprises spécialisées dans le cannabis et avec le développement de boissons infusées au cannabis (265).

Une mission d'information parlementaire a été lancée en mars 2020 pour mieux identifier les différents usages (232). Ces différentes notions pour parler d'une même plante mais des composés parfois différents participent à une confusion autour de la compréhension de la problématique de l'usage thérapeutique.

2) Quelle est la réalité du terrain ?

a) Type de consommation

L'importance de l'utilisation médicale du cannabis en France est difficile à évaluer étant donné qu'il n'y a pas d'études statistiques permettant d'obtenir une vision globale de cette problématique. La médiatisation de l'autorisation du Sativex® a amené un espoir à certains patients, qui s'est soldé par un échec. Six ans après son approbation, il n'est toujours pas possible de s'en procurer en France. Ainsi, plusieurs milliers de patients ont déjà contourné la loi et se sont procurés du cannabis de manière illégale ou en se fournissant à l'étranger (266).

Des témoignages de patients expliquent qu'il est possible de se procurer des produits Bedrocan® en allant consulter un médecin néerlandais avec une ordonnance d'un médecin français (223,224). Le médecin peut alors traduire l'ordonnance française et le patient ira directement en pharmacie. Pour ramener son traitement en France, il est nécessaire de faire une demande d'autorisation de transport dans l'espace Schengen. Cependant, en France, les produits Bedrocan® étant considérés illégaux, ils peuvent être confisqués en cas de contrôle. Le coût de la consultation, du médicament et du déplacement est à la charge du patient (225). Cependant, il est plus facile d'obtenir du cannabis illégalement que de se procurer les médicaments autorisés dans les pays limitrophes. S'agissant de l'accessibilité, des témoignages de patients évoquent le long chemin pour trouver la manière de consommer qui les soulagera. De l'achat sur le marché noir à l'auto-culture, de la consommation de joint ou de tisane à la confection de space cake, chaque patient a sa propre histoire avec le cannabis (267). L'internet regorge de sites conseillant les consommateurs sur les variétés de cannabis à privilégier selon les pathologies et les symptômes et assurant la vente de graines par correspondance comme Sensi-Seeds ou Alchimiaweb pour ne citer qu'eux. Pour les consommateurs privilégiant le CBD, le nombre de sites proposant la vente et la livraison est encore plus important. Cette réalité pose l'argument de la sécurité sanitaire concernant la législation du cannabis thérapeutique. L'augmentation du taux de THC dans le cannabis présent sur le marché noir ainsi que l'ajout de produits de coupe plus ou moins toxiques renforcent ce risque sanitaire (268,269). Les patients, souvent polymédiqués, consommant ces produits, n'ont aucune assurance de la qualité du cannabis qu'ils vont consommer et des risques encourus.

b) Les chiffres

De nombreux chiffres sont disponibles concernant le nombre de patients pouvant être concernés par cette autorisation sans pour autant être vérifiable. Certains députés et sénateurs annoncent que 300 000 à 1 million de patients seront les bénéficiaires de cette réforme (270,271). Cependant, le professeur Authier

estime, quant à lui, que 10 000 à 20 000 patients seront concernés étant donné les indications prévues dans le projet (272). D'autres estimations sont disponibles par le syndicat du chanvre ou des associations militants pour la légalisation du cannabis thérapeutique (273). Dans un livre blanc publié en juin 2019, le syndicat évalue à 2,3 millions de patients pouvant bénéficier du cannabis thérapeutique selon les critères du CSST. Ce chiffre augmente à 21 millions de patients si les critères de l'association internationale pour le cannabis médical sont pris en compte. Cette dernière estimation tient compte de pathologies dont l'efficacité du cannabis médical n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique comme l'asthme, la maladie d'Alzheimer ou encore les troubles psychiatriques.

3) Qu'en pensent les français ?

a) La population générale

En 2018, le laboratoire d'idée Terra Nova en collaboration avec l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP) a dirigé une enquête auprès des français pour connaître leurs avis sur le cannabis récréatif, le cannabis thérapeutique et une possible évolution de la législation (233). Dans cette enquête, plusieurs éléments sont intéressants à relever.

Concernant la dangerosité du cannabis, les français lui ont attribué une note de 7,8 sur une échelle de 1 à 10. En comparaison, ils ont attribué une note de 7,7 pour l'alcool et de 8,2 pour le tabac. Ainsi, le tabac est perçu comme plus dangereux que le cannabis tandis que l'alcool à un même niveau de risque. Concernant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, 82 % des interrogés sont favorables à un usage encadré et 56 % à son remboursement par la sécurité sociale. Aussi, 73 % veulent que l'Etat investisse dans les recherches scientifiques concernant cette plante. Concernant les lieux d'approvisionnement, 61 % sont favorables à la délivrance en pharmacie, 36 % en boutique spécialisée et 13 % en bureau de tabac. Ces chiffres montrent bien que les français ont conscience que le cannabis n'est pas un produit comme les autres et que son usage doit être encadré et associé à des conseils. Cependant, 62 % approuvent la mise à disposition du cannabis sous toute ses formes pour un usage médical notamment sous forme fumée qui est une voie d'administration qui n'est pas proposée dans de nombreux pays. La voie par inhalation suite à une combustion est celle qui présente le plus de risques pour la santé.

Dans le cas d'une organisation étatique du commerce du cannabis, les recettes engendrées par la création du marché devraient être utilisées pour financer le système de santé pour 53 % des sondés ainsi que pour la lutte contre les trafics (42%) et la prévention et l'information sur les drogues (38%). En 2019, ces chiffres

sont confirmés par l'étude de l'OFDT portant sur l'année 2018. Cette enquête montre que 91% des français sont favorables à l'autorisation du cannabis médical (274).

Ainsi, on peut déduire de ces études, que les français apportent un soutien massif à l'autorisation encadrée du cannabis médical. De plus, l'enquête de Terra Nova apporte plus d'informations concernant la manière dont le circuit de distribution doit s'organiser notamment via les pharmacies. Aussi, elle retranscrit une volonté d'égalité d'accès à ces traitements avec une prise en charge par l'assurance maladie. Enfin, au niveau économique, les français ont conscience des bénéfices économiques que peut apporter la culture du cannabis et la possibilité de réinvestissement dans la santé.

b) Les médecins

A propos des institutions médicales comme l'Ordre des médecins ou l'Académie nationale de médecine, il n'y a pas de communiqués officiels exprimant un avis clair. Ils mettent en avant leurs recommandations ou réticences en cas de légalisation sans pour autant valider ou s'opposer à celle-ci (275). L'ordre met en avant ses inquiétudes concernant l'image envoyée à la population sur le danger du cannabis ou encore le respect du code de déontologie dans le cadre de ces traitements. La sécurité du prescripteur est aussi un point important qui nécessite l'élaboration de règles de prescription claires et précises. Concernant le risque d'addiction, une surveillance supplémentaire devra être instaurée. La fédération addiction met en avant le risque pour les plus jeunes et les patients ayant des troubles psychiatriques. De plus, elle précise que dans les pays où des indications peu précises sont autorisées, des mésusages ont été observés à l'inverse des pays ayant restreint le nombre d'indications (275).

La position des médecins a pu être évaluée grâce à différentes enquêtes. En 2018, le Journal International de Médecine a réalisé un sondage auprès de 699 professionnels de santé aboutissant à 56 % d'avis positifs concernant la prescription de cannabis (276). Un autre sondage, réalisé en juillet 2019 par le quotidien du médecin confirme ces chiffres avec 54 % de médecins favorables et 39 % de médecins défavorables (277). Une étude Medscape datée de juin 2020, a évalué, quant à elle, l'opinion des médecins sur la légalisation du cannabis récréatif. Elle a recueilli 58 % d'avis négatifs contre 42 % de professionnels favorables (278).

c) Les pharmaciens

L'Ordre des pharmaciens est favorable à l'implication des pharmaciens dans la dispensation du cannabis et à son ouverture en officine. Au niveau

réglementaire, l'ordre propose que les produits soient considérés comme stupéfiants et sous le statut de préparations pharmaceutiques plutôt que celui de plantes médicinales étant donné qu'il est interdit de délivrer des substances classées stupéfiantes en dehors de spécialités ou de préparations (279).

L'Académie nationale de pharmacie a publié en juin 2018 un avis tranché sur l'utilisation du terme de cannabis thérapeutique. Selon elle, l'utilisation des termes thérapeutique ou médical est « abusive et dangereuse » concernant les préparations à base de cannabis étant donné que l'ensemble des étapes menant au statut de médicament n'ont pas été effectuées (275). L'académie met en avant l'absence d'études cliniques satisfaisantes et la présence de nombreux risques de ce traitement notamment cardio-vasculaire. Ainsi, pour cette assemblée, l'importance de l'arsenal thérapeutique existant ne justifie pas d'autoriser une nouvelle molécule (279).

4) Les attentes des associations de patients

Il existe de nombreuses associations qui défendent l'autorisation du cannabis médical. L'association NORML (National Organization for the Reform of Marijuana Law) est une association internationale qui défend la légalisation totale du cannabis. En France, l'association UFCM I Care (Union Francophone du Cannabis Médical) milite pour la légalisation de l'usage médical de la plante. Ces deux associations ont été entendues lors des auditions du CSST pour exprimer leur point de vue sur la mise en place d'une législation. Ces associations ont pour but d'informer les malades et de mettre en avant les articles scientifiques publiés sur le sujet. L'UFCM I Care s'est rassemblée avec d'autres associations dont ACT-UP pour former le collectif Alternative pour le Cannabis à visée Thérapeutique (ACT) (280). Cette structure a fait des propositions concernant l'expérimentation à venir dans quatre sous-parties. On y trouve des recommandations à propos de l'expérimentation en cours, du rôle des médecins et des pharmaciens ainsi sur les avancées dans la recherche. Parmi ces propositions, l'association souhaite la suppression des poursuites judiciaires contre les usagers de cannabis thérapeutique et une prise en charge par l'assurance maladie. Ils proposent aussi la prescription par tous les médecins et l'autorisation pour les pharmaciens de réaliser des préparations magistrales. Enfin, ils proposent de créer un outil de recueil d'informations directement des patients, sous responsabilité associative. D'autres associations de patients ont été entendues lors des auditions notamment Epilepsie France, France Parkinson et l'Alliance Maladies Rares.

B. Projet d'expérimentation

Après l'essor du cannabis thérapeutique chez nos voisins européens, la France s'y est intéressée en 2018. A l'origine de cette réflexion, plusieurs arguments ont été pris en compte. L'augmentation du nombre d'études scientifiques internationales montrant l'intérêt thérapeutique du cannabis dans certaines indications est l'un des facteurs déclenchants de cet engouement.

De plus, la situation de nombreux patients, obligés de détourner la réglementation, dans un objectif thérapeutique, a alerté les pouvoirs publics. Ainsi, l'indisponibilité du Sativex® en France force certains patients à se le procurer à l'étranger (223,225). L'Espagne, la Suisse, le Royaume-Unis ou encore la Belgique font partie des pays privilégiés pour obtenir le Sativex® tandis que les Pays-Bas sont prisés pour obtenir les produits de l'entreprise Bedrocan. Avec un prix européen moyen de 440 euros par mois (281), le Sativex® représente un coût très élevé pour les patients sans compter les frais de déplacement et les consultations chez les médecins ou spécialistes locaux. De plus, les médecins français ont le droit de prescrire du cannabis médicinal à leur patient, étant donné que les ordonnances sont valables dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

Le problème de sécurité sanitaire est aussi à l'origine de cette réflexion notamment pour les patients qui font le choix de se tourner vers le trafic pour se fournir en cannabis ou de produire eux même leur propre matière première (225).

1) Déroulé de l'expérimentation

En septembre 2018, l'ANSM annonce la création d'un comité scientifique qui est chargé de "l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France". Le CSST a pour objectif de prévoir un système d'organisation et d'évaluer son fonctionnement en situation réelle tout en déterminant l'adhérence des personnels soignants et des patients (226). Il est constitué de médecins et spécialistes de la douleur, neurologues, oncologues ou encore sociologues ainsi que de plusieurs associations de patients dont l'association d'usagers comme la lutte nationale contre le cancer ou encore l'union pour la lutte contre la sclérose en plaques (231).

Les consultations et la mise en place de ce nouveau système ont duré un an. Les premières indications du CSST sont publiées le 27 décembre 2018 puis le rapport définitif est présenté en juin 2019. En juillet 2019, l'ANSM valide le projet qui est voté dans un amendement de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) en octobre 2019 (225). Cette loi est définitivement adoptée en décembre 2019 et inclut une prise en charge totale des traitements sur toute la durée de l'étude.

L'expérimentation va se dérouler en plusieurs phases, avec une première période de six mois pour sélectionner les patients, suivi de six mois d'expérimentation. Des rapports d'analyse devront être transmis au bout de trois mois puis à la fin de l'expérimentation. La première phase devait débuter en septembre 2020 mais suite à la période sanitaire particulière liée au coronavirus, l'inclusion des patients débutera finalement en mars 2021. Cette étude va rassembler 3000 patients pour une durée moyenne de traitement de six mois (282).

2) Le statut du cannabis

Un des premiers points à aborder est le statut qui sera attribué au cannabis. En effet, on a pu voir que dans plusieurs pays, le cannabis médical n'a pas le statut de médicament. Pour obtenir le statut de spécialités pharmaceutiques, il est nécessaire d'avoir un niveau de preuve scientifique suffisant. La synthèse des études actuelles sur le cannabis ne permettrait pas, *a priori*, d'atteindre ce niveau. Ainsi, l'hypothèse la plus probable est d'accorder le statut de médicament sous forme de préparations pharmaceutiques ce qui réduit le risque de détournement par rapport au statut de plante médicinale. Cette hypothèse nécessite une modification de la loi qui autorise l'utilisation et la commercialisation du cannabis uniquement pour les spécialités pharmaceutiques (Article R 513-86 du Code la santé publique) (283). De plus, au vu du risque de dépendance, ces produits appartiendront à la classe des stupéfiants ce qui va conditionner les règles de prescription, de conservation et de délivrance particulière (238).

3) Les enjeux de l'expérimentation

Cette expérimentation doit répondre à plusieurs critères essentiels dont l'efficacité, avec la recherche de posologies et de méthodes d'administration permettant une balance bénéfique/risque équilibrée ainsi que la sécurité envers les patients et les prescripteurs mais aussi l'ensemble du circuit d'approvisionnement.

a) L'efficacité

Le premier enjeu est celui de l'efficacité. Le comité a rassemblé les études scientifiques, écouté les associations de patients et analysé les expériences des pays ayant déjà autorisés le cannabis médical (226). De ces premières consultations, cinq indications ont été sélectionnées pour la mise en place de cette expérimentation :

- Les douleurs neuropathiques réfractaires,
- Les situations palliatives,
- Les symptômes rebelles en oncologie (nausées et vomissements, anorexie, ...),
- Les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes,
- Les spasticités douloureuses liées à la sclérose en plaques ou d'autres pathologies.

Ces indications ont été validées scientifiquement et la mise en place d'un traitement contenant du cannabis apporte une amélioration qualitativement ou quantitativement prouvée.

En plus de ces indications, le choix de la forme galénique regroupe la notion d'efficacité mais aussi de sécurité. Ainsi, rapidement, l'administration du cannabis par combustion (sous forme de cigarettes) a été écartée des voies envisagées, à cause des risques pulmonaires. Les préparations seront donc réalisées à partir de fleurs séchées ou d'extraits de cannabis à spectre complet, c'est-à-dire contenant l'ensemble de composants naturellement présents dans la plante.

Plusieurs formes galéniques ont été retenues pour répondre à la problématique du délai et de la durée d'action :

- Pour obtenir une libération immédiate des principes actifs, les formes sublinguales seront disponibles ainsi que les fleurs séchées qui seront inhalées par vaporisation.
- Pour obtenir une libération prolongée, la forme orale est privilégiée avec des solutions buvables ou encore des capsules d'huile.

Différents dosages seront disponibles et déterminés par le ratio de THC/CBD. Ainsi, il y aura à disposition des médecins, trois mélanges où le CBD est majoritaire (1/20, 1/50, 5/20), un mélange contenant majoritairement du THC (20/1) et un mélange équimolaire (1/1).

b) La sécurité

La sécurité du patient est le premier point à aborder. C'est pour cette raison que l'administration par voie fumée a été écartée dès les premiers rapports du CSST. Le respect du bon usage de la préparation est aussi important tout en étant plus délicat. En effet, contrairement aux médicaments traditionnels, il n'y a pas de posologie fixe pour chaque pathologie. Concernant les spécialités contenant des cannabinoïdes, les références posologiques sont plus précises que pour les préparations. Par exemple, l'initiation d'un traitement au Sativex® suit une titration c'est-à-dire l'augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre la dose minimale efficace avec le minimum d'effets indésirables. Aussi, une posologie maximale journalière, de 12 pulvérisations par jour maximum, est à respecter et le tableau suivant montre la démarche à suivre pour l'augmentation du nombre de prises.

Tableau 4 : Adaptation de posologie du Sativex® chez l'adulte

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

Pour renforcer la sécurité des patients, une liste de contre-indications a été validée par le comité notamment l'interdiction de prescription aux femmes enceintes et allaitantes ainsi qu'une contraception obligatoire chez la femme en âge de procréer. En parallèle, un réseau de pharmacovigilance va être mis en place via les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) et le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP).

L'instauration d'une traçabilité doit aussi être prise en compte. Il est nécessaire de réaliser un suivi du patient par le biais d'un registre national électronique répertoriant pour chaque patient les posologies administrées, l'efficacité et les effets indésirables ressentis. De plus, dans le but d'évaluer la performance du système d'expérimentation, des questionnaires d'opinion seront proposés aux patients notamment sur l'organisation du circuit et les difficultés potentielles. Les prescripteurs et pharmaciens assurant la délivrance seront aussi inscrits dans ce registre.

Il est aussi important de sécuriser les prescriptions. Ainsi, dans un premier temps, la prescription sera possible uniquement par des médecins volontaires consultant dans des structures spécialisées sélectionnées. L'ensemble des prescripteurs participant à l'expérimentation seront formés par le biais d'une plateforme en ligne disponible à partir de décembre 2020. Une fois le traitement stabilisé, le renouvellement sera possible par les médecins traitants.

L'ensemble des préparations proposées sera classé dans le groupe des stupéfiants ce qui garantit une traçabilité et une fiabilité de la prescription. Pour limiter le risque de trafic, le nombre de distributeurs sera restreint. Aussi, les pharmaciens seront chargés de la délivrance en pharmacie hospitalière dans un premier temps puis en officine lorsque la posologie sera stabilisée. Une formation est aussi prévue pour tout professionnel de santé délivrant ces produits et pour les infirmières qui participent aux suivis médicamenteux du patient.

Concernant l'organisation du circuit de production et de la qualité des produits, il est nécessaire de définir un cahier des charges à propos des règles de culture indiquant les variétés autorisées, les bonnes pratiques de fabrication. De plus, les taux de principes actifs attendus dans les produits finis seront définis dans ce cahier ainsi que des méthodes de contrôles standardisées qui devront être appliquées par tous les producteurs. Pour être autorisées à produire ce cannabis thérapeutique, les entreprises devront respecter ces bonnes pratiques et une inspection sera nécessaire avant toute autorisation (229). Dans l'enceinte des pharmacies, qu'elles soient à usage intérieure ou officinales, le cannabis devra être conservé dans une armoire sécurisée dédiée uniquement à ces préparations et non pas avec les autres médicaments stupéfiants.

Le modèle d'expérimentation est largement inspiré de nos voisins européens ayant déjà mis en place le cannabis. Cette organisation est sécurisée pour limiter les risques de détournement et de mésusage. Cependant, la mise en place de ce modèle apporte de nouvelles questions concernant son impact sur la société.

C. Impact sur la société

L'autorisation de traitements contenant du cannabis aboutit à des interrogations qui concerne l'ensemble de la société. De nombreux enjeux, de tous horizons, sont mis en avant. Cependant, ils ne doivent pas intervenir dans la décision de légaliser le cannabis médical.

Le premier est celui de l'autorisation du cannabis récréatif. Cette question revient régulièrement en France et le débat sur le cannabis médical a été l'occasion pour les partisans de la légalisation de mettre en avant leurs positions.

L'intérêt économique est aussi un point important faisant l'objet d'un fort lobby. Le marché du cannabis légal est en expansion partout dans le monde et représente un chiffre d'affaire très important. Les acteurs français veulent obtenir l'autorisation de produire le cannabis médical en France.

Le dernier point abordé est celui de la place des professionnels de santé. Cette dernière partie ne représente pas les questionnements de l'ensemble des professionnels de santé. Elle est le résultat de réflexions personnelles sur la mise en place réelle de l'expérimentation et des ajustements pouvant être nécessaires par la profession dans le cas où elle serait généralisée.

1) Légalisation du cannabis

La légalisation du cannabis médical a augmenté la visibilité des associations qui prônent l'accès légal au cannabis. Est-ce que l'autorisation du cannabis médical n'est pas la première étape d'une légalisation du cannabis de manière générale ?

Comme nous l'avons vu précédemment, seuls deux pays ont totalement légalisé le cannabis, le Canada et l'Uruguay, ainsi qu'un certain nombre d'Etats américains. La tendance européenne est à la dépénalisation plutôt qu'à la légalisation. Le Portugal et les Pays-Bas ont dépénalisé la consommation de cannabis bien avant de légaliser le cannabis thérapeutique. Récemment, la République tchèque, l'Italie ou encore la Belgique ont aussi dépénalisé la consommation personnelle de cannabis. Actuellement, le Luxembourg se prépare à légaliser le cannabis récréatif.

La médiatisation autour du cannabis thérapeutique a fait ressurgir la question du cannabis récréatif. La problématique du cannabis récréatif s'articule entre plusieurs pôles : économique, sanitaire et sécuritaire. Chacune de ces notions renvoie à des intérêts différents. D'un point de vue économique, la légalisation du cannabis régulé par l'Etat aboutirait à la mise en place de taxes permettant à celui-ci de réaliser des bénéfices et de diminuer la dette. D'un point de vue sanitaire, c'est le risque de dépendances et de dégradation de l'état de santé notamment des jeunes consommateurs qui est crucial. De plus, la légalisation permettrait aux consommateurs d'avoir accès à des produits standardisés dont la qualité est contrôlée. Enfin, selon la logique sécuritaire, le principal objectif est d'éliminer le trafic de stupéfiant et l'insécurité autour de ces réseaux. Autour d'un même sujet, différentes priorités se confrontent sans apporter de résultats. En effet, la France est le pays avec à la fois la plus forte consommation de cannabis et la plus forte répression envers ces pratiques.

Cette constatation est le principal argument en faveur d'une évolution de la législation. En juin 2019, le Conseil d'Analyse Economique (CAE) publie une note recommandant l'organisation d'un monopole d'Etat du cannabis (284). Ce conseil regroupe des économistes chargés de conseils économiques auprès du Premier ministre. Ainsi, le CAE propose la création d'une agence de régulation nationale encadrant la production et la distribution du cannabis. L'objectif est de garantir un produit de qualité à prix bas pour éliminer le marché illégal. Concernant les réglementations de distribution, l'interdiction aux mineurs est primordiale et son application doit être respectée et vérifiée par des contrôles policiers. Ainsi, les bénéfices engendrés pourront être réinvestis dans la lutte contre les addictions.

En parallèle, des tribunes sont régulièrement publiées par des personnalités pour appeler à une légalisation encadrée comme en juin 2020. Cette tribune met en avant des arguments sanitaires, sécuritaires et socio-économiques (285,286). Ils se rapprochent de ceux avancés par le CAE. Un premier projet de loi en faveur de la légalisation a été déposé en janvier 2014 puis rejeté

par le Sénat en 2015 (287). En juillet 2019, un nouveau projet est déposé, il est en cours d'étude par la commission des affaires sociales (288).

L'enquête Terra Nova montre que les français sont encore partagés sur l'autorisation du cannabis récréatif. En effet, 44 % des sondés sont favorables à la régulation du cannabis tout en maintenant certains interdits comme la consommation dans les lieux publics. Ce chiffre diminue à 41 % si l'usage est légalisé sans restrictions d'usage (289). Ce chiffre est en augmentation depuis de nombreuses années, en 1996, seul 26 % des Français y étaient favorables.

L'ensemble des actions, sondages et publications a amené le gouvernement à réaffirmer sa position. En Juin 2019, la ministre des transports, Elisabeth Borne, a rappelé l'opposition du gouvernement à la légalisation du cannabis récréatif (290). Le gouvernement a mis en avant sa position face à la lutte contre les trafics de drogue. Ainsi, au cours de l'année 2020, l'Etat a mis en place une nouvelle mesure, qui d'un point de vue pénal, assouplit la législation. La loi de réforme de la justice datant du 23 mars 2019 prévoit la mise en place d'une amende pour consommation de stupéfiant. A l'état d'expérimentation en juin 2020, elle est généralisée le 1^{er} septembre 2020. Cette amende forfaitaire délictuelle concerne les personnes interpellées pour consommation de stupéfiants. Le montant, de 200 euros, peut être majoré ou minoré selon les délais de paiement. Elle est accompagnée d'un procès-verbal électronique et de l'inscription du délit au casier judiciaire. Elle s'applique uniquement aux personnes majeures présentant leurs papiers d'identités et reconnaissant leur consommation. Le remplacement de la condamnation par l'amende simplifie l'administratif mais fait disparaître l'obligation de soin précédemment prévue lors du jugement. Ainsi, la réponse sanitaire de la condamnation est remplacée par une sanction financière. En l'espace de deux mois, 545 amendes ont été comptabilisées sur les cinq villes où l'expérimentation a eu lieu (291). Cette nouvelle loi peut traduire une sorte de dépénalisation en remplaçant les poursuites judiciaires par une simple amende. L'objectif est de réduire le délai entre l'infraction et la décision de justice. Cependant, des contestations s'élèvent et mettent en avant la poursuite d'une politique répressive sur les usagers (292). Cette mesure fait actuellement l'objet d'un recours devant le conseil d'Etat. En effet, le fichier des contrôles automatisés qui permet de fichier les infractions routières pour une durée de dix ans, a été étendu en avril 2020 à l'ensemble des amendes forfaitaires (293). Ce fichage des consommateurs est remis en question par certaines associations qui veulent l'annulation selon le respect de droits de l'Homme.

La mission parlementaire d'information sur les usagers du cannabis qui est en cours doit apporter des propositions concernant chaque usage. Caroline Janvier, rapporteur de la mission, et plus particulièrement de la section cannabis récréatif, annonce que l'objectif est de trouver une solution pour améliorer la prévention envers les usagers et faire disparaître le marché illégal de drogue (294). Au terme de cette mission, certains parlementaires souhaitent aboutir à un projet pouvant être présenté pour les élections présidentielles de 2022. La décision de légaliser ou non le cannabis récréatif est une décision politique dont l'impact sociétal entraîne de nombreuses

réticences. Ainsi, l'approche des élections favorise les spéculations et dessert la cause du cannabis thérapeutique.

2) Culture du cannabis et retombées économiques

L'autorisation de cultiver le cannabis pour produire la matière première est un sujet qui est très présent. La France est actuellement le premier producteur européen de chanvre industriel. Certains agriculteurs souhaitent convertir leur production vers un cannabis thérapeutique. Dans l'attente de l'autorisation, certaines sociétés ont déjà investi pour être opérationnelles le plus tôt possible. La rentabilité de ce marché est un élément dont il faut tenir compte pour comprendre l'engouement pour la culture et la production du cannabis.

a) Production de cannabis

i. *La France, premier producteur d'opioïde médical*

Le principal risque associé à la culture du cannabis médical est le risque de détournement et de vol sur les plantations. Cette question est légitime et nécessite la mise en place d'une réglementation spécifique et sécurisée. En France, un modèle existe déjà, celui de la matière première de la morphine. En effet, la France est le deuxième producteur mondial d'opium légal après l'Australie (295).

Le cas de la fabrication de dérivés morphiniques est un modèle d'organisation de production pour des médicaments sensibles. En effet, en France, la culture de pavot à œillette est autorisée depuis 1932, date de création de Francopia. C'est la seule entreprise habilitée par l'Etat pour la culture et la production de matières premières à activité opiacée. Francopia est une filiale du laboratoire Sanofi qui produit chaque année 120 tonnes de principes actifs et exporte trois-quarts de sa production. Dans les années 2000, la surface de production a augmenté de 43 % atteignant 12 000 hectares en 2013 (296). La production française représente 20 % de la production mondiale annuelle. Deux variétés de pavot y sont cultivées : le pavot à opium riche en thébaïne et riche en morphine. Depuis 2013, une troisième variété est produite celle du pavot à opium riche en codéine (297).

Sous le contrôle du ministère de la Santé et du ministère de l'Intérieur, cette société travaille sous contrat avec des agriculteurs dont l'emplacement des champs est secret. Cette décision de monopole de Francopia est parue au Journal Officiel après avoir été validée par la commission européenne en 1999 (296,298). Les agriculteurs sont soumis à une clause de confidentialité concernant notamment les mesures de protection et de sécurisation (299). Selon un témoignage, des gendarmes surveillent les champs durant toute la période de floraison, et les agriculteurs ont quarante-huit heures pour détruire l'ensemble des parties non récoltées une fois celle-ci passée. L'application de ce modèle pour le cannabis est un sujet avec un grand intérêt économique.

ii. *La Creuse, volontaire*

Dans le cadre de l'expérimentation, l'approvisionnement en matière première se fera à l'étranger dans un premier temps car la production est toujours interdite en France. Mais, le sujet de la culture du cannabis n'est pas totalement fermé. En effet, lors des auditions de la mission d'information parlementaire sur le cannabis, la directrice générale adjointe de l'ANSM, Mme

Ratignier-Carbonneil, a évoqué la possibilité d'une production nationale si les producteurs répondent aux critères demandés (300). Suite à cette ouverture, une première coopérative, *in vivo*, a annoncé qu'un dossier de candidature était déjà prêt en attendant l'ouverture de l'appel d'offre.

Le département de la Creuse prépare le changement de législation depuis 2018. Le président de l'agglomération du Grand Guéret dans la région Nouvelle-Aquitaine, Éric Correia demande à ce que la Creuse soit le département d'expérimentation de la culture du cannabis en France (301,302). Depuis 2019, cette piste est sérieusement envisagée dans le cadre du Plan Particulier pour la Creuse (PCC) élaboré avec le gouvernement. Un dossier a été déposé en décembre 2019 proposant la production, la transformation et la mise en vente du cannabis médicamenteux. Ainsi, le Canna pôle 23 a loué un ancien bâtiment militaire pour y construire un espace de culture, clos et sécurisé, de production et de recherche.

A l'heure actuelle, le cahier des charges n'a toujours pas été publié et l'appel d'offre n'a pas été ouvert. La mise en place d'une production française nécessite plusieurs mois de préparation. Ainsi, il n'y aurait certainement pas de cannabis français disponible avant le deuxième semestre 2021 et le début des expérimentations.

iii. Un marché économique prometteur

C'est un secteur à part entière qui se crée depuis quelques années. La culture du cannabis regroupe à la fois le cannabis dit « bien-être », médical et du chanvre industriel. L'ensemble des acteurs défend une normalisation de la consommation du cannabis « bien-être » tout en sécurisant la production de matière première pour l'usage thérapeutique. Concernant le cannabis médical, la puissance économique du marché européen est estimée à 240 millions d'euros en 2019 selon le rapport du Marijuana Business Daily International (303). En parallèle, le marché global du cannabis légal est estimé à un milliard de dollars dans l'Union Européenne.

En France, il est difficile d'évaluer ce marché étant donné que la législation est floue. Cependant, un véritable écosystème de sociétés s'est créé autour de cette thématique. Le syndicat du chanvre français représente les entreprises de production, de transformations et de distributions. Aussi, des formations privées en lignes sont possibles pour former les futurs producteurs et commerçants du cannabis (304). En 2018, une centaine de commerces vendant des produits contenant du CBD ont ouvert. Suite à des contrôles, de nombreuses structures ont fermées. Depuis, on observe des réouvertures au compte-goutte suivant les régions et les décisions judiciaires. En effet, il existe une hétérogénéité de la tolérance envers ces commerces (305).

b) Obtention de produits standardisés

Nos voisins européens, ayant déjà autorisés le cannabis thérapeutique, ont choisi l'importation de cannabis ou la production encadrée par l'Etat. Toutes les entreprises autorisées doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'Union Européenne via l'annexe

7 traitant de la fabrication des médicaments à base de plantes. Pour valider le respect des BPF, un dossier de demande de certificat de conformité est à déposer et une inspection est réalisée par la direction européenne de la qualité du médicament et soin de santé (306).

Les entreprises fournissant l'Europe comme Aurora, premier importateur en Allemagne, se sont basées sur la Pharmacopée allemande pour déterminer ses processus de fabrication des produits (307). Ces entreprises ont obtenu la certification avant de commercialiser leurs produits. Concernant la standardisation des produits, il est nécessaire de garantir leur sécurité avec l'analyse des contaminants comme les moisissures, les pesticides ou encore les métaux lourds. Des études de stabilités pour garantir l'efficacité du médicament dans le temps sont aussi nécessaires.

Concernant le cannabis en lui-même, c'est la stabilité des taux de principes actifs qui est le point d'inquiétude du CSST. En effet, pour faciliter la posologie, il est important de garantir que, pour un type de produit autorisé, le ratio est identique dans chaque unité. Ce ratio dépend des variétés de cannabis utilisées et des conditions de culture. Pour pallier cette incertitude, le laboratoire Bedrocan utilise une seule variété de cannabis pour chaque produit (251). Par exemple, le produit Bedrocan® est obtenu uniquement à partir du cultivar *Cannabis sativa L. Afina*. Ainsi, le taux de THC est déterminé à 22 % tandis que le taux de CBD est inférieur à 1 % de CBD.

Les conditions de cultures doivent aussi être standardisées. Aux Pays-Bas, les Good Agricultural Practice (GPA) rassemblent l'ensemble des règles à suivre pour une standardisation de la production. La traduction des directives pour la culture du cannabis à usage médical du BCM néerlandais, énumère un certain nombre de facteurs concernés (308). Ainsi, le substrat de culture, l'intensité et la durée de l'exposition lumineuse, le taux d'humidité atmosphérique ou encore l'irrigation et la ventilation doivent être référencés. L'ensemble de ces facteurs doivent apparaître dans le dossier du lot. Le laboratoire Aurora dit atteindre une variation maximum de 10 % des teneurs dans ses préparations (307). Au Canada, des laboratoires indépendants doivent analyser les produits selon les critères déterminés par Santé Canada (307).

3) Réflexions autour de l'accès au traitement et du rôle du soignants

Les sujets abordés dans cette partie ne proviennent pas de publications officielles émises par le CSST mais d'interrogations personnelles quant aux modalités de l'application de cette expérimentation en pratique. L'autorisation de prescrire et de délivrer des médicaments à base de cannabis va amener les professionnels de santé à se former et à acquérir de nouvelles connaissances. Ils auront aussi un rôle d'éducateur du patient face à ses nouveaux traitements.

a) Garantir l'accès au traitement

i. Garantir une égalité d'accès territorial

Au cours de l'expérimentation, l'initiation des traitements sera réalisée par des centres spécialisés dont la liste n'a pas encore été publiée. Ces centres sont spécialisés dans la douleur ou

encore les épilepsies. Actuellement en France, le délai d'obtention d'un rendez-vous dans un centre de la douleur varie entre deux semaines et six mois (309). Dans le cadre de l'expérimentation, les patients auront un suivi particulier propre à l'étude. Cependant en condition réelle, il est nécessaire de se poser la question de l'obtention de conditions optimales de suivi des patients notamment par l'intégration des médecins traitants en prescription initiale. En effet, en 2017, seuls 7,3 % des patients douloureux chronique consultent un spécialiste (310). Les statistiques évaluent que les patients consultent dans les Structures spécialisées Douleur Chronique (SDC), cinq ans après le début de leur pathologie (309).

Ainsi, si l'expérimentation aboutit et se généralise, il sera nécessaire d'améliorer l'accès et le délai d'attente pour obtenir une consultation aux SDC. Il est aussi possible d'autoriser la primo-inscription aux médecins généralistes tout en lui proposant les formations nécessaires.

ii. Garantir une égalité d'accès financier

La prise en charge des traitements à base de cannabis par l'assurance maladie est une question importante concernant l'égalité d'accès. Dans de nombreux pays, ces traitements sont à la charge des patients correspondant à plusieurs centaines d'euros par mois.

En France, le prix du médicament et le taux de prise en charge par l'assurance maladie dépendent respectivement des critères de l'ASMR et du Service Médical Rendu (SMR) établis par la Haute Autorité de Santé. Le cas du Sativex®, dont le prix d'achat est à la source d'un désaccord entre l'assurance maladie et le laboratoire fabricant, n'est pas de bon présage concernant la prise en charge des préparations. L'ASMR est évalué à partir de plusieurs critères dont des études comparatives aux traitements de référence. Il existe encore peu d'études comparatives, notamment pour le traitement des nausées et vomissements chimio-induits, ce qui va compliquer l'évaluation des préparations dans la stratégie thérapeutique.

La question du remboursement est une notion importante concernant la mise à disposition des traitements au patient. En effet, le non remboursement de ces traitements impliquerait une inégalité liée aux moyens financiers des patients. De plus, la qualité pharmaceutique des préparations à base de cannabis fait que les prix sont plus élevés que les produits présents sur le marché illégal. Ainsi, cela pourrait créer deux catégories de patients : ceux ayant les moyens financiers leur permettant d'accéder à des traitements de qualité et ceux ne pouvant pas se procurer ces traitements et qui se tourneraient vers le marché illégal.

Le remboursement de ces préparations et la fixation du prix dépendent bien évidemment du prix de fabrication. Ainsi, une production nationale, sous la direction de l'Etat, pourrait permettre de maîtriser les coûts de fabrication et de limiter l'augmentation des dépenses de santé de l'assurance maladie. Comme on l'a vu précédemment, l'Allemagne rembourse intégralement les traitements tandis que la Suisse propose une prise en charge au cas par cas en fonction de

l'amélioration de l'état du patient. Ce dernier modèle peut être une bonne alternative au remboursement de chaque traitement.

b) Un nouveau rôle pour les professionnels de santé

i. *Formation des prescripteurs et choix thérapeutique*

La prescription de ces traitements nécessite une personnalisation avancée pour chaque patient. En effet, il n'y a pas de posologies standardisées mais une titration propre à chaque patient. Ainsi, l'initiation des traitements débutera avec la dose la plus faible possible et une augmentation de posologie en fonction des effets à intervalles réguliers. La survenue d'effets indésirables est aussi à surveiller attentivement pour évaluer la balance bénéfique/risque. Actuellement, aucun guide n'a été publié par l'ANSM ou le CSST pour accompagner les prescripteurs dans leur démarche. Cependant des documents sont disponibles dans les pays ayant déjà légalisé le cannabis thérapeutique (311,312). De manière générale, l'ensemble des recommandations conseille une posologie progressive avec une augmentation par palier. Les recommandations varient selon les formes pharmaceutiques et les voies d'administration.

Des études scientifiques ont montré qu'une dose de 30 mg/jour de THC est la dose maximale recommandée. Au-delà, les effets indésirables sont trop importants sans améliorer l'efficacité (313). Cependant, le guide rédigé par le BCM néerlandais, adressé aux médecins et pharmaciens, indique qu'il n'y a pas de dose maximale (314). Un guide australien rédigé par le ministère de la Santé est aussi à disposition pour aiguiller les médecins et les patients.

a. Choisir la voie d'administration

Le choix de la voie d'administration va dépendre de la pathologie du patient et de la durée d'action du traitement pour le soulager. Plusieurs voies d'administration sont à disposition du prescripteur : certaines pouvant agir rapidement sur une courte durée ou d'autres avec une longue durée d'action mais agissant plus tardivement. Un tableau récapitulant ces données se trouve ci-dessous.

Tableau 5 : Délai et durée d'action du cannabis selon les voies d'administration selon Santé Cannabis- Cannabis médical : Dosage et ajustement thérapeutique (315)

	Vaporisation	Pulvérisation buccale (Transmuqueux)	Orale (Huiles, Capsules)
Délai d'action	Rapide 5- 15 minutes	Moyen 30 minutes à 1 heure	Long 1-2 heures
Durée d'action	Courte 2-4h	Moyenne 4-6h	Longue 6-8h

Ainsi, le prescripteur choisira la voie la plus adaptée, pouvant combiner deux voies d'administration pour obtenir un traitement de fond associé à des interdoses à action rapide. Le prescripteur doit aussi prendre en compte les précautions de chaque voie. En effet, il est à noter que l'utilisation des dispositifs de vaporisation est déconseillée aux patients atteints de lésions pulmonaires étant donné que les vapeurs peuvent irriter les voies respiratoires.

b. Initiation des traitements

La voie d'administration détermine aussi la posologie d'initiation (316). Pour la tisane, il est conseillé de commencer avec une dose de 0,5 g (soit deux cuillères à café) pour un demi litre d'eau, en consommant une tasse le soir. A propos des formes huileuse administrées par voie sublinguale, 2 mg par jour sont suffisant. Pour la vaporisation, il est conseillé d'initier le traitement avec une dose de 200 mg (soit une cuillère à café) une fois par jour. L'augmentation de la posologie dépendra du ressenti du patient selon les effets thérapeutiques et indésirables. L'effet thérapeutique obtenu par vaporisation et par consommation de tisane se stabilise après deux semaines de traitements. L'augmentation de la posologie doit être lente avec plusieurs jours entre chaque palier.

ii. Education du patient

L'éducation du patient à ces nouveaux traitements est aussi une mission essentielle pour limiter le mésusage. Les prescripteurs, pharmaciens et infirmières seront au cœur de cette mission. Sans parler d'éducation thérapeutique qui inclut notamment la notion de connaissance de la maladie et ses répercussions, les professionnels de santé devront sensibiliser les patients à l'ensemble des informations entourant ses traitements. Ils devront aussi tenir compte des croyances que les patients ont sur le cannabis ce qui pourra influencer la prise de son traitement.

a. Effets indésirables et précautions d'emploi

Dans un premier temps, il est nécessaire de sensibiliser le patient aux risques liés à ce type de traitement. Il est donc primordial que le patient connaisse les effets indésirables physiques ou neurologiques survenant lors de la prise de THC. L'apparition de ces symptômes permettra de limiter la posologie maximale à laquelle le patient peut être exposé. Le risque d'addiction doit aussi être évoqué sans inquiéter le patient.

Tableau 6 : Effets indésirables pouvant survenir lors des traitements contenant du cannabis

Symptômes neurologiques	Symptômes physiques
Euphorie Relaxation Sédation Altération des repères spatio-temporels Modification des perceptions sensibles, visuelles et auditives	Tachycardie Hypotension orthostatique Sécheresse buccale Maux de tête Vertiges Troubles digestifs Faiblesse musculaire Hyperémie conjonctivale

Il est aussi important de sensibiliser le patient aux précautions de conservation à adopter. En effet, comme tout autre médicament, ces préparations ne doivent pas être laissées à porter des enfants ou de toute autre personne n'ayant pas eu un accord médical. Ces dernières années, les centres antipoison et de toxicovigilance ont relevé une augmentation des expositions accidentelles des enfants au cannabis (317). Il est aussi important d'organiser un système de récupération des préparations non consommées comme pour l'ensemble des autres médicaments stupéfiants.

b. Respect des posologies et modalité d'administration

L'absence de posologie standardisée augmente le risque de mésusage lié à un oubli ou une confusion sur la posologie. L'éducation du patient consiste aussi à lui expliquer les délais d'action des médicaments pour qu'il comprenne le schéma posologique prévu par le médecin. Il s'agit donc de lui expliquer le principe de la titration et les délais d'actions qui sont propres aux formes médicamenteuses prescrites. Par exemple, pour une prise par voie orale, si le patient n'a pas été informé du délai d'action du médicament, qui est d'une ou deux heures, il est susceptible de moins adhérer à son traitement s'il n'est pas soulagé immédiatement. Cette expérience peut l'encourager à augmenter les quantités à chaque prise, la fréquence des prises ou à arrêter le traitement de manière brutale sans en référer à son médecin.

Aussi, le patient doit maîtriser les modalités de préparation et d'administration des différentes formes. Ainsi, lors de la préparation de tisane, il est conseillé d'infuser pendant 15 minutes dans un récipient couvert. Si le patient préfère préparer de la tisane à l'avance, il peut la conserver au réfrigérateur en ajoutant de la matière grasse comme du lait pour favoriser la stabilité et l'homogénéité des principes actifs (316). Concernant les huiles à consommer par voie sublinguale, il est nécessaire de garder l'huile sous la langue pendant quelques minutes avant de l'avaler (315). A propos de la vaporisation, il est conseillé de respecter un délai de 15 minutes entre chaque inhalation. Selon le guide néerlandais, la température recommandée pour s'assurer d'une bonne extraction se situe entre 190 et 210°C (316).

c. Bon usage des dispositifs de vaporisation

L'administration par vaporisation est plus complexe que celles vues précédemment. Elle consiste à chauffer des extraits de plante à une température inférieure à celle de la combustion pour libérer les principes actifs. Cela nécessite l'utilisation d'un dispositif de vaporisation électrique. L'utilisation à visée médicale d'un dispositif nécessite la mise en place d'une certification et d'une validation par les autorités sanitaires en tant que dispositif médical. En effet, actuellement, aucun dispositif n'a été homologué en France pour cet usage.

De nombreux vaporisateurs sont disponibles sur internet à des prix et des qualités variés. Pour garantir une sécurité d'utilisation, il est donc nécessaire d'homologuer des dispositifs. Dans les pays étrangers, l'Allemagne, le Canada et l'Australie ont certifié deux dispositifs développés par la société allemande Storz & Bickel : le Volcano medic® et le Mighty medic® (318).



Figure 26 : Schéma du Volcano Medic® présent dans la notice d'utilisation du dispositif (319)



Figure 27 : Schéma du Mighty® présent dans la notice d'utilisation du dispositif (320)

Le Volcano medic® peut être utilisé pour des préparations de fleurs séchées de cannabis ainsi que les extraits alcoolisés. Il est constitué d'un générateur d'air chaud, d'une pompe, d'une chambre de remplissage et de ballons à valve ou d'un tube. Cet appareil agit en deux temps : une première phase permet la vaporisation des principes actifs suivie d'une phase d'inhalation par l'utilisation d'un tube ou d'un ballon. Les différentes étapes de préparation, d'utilisation et de nettoyage du dispositif sont à respecter pour un résultat optimal. Ce dispositif est fixe contrairement au Mighty medic® qui est portable. Celui-ci est utilisable avec des capsules à remplir au préalable avec des préparations de fleurs séchées de cannabis. Ces dispositifs doivent être utilisés à une température maximale de 210 °C. Leur coût est élevé : en Allemagne, le Volcano medic® est vendu à 698 euros tandis que le Mighty medic® est disponible à 348 euros. Une prise en charge de ces dispositifs est possible en Allemagne et au Canada.

Plus récemment, en 2016, les sociétés israéliennes Teva et Syqe medical ont développé un nouveau dispositif, le Syqe inhaler® approuvé par le ministère de la Santé israélien (321). Ce dispositif contient des cartouches préremplies d'une quantité fixe de cannabis. La dose libérée est ajustable par le patient via un système Bluetooth qui enregistre un journal de délivrance à chaque utilisation. Ce dispositif met en avant la sécurité d'utilisation et la traçabilité des doses et quantités de principes actifs administrées à chaque administration. Il est autorisé uniquement en Israël à un prix approchant les 550 dollars.

Le bon usage de ces dispositifs doit être une des missions des professionnels de santé. L'utilisation du Volcano medic® se décompose en onze étapes successives, de la préparation à l'inhalation de la vapeur. L'explication et la démonstration par un professionnel de santé formé permettra aux patients de maîtriser le dispositif. Pour obtenir un traitement régulier, il est important que le patient respecte la même quantité de matière première et la même température pour chaque vaporisation.

d. Prendre en compte les croyances du patient

Le cannabis possède une image forte dans la société mais aussi très clivante. Si la grande majorité des Français sont favorables à son autorisation dans les traitements de certaines pathologies, cela n'empêche pas l'apparition de certains biais liés aux croyances. Selon l'image que le patient a du cannabis il peut y avoir une modification du rapport entre le patient et son traitement. Les professionnels de santé vont devoir adapter leur discours et leurs explications à chaque patient.

En effet, pour un patient ayant des croyances associant le cannabis à une notion de danger, de risque et de dépendance, il peut apparaître une réticence à la prise de ces traitements. Ainsi, il est possible que le patient ait tendance à diminuer les quantités qui lui sont prescrites. Au contraire, pour un patient considérant le cannabis comme une plante récréative et sans risque, il est possible que celui-ci prenne à la légère l'apparition d'effets indésirables.

Dans ces deux cas, le professionnel de santé aura pour mission d'inculquer des connaissances scientifiques objectives au patient. En effet, la confusion entre les différentes notions du cannabis et l'essor du commerce du cannabis bien-être et sa publicité diminue la visibilité des informations scientifiques au sujet du cannabis. Un véritable travail de pédagogie sera nécessaire pour renforcer les arguments scientifiques et la validité de ces nouveaux traitements.

Conclusion

Le *Cannabis sativa* a traditionnellement été consommé pour ses propriétés médicinales et rituelles pendant plusieurs milliers d'années. Considéré comme une drogue au cours du vingtième siècle, sa consommation et l'ensemble des activités commerciales ont été interdites.

Ces dernières années, le cannabis a trouvé une place à part entière dans les stratégies thérapeutiques de certaines pathologies. L'avancée des connaissances scientifiques a amené des précisions sur ses applications médicales. C'est une véritable opportunité d'établir une nouvelle classe thérapeutique malgré un manque d'homogénéité des études cliniques. Il est nécessaire de progresser dans les recherches, notamment dans les essais cliniques, pour ajuster la balance bénéfice/risque. De nombreuses études s'intéressent à d'autres pathologies et apportent un espoir pour soulager des pathologies sans traitement curatif comme les maladies neurodégénératives.

La mise en place du cannabis thérapeutique en France est tardive en comparaison à ses voisins européens. La législation restrictive du cannabis, notamment sur son utilisation en recherche, est un frein à son développement. L'expérimentation proposée par le CSST a su s'appuyer sur les expérimentations de ses voisins pour élaborer un plan ambitieux tout en affirmant son intention de promouvoir uniquement l'utilisation thérapeutique du cannabis. Le cannabis thérapeutique n'est certainement pas un remède miracle mais peut soulager des patients pour lesquels les traitements actuels ne suffisent pas. Les résultats de cette expérimentation sont attendus avec impatience par les patients concernés par ces pathologies chroniques.

Malheureusement, le message scientifique est troublé par les débats autour des produits contenant du CBD et de légalisation du cannabis récréatif. La modification de la réglementation du cannabis médical doit résulter d'une réflexion scientifique, juridique et sanitaire sans être dépendante des enjeux économiques.

Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : dicotylédone - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dicotyl%C3%A9done/25337>
2. Herbacée: définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-7863-herbacee.html>
3. Définition de anémophile - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/anemophile/>
4. Larousse É. Définitions : stipule - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stipule/74739>
5. Stigmate: définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-2036-stigmate.html>
6. Larousse É. Définitions : sépale - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/s%C3%A9pale/72153>
7. PÉRIANTHE : Définition de PÉRIANTHE [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/p%C3%A9rianthe>
8. ÉTAMINE : Définition de ÉTAMINE [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/%C3%A9tamine>
9. Larousse É. Définitions : panicule - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/panicule/57618>
10. Définition | Akène - Achaine - Achène | Futura Planète [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/botanique-akene-9544/>
11. Définition de cultivar - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/cultivar/>
12. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - orexigène [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/orexigène/14980>
13. Morel A. Débat sur légalisation, dépénalisation, décriminalisation, libéralisation des drogues. Fédération française d'addictologie;
14. site W made this. Project Name [Internet]. Les Surligneurs. 2018 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://lessurligneurs.eu/depenalisation-decriminalisation-penalisation-etc-explications/>

15. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) - Définition, origine [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/generalites.html
16. Larousse É. Définitions : décussation - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/d%C3%A9cussation/22514>
17. Larousse É. Définitions : palatable - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/palatable/57327>
18. EMCDDA | Cannabis drug profile [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr>
19. Plantes et botanique - famille des Cannabaceae [Internet]. Plantes et botanique. 2019 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: https://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae
20. Chanvre et cannabis - Société Chimique de France [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Chanvre-et-cannabis>
21. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and. Place of publication not identified: United Nations; 2011.
22. Cannabis sativa L., 1753 - Chanvre cultivé, Cannabis [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788
23. Watts G. Cannabis confusions. *BMJ*. 21 janv 2006;332(7534):175-6.
24. Quelle est la différence entre Indica et Sativa ? | Frequently Asked Questions [Internet]. Sensi Seeds. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/info/faq/quelle-est-la-difference-entre-indica-et-sativa/>
25. Sélectionneurs & Banques De Graines - Liste Complète - Cannaconnection.com [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cannaconnection.fr/varietes/selectionneurs>
26. Clarke R, Merlin M. Cannabis: Evolution and Ethnobotany. Univ of California Press; 2013. 453 p.
27. Coffman B. Cannabinoid Profile and Elemental Uptake of Cannabis sativa L. as Influenced by Soil Character. *Plant Sci*. 2017;256:1-7.
28. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen J-Z, Xie X-Q, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci*. 1 juill 2008;105(26):9099-104.
29. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 30 sept 2019]. p. 67-134. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300273>

30. Booth JK, Page JE, Bohlmann J. Terpene synthases from *Cannabis sativa*. PLoS ONE [Internet]. 29 mars 2017 [cité 22 sept 2019];12(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371325/>
31. Favre A. Haschich, chanvre et cannabis: l'éternel retour. L'Harmattan. (Médecine à travers les siècles).
32. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 1 août 2011;163(7):1344-64.
33. Terpènes et modulation des effets du cannabis [Internet]. Principes actifs. 2013 [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.principesactifs.org/terpenes-et-modulation-des-effets-du-cannabis/>
34. Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. J Ethnopharmacol. août 1991;34(1):43-8.
35. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. déc 2002;9(8):709-14.
36. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, da Cunha FM, Ferreira J, Campos MM, et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. Eur J Pharmacol. 27 août 2007;569(3):228-36.
37. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. Eur J Med Chem. sept 2018;157:198-228.
38. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Ojha S. β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. Physiol Behav. août 2014;135:119-24.
39. Limonène et Monoterpènes - Société Chimique de France [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Limonene-et-Monoterpenes.html>
40. Moss M, Oliver L. Plasma 1,8-cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. Ther Adv Psychopharmacol. juin 2012;2(3):103-13.
41. Barrett ML, Scutt AM, Evans FJ. Cannflavin A and B, prenylated flavones from *Cannabis sativa* L. Experientia. 15 avr 1986;42(4):452-3.
42. Bédard V. Les propriétés antiangiogéniques des flavonoïdes [Internet]. 2008 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://archipel.uqam.ca/1400/>
43. Ibrahim AK, Radwan MM, Ahmed SA, Slade D, Ross SA, ElSohly MA, et al. Microbial metabolism of cannflavin A and B isolated from *Cannabis sativa*. Phytochemistry. juin 2010;71(8-9):1014-9.

44. Rea KA, Casaretto JA, Al-Abdul-Wahid MS, Sukumaran A, Geddes-McAlister J, Rothstein SJ, et al. Biosynthesis of cannflavins A and B from *Cannabis sativa* L. *Phytochemistry*. 1 août 2019;164:162-71.
45. Very low doses of delta 8-THC increase food consumption and alter neurotransmitter levels following weight loss. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099912>
46. NCI Drug Dictionary [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug>
47. Cannabis : effets psychoactifs | INSPQ [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/cannabis/cannabis-effets-psychoactifs>
48. Commission des stupéfiants et psychotropes. Commission des stupefiants et psychotropes - Compte-rendu de la séance du 25 Juin 2015. 2015.
49. de Meijer EPM, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VMC, Ranalli P, et al. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics*. janv 2003;163(1):335-46.
50. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*. août 2008;71(8):1427-30.
51. Textes adoptés - Utilisation du cannabis à des fins médicales - Mercredi 13 février 2019 [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0113_FR.html
52. Bisiou Y. Deux siècles de politiques publiques des drogues. *Psychotropes*. 2016;23(2):25.
53. Empire of Illusion: The Rise and Fall of Hashish in Nineteenth-Century France - Page 156 - Temple University Electronic Theses and Dissertations - Digital Collections [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://digital.library.temple.edu/digital/collection/p245801coll10/id/490292/>
54. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis.
55. Les conventions internationales sur les stupéfiants au XXe siècle | vih.org [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://vih.org/20160518/les-conventions-internationales-sur-les-stupefiants-au-xxe-siecle/>
56. Publications of Pierre-Arnaud Chouvy (CNRS) | www.geopium.org [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.geopium.org/chouvy-publication-list/>
57. EUR-Lex - 32000D0291 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 095 du 15/04/2000 p. 0034 - 0038; [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000D0291:FR:HTML>

58. Thierry Lefebvre, Cécile Raynal. Médicaments, polémiques et vieilles querelles. Belin. 2016. 174 pages. (Science à plumes).
59. Michka. Cannabis Médical: Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Mamaéditions. 2018. 320 p. (Hors collection).
60. Nation Unis. Convention unique sur les stupéfiants de 1961.
61. 2019Report_FR_web.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: http://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report_FR_web.pdf
62. OMS | Cannabidiol (composé du cannabis) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/cannabidiol/fr/>
63. Yvorel J-J. La loi du 12 juillet 1916. Cah Dyn. 2012;n° 56(3):128-33.
64. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international. 2013;3.
65. Code de la santé publique - Article L3421-1. Code de la santé publique.
66. Code de la santé publique - Article R5132-86. Code de la santé publique.
67. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis: définitions et état des lieux en Europe. Obs Fr Drogue Toxicom. 15 mars 2016;(2016-01):10.
68. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. Br J Pharmacol. oct 2015;172(20):4790-805.
69. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses. 1 janv 2006;66(2):234-46.
70. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
71. AgroBoreal - Cannabis sativa L. 2014.
72. Venez découvrir l'incroyable site de la Corderie Royale de Rochefort ! [Internet]. Corderie Royale. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.corderie-royale.com/tout-savoir-sur-la-corderie-royale/>
73. Fichaux N. Plan filière de l'interprofession du chanvre. 2017.
74. Huile végétale de Chanvre BIO : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-chanvre-bio-aroma-zone?page=library>

75. Huile CBD : que faut-il savoir sur l'huile de cannabidiol ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/nature-environnement/huile-cdb-que-faut-il-savoir-sur-l-huile-de-cannabidiol_137838
76. CBD de la plante de cannabis, comment est-il produit ? [Internet]. Achat d'huile de CBD de pharmacie CBD en France. 2018 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cbdsense.fr/comment-le-cdb-est-il-produit-les-differentes-methodes/>
77. Anonymous. Novel food [Internet]. Food Safety - European Commission. 2016 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food_en
78. Nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (novel food) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/nouveaux-aliments-et-ingr%C3%A9dients-alimentaires-novel-food>
79. Point à date sur le statut réglementaire du CBD en alimentaire en Europe [Internet]. Nutraveris. 2020 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nutraveris.com/fr/2020/04/03/statut-reglementaire-du-cbd-en-alimentaire-en-europe/>
80. (1) Les Allemands kiffent le cannabis light - Libération [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/2018/11/13/les-allemands-kiffent-le-cannabis-light_1691901
81. Situation légale des produits de cannabis [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://securite-alimentaire.public.lu/fr/actualites/communiques/2020/8/cannabis.html>
82. Rouchard S. Procès de Kanavape : Sébastien Béguerie la joue chanvre idéal [Internet]. Libération.fr. 2019 [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/france/2019/10/22/proces-de-kanavape-sebastien-beguerie-la-joue-chanvre-ideal_1759122
83. Fortuna G. La Cour de Justice de l'UE favorable au commerce d'huile dérivée du chanvre [Internet]. www.euractiv.fr. 2020 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/eu-court-advises-against-hemp-derived-oil-imports-ban/>
84. Lambert D. Les vertus thérapeutiques du cannabis à travers les millénaires. Journal de Pharmacie de Belgique. Hors-série 2. 2002;8.
85. 20181816_TDAT18001FRN_PDF.pdf [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001FRN_PDF.pdf
86. Rapport national OFDT 2019 - OFDT [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-nationaux/rapport-national-ofdt-2019/>

87. Spika S, Legleye S. Chiffre d'affaire du cannabis en France, en 2017.pdf. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies;
88. D Richard, J.L. Senon. Le cannabis: revue bibliographique générale. Rev Toxibase. 1995;(1):1-25.
89. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis: quels sont les risques ? Ann Toxicol Anal. 2008;20(4):183-205.
90. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen H-U, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ. 1 janv 2005;330(7481):11.
91. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. Toxicol Anal Clin. sept 2019;31(3):153-72.
92. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
93. Calvino B. Cannabinoïdes et douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. sept 2007;8(4):218-26.
94. ROQUES B, AEBERHARD P, BESSON MJ, CAMI J, LEPINE JP, STINUS L, et al. Problèmes posés par la dangerosité des « drogues » : rapport du Professeur Bernard Roques au secrétaire d'Etat à la Santé. Paris: Secrétariat d'Etat à la Santé; 1998. 195 p.
95. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. P Harmacologie. 2006;20:11.
96. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. Toxicol Anal Clin. sept 2019;31(3):153-72.
97. Bibliothèque numérique canadienne (Firme). Renseignements destinés aux professionnels de la santé: Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes : plante séchée ou fraîche et huile destinées à l'administration par ingestion ou par d'autres moyens. [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.deslibris.ca/ID/10098859>
98. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009.
99. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol. janv 2006;147(Suppl 1):S163-71.
100. Touw M. The Religious and Medicinal Uses of *Cannabis* in China, India and Tibet. J Psychoactive Drugs. janv 1981;13(1):23-34.
101. Galien C (0131?-0201?) A du texte. De simplicium medicamentorum facultatibus libri undecim ([Reprod.]) / Theodorico Gerardo Gaudano interprete [Internet]. 1543 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k53826m>

102. The therapeutic Use of Cannabis sativa in Arabic Medicine.
103. Journal de Pharmacie de Belgique 2002_57_21.pdf.
104. W. B. O'Shaughnessy and the Introduction of Cannabis to Modern Western Medicine [Internet]. The Public Domain Review. 2017 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://publicdomainreview.org/2017/04/19/w-b-oshaughnessy-and-the-introduction-of-cannabis-to-modern-western-medicine/>
105. Montrésor À. À propos de Moreau de Tours et du haschisch. :6.
106. Tsikounas M, Blanco D, Gasnier R, Lefebvre T, Nourrisson D, Andreassian AE, et al. Les images publicitaires en faveur des substances psychoactives (1873-1987). Etude sémio-historique. Paris: CREHESS Université Paris I Panthéon-Sorbonne; 2003 p. 193 p.
107. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1951 Issue 4 - 001 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1951-01-01_4_page002.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1951-01-01_4_page002.html)
108. Nourrisson D. La représentation des drogues dans l'histoire des sociétés. Le cas français. *Drogue Santé Société*. 13 nov 2017;16(2):1-14.
109. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
110. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 2 sept 1993;365(6441):61-5.
111. Bricaire L, Brue T. Le système endocannabinoïde : des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens. /data/revues/00034266/0068SUP1/12/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 19 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/77317>
112. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. PUM; 2005. 608 p.
113. Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J*. 1 janv 2007;173(1):21-30.
114. Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N. Chapter 1 Enzymatic Formation of Anandamide. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Academic Press; 2009 [cité 20 mai 2020]. p. 1-24. (Vitamins and Hormones; vol. 81). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672909810017>
115. Chicca A, Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. Evidence for Bidirectional Endocannabinoid Transport across Cell Membranes. *J Biol Chem*. 5 oct 2012;287(41):34660-82.

116. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. janv 2004;20(1):45-53.
117. Expertise collective. Cannabis- Quels effets sur le comportement et la santé ? Paris: Inserm; 2001 p. 311-24. (Les éditions Inserm).
118. McFarland M, Barker E. Anandamide transport. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004;117-235.
119. PubChem. 2-Arachidonoylglycerol [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282280>
120. Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, Miyashita T, Nakane S, Kodaka T, et al. Evidence That 2-Arachidonoylglycerol but Not N-Palmitoylethanolamine or Anandamide Is the Physiological Ligand for the Cannabinoid CB2 Receptor COMPARISON OF THE AGONISTIC ACTIVITIES OF VARIOUS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS IN HL-60 CELLS. *J Biol Chem*. 1 juill 2000;275(1):605-12.
121. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A Comprehensive Profile of Brain Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Chem Biol*. 26 déc 2007;14(12):1347-56.
122. Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? *Rev Médicale Suisse*. 2008;7.
123. Lorenzini KI, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguet V. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Rev Médicale Suisse*. 2015;4.
124. Pharmacocinétique et méthodes de dosage du D9-THC [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12>
125. Goullé J-P, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm Fr*. août 2008;66(4):232-44.
126. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis: quels sont les risques ? *Ann Toxicol Anal*. 2008;20(4):183-205.
127. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*. 21 mai 2012;5(5):529-52.
128. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2018;84(11):2477-82.
129. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 12 oct 2017;9:10-1.

130. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019;19(10):2944-8.
131. Commission de la transparence. Sativex, solution pour pulvérisation buccale. 2014.
132. Greenwich Biosciences. EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution. 2018.
133. DIMITROVA EK. Epidyolex [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
134. Goullé J-P, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2014;198(3):541-57.
135. Petitet François, Jeantaud Bernadette. Complex pharmacology of natural cannabinoid : evidence for partial agonist activity of D9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors.pdf. *Pharmacol Lett*. 4 déc 1997;63(1):6.
136. Netgen. Les formidables vertus annoncées du rimonabant, alias Acomplia [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-43/1946>
137. Teva. TEVA-Nabilone Monographie de produit. 2012.
138. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use. :20.
139. Expertise collective. Cannabinoïdes et système nerveux central. Les éditions Inserm. 2001;297-310.
140. Expertise collective. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes. Les éditions Inserm. 2001;285-96.
141. Alger RN Braley. Du cannabis dans le cerveau [Internet]. *Pourlascience.fr*. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/neurosciences/du-cannabis-dans-le-cerveau-3587.php>
142. Hébert-Chatelain É, Marsicano G. Un nouveau lien entre les cannabinoïdes et la mémoire: Les mitochondries. *médecine/sciences*. juin 2017;33(6-7):579-81.
143. Wilson RI, Kunos G, Nicoll RA. Presynaptic Specificity of Endocannabinoid Signaling in the Hippocampus. *Neuron*. août 2001;31(3):453-62.
144. Chevalyere V, Heifets BD, Kaeser PS, Südhof TC, Castillo E. ENDOCANNABINOID-MEDIATED LONG-TERM PLASTICITY REQUIRES cAMP/PKA SIGNALING AND RIM1. 2008;23.

145. Des cellules cérébrales en forme d'étoile éclairent le lien entre consommation de cannabis et sociabilité [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/des-cellules-cerebrales-en-forme-detoile-eclairent-le-lien-entre-consommation-de-cannabis-et-sociabilite/40141/>
146. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 15 août 1995;232(1):54-61.
147. Juan-Picó P, Fuentes E, Javier Bermúdez-Silva F, Javier Díaz-Molina F, Ripoll C, Rodríguez de Fonseca F, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β -cell. *Cell Calcium.* 1 févr 2006;39(2):155-62.
148. Starowicz KM, Cristino L, Matias I, Capasso R, Racioppi A, Izzo AA, et al. Endocannabinoid Dysregulation in the Pancreas and Adipose Tissue of Mice Fed With a High-fat Diet. *Obesity.* mars 2008;16(3):553-65.
149. Gong J-P, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu Q-R, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 3 févr 2006;1071(1):10-23.
150. Steffens S, Mach F. Vers un usage thérapeutique de ligands sélectifs du récepteur cannabinoïde 2 dans l'athérosclérose. *médecine/sciences.* janv 2006;22(1):7-9.
151. The Endocannabinoid System and Its Therapeutic Exploitation - PubMed [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340387/>
152. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015 triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2 selective ligands as immunosuppressive agents [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1864948/>
153. Derocq J-M, Jbilo O, Bouaboula M, Ségui M, Clère C, Casellas P. Genomic and Functional Changes Induced by the Activation of the Peripheral Cannabinoid Receptor CB2 in the Promyelocytic Cells HL-60: POSSIBLE INVOLVEMENT OF THE CB2 RECEPTOR IN CELL DIFFERENTIATION. *J Biol Chem.* 26 mai 2000;275(21):15621-8.
154. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* nov 2007;152(5):567-75.
155. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* déc 2007;152(7):1092-101.
156. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 1 janv 2006;27(1):1-4.
157. Irving A, Abdulrazzaq G, Chan SLF, Penman J, Harvey J, Alexander SPH. Cannabinoid Receptor-Related Orphan G Protein-Coupled Receptors. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2017;80:223-47.

158. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Curr Mol Pharmacol*. 29 juill 2019;12(3):239-48.
159. Beaulieu P, Rice ASC. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2002;21(6):493-508.
160. Krebs M-O, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. *Bull Acad Natl Med*. juin 2020;204(6):561-9.
161. Mécanismes d'action des cannabinoïdes dans différents systèmes. Les éditions Inserm. 2001;
162. Comité scientifique spécialisé temporaire, « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la, mise à disposition du cannabis. Cannabis à visée thérapeutique : Projet d'expérimentation.
163. Canada S. Renseignements pour le consommateur - Cannabis (marihuana, marijuana) [Internet]. aem. 2013 [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/producteurs-autorises/renseignements-consommateur-cannabis.html>
164. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
165. Beaulieu Pierre. La douleur Guide pharmacologique et thérapeutique. Chapitre 1 : Les voies de la douleur. In: La douleur Guide pharmacologique et thérapeutique [Internet]. Editions Maloine. Canada: Les Presses de l'Université de Montréal; 2013. Disponible sur: <https://storage.googleapis.com/cantookhub-media-enqc/d5/360f9661acf51b48ac7d0d31347c0a9b72f85f.pdf>
166. Netgen. Douleurs neuropathiques : contexte, nouveaux outils, nouveaux médicaments [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-43/30714>
167. Risch N, Pointeau F, Poquet N. Nociception. /data/revues/17790123/v17i186/S1779012317301912/ [Internet]. 18 mai 2017 [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1122293>
168. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cr/d_03_cr_dou/d_03_cr_dou.html
169. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html#2
170. QUENEAU P, NAVEZ M-L, PEYRON R, LAURENT B. Introduction à la physiopathologie de la douleur. Applications aux douleurs viscérales. /data/revues/03998320/0027SUP3/59/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 12 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99696>

171. Bouhassira D, Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Arnette; 2009. 338 p.
172. Seibt F. Effets de la noradrénaline sur les transmissions synaptiques dans la corne dorsale de la moelle épinière de rat. :162.
173. Expertise collective. Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes. Les éditions Inserm. 2001;241-65.
174. Buritova J, Besson J. Expression de la protéine c-Fos dans la corne dorsale de la moelle épinière : une technique pour étudier certains aspects physiopharmacologiques de la nociception. médecine/sciences. 1999;15(10):1126.
175. Beaulieu P, Rice ASC. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur ? Ann Fr Anesth Réanimation. juin 2002;21(6):493-508.
176. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
177. Evans FJ. Cannabinoids: The Separation of Central from Peripheral Effects on a Structural Basis. Planta Med. oct 1991;57(S 1):S60-7.
178. Netgen. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-480/Cannabinoïdes-médicaux-dans-les-douleurs-chroniques-aspects-pharmacologiques>
179. Beaulieu P, Ware M. La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ? Drogue Santé Société [Internet]. 2004 [cité 12 juin 2020];2(2). Disponible sur: <https://www.erudit.org/en/journals/dss/2004-v2-n2-dss718/008537ar/>
180. Gamblin DV. Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques. :19.
181. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique - Physiologie du réflexe émétique.
182. Université médicale virtuelle francophone. Item 345 : Vomissements de l'adulte (avec le traitement). 2008;15.
183. Girod V, Grelot L. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique - Physiologie du réflexe émétique. Hepato-Gastro. août 2001;8(4):279-86.
184. Prise en charge des Nausées-Vomissements chimio-induits. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de support présenté à; 2017 déc 15.

185. Cancers : complications des chimiothérapies - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 juin 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/2746/cancers_complications_des_chimiotherapies/prise_e_n_charge
186. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids: Cannabinoids and nausea and vomiting. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1411-22.
187. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol.* janv 2014;722:134-46.
188. Les médicaments à base de cannabis pour les nausées et les vomissements chez les personnes étant traitées par chimiothérapie pour un cancer [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: /fr/CD009464/GYNAECA_les-medicaments-base-de-cannabis-pour-les-nausees-et-les-vomissements-chez-les-personnes-etant
189. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 1 mars 2007;23(3):533-43.
190. Sclérose en plaques (SEP) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/sc1%C3%A9rose-en-plaques-sep-et-maladies-apparent%C3%A9es/sc1%C3%A9rose-en-plaques-sep>
191. Sclérose en plaques - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/2712/sclerose_en_plaques/prise_en_charge
192. Milligan J, Ryan K, Lee J. Démythifier la spasticité en première ligne. *Can Fam Physician.* oct 2019;65(10):e422-8.
193. Masson E. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE LA SPASTICITÉ [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/118651/traitements-medicamenteux-de-la-spasticite>
194. Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* juin 2019;61(6):631-8.
195. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2006;12(5):639-45.
196. Mecha M, Torrao AS, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mechoulam R, Guaza C. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis.* juin 2012;3(6):e331.

197. OMS | VIH/sida [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/hiv_aids/fr/
198. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
199. Syndrome cachectique lié au VIH - TermSciences [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.termssciences.fr/-/Index/Rechercher/Rapide/Naviguer/Arbre/?idt=TE.181844&lng=fr&aTree=selectionner>
200. docThom. Définition de « Cachexie » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/040-cachexie/>
201. Cachexie du sida : de l'origine multifactorielle à la prise en charge globale [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.pistes.fr/transcriptases/6_130.htm
202. 4. Les variations du poids corporel et les modifications de la forme corporelle [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/effets-secondaires-medicaments-anti-vih/4-variations-corporel>
203. Fener P, Criton C. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme. :126.
204. Bourron O. Contrôle neuroendocrinien de la prise alimentaire : des substrats énergétiques aux émotions. /data/revues/00034266/v69i1/S000342660700279X/ [Internet]. 4 juill 2014 [cité 8 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/907571>
205. Benyaich A, Benyaich K. Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire. :30.
206. Matias I, Bisogno T, Di Marzo V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes.* avr 2006;30(1):S7-12.
207. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, Sorkin LS, Gouaux B, Grant I, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res.* 11 jan 2012;1431:46-52.
208. Épilepsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
209. Lutz B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol.* 1 nov 2004;68(9):1691-8.
210. Morano A, Fanella M, Albin M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* févr 2020;Volume 16:381-96.

211. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 31 déc 2017;7(2):61-76.
212. Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The Multiplicity of Action of Cannabinoids: Implications for Treating Neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther.* 28 sept 2010;17(6):637-44.
213. Currais A, Quehenberger O, Armando AM, Daugherty D, Maher P, Schubert D. Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. *Npj Aging Mech Dis.* 23 juin 2016;2(1):1-8.
214. Lisa M. Eubanks †, Claude J. Rogers †, Albert E. Beuscher IV ‡, George F. Koob §, Arthur J. Olson ‡, Tobin J. Dickerson † and, et al. A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology [Internet]. American Chemical Society; 2006 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/mp060066m>
215. Gilgenkrantz H. Effets paradoxaux du cannabis sur la mémoire - Une question d'âge ! *médecine/sciences.* 1 janv 2018;34(1):15-6.
216. Parkinson (maladie de) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
217. John Libbey Eurotext - Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement - Démence de la maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/demence_de_la_maladie_de_parkinson_et_demence_a_corps_de_lewy_271964/article.phtml
218. Centre d'excellence pour les maladies neurodégénératives et le vieillissement. Communiqué de presse -Journée mondiale Parkinson. 2018.
219. Autisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
220. Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. *Int J Mol Sci.* 7 sept 2017;18(9):1916.
221. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Comorbidities. *Front Pharmacol.* 9 janv 2019;9:1521.
222. Athérosclérose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
223. Immenschuh S. Endocannabinoid signalling as an anti-inflammatory therapeutic target in atherosclerosis: does it work? *Cardiovasc Res.* 1 déc 2009;84(3):341-2.

224. OMS | Obésité [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/obesity/fr/>
225. Le système endocannabinoïde dans l'obésité - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-379/Le-systeme-endocannabinoide-dans-l-obesite>
226. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia. 2008.
227. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, De Berardis D, Latini R, Papanti GD, et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina (Mex)*. sept 2019;55(9):525.
228. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 mai 2013;29(5):523-8.
229. Association Internationale pour le Cannabis Médical [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=faq&red=faqlist&id=108&lng=fr>
230. L'expert en cannabis à Jérusalem va étudier l'effet de la plante sur l'asthme [Internet]. *The Times of Israël*. 2017 [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.timesofisrael.com/le-specialiste-du-cannabis-a-jerusalem-va-etudier-leffet-de-la-plante-sur-lasthme/>
231. Lucas-Andrzejak V. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux inhibiteurs de la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) potentiellement utilisables dans le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICI). :275.
232. Coup de frein sur une famille de molécules - Le Comité consultatif national d'éthique publie un avis sur les enjeux... [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://m.20-bal.com/law/14569/index.html?page=7>
233. CSST Inhibiteurs de la FAAH. Rapport du CSST « Inhibiteurs de la FAAH » sur les causes de l'accident survenu à Rennes lors d'un essai clinique de Phase 1 en janvier 2016. 2016 avr p. 30.
234. La Grande Bretagne légalise le cannabis thérapeutique. *La Croix* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 26 août 2020]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Monde/Europe/Grande-Bretagne-legalise-cannabis-therapeutique-2018-11-01-1200980103>
235. Obradovic I. La légalisation du cannabis au Canada - Genèse et enjeux de la réforme. Saint-Denis: Observatoire Français des drogues et toxicomanies; 2018 oct p. 26. Report No.: 2018-04.
236. Colson R. Cannabis thérapeutique : les leçons canadiennes. :16.

237. Wakeford v. Canada [Internet]. 1999 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <http://canlii.ca/t/1wclld>
238. R. v. Parker [Internet]. 2000 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <http://canlii.ca/t/1fb95>
239. Canada S. Comprendre le nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales [Internet]. aem. 2016 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html>
240. Le cannabis thérapeutique : l'exemple israélien [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/emissions/bienvenue-ailleurs/bienvenue-ailleurs-01-juillet-2018>
241. Bensimon C. Israël aux petits joints pour ses malades [Internet]. Libération.fr. 2014 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/2014/01/20/israel-aux-petits-joints-pour-ses-malades_974232
242. RoseUp A. Israël, le pays de l'or vert [Internet]. RoseUp Association. 2018 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/magazine/israel-cannabis/>
243. Fiske G. IDF reservists can use medical pot [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.timesofisrael.com/idf-reservists-can-use-medical-pot/>
244. Le premier cycle de médecins ayant fini le cours de permis du cannabis médical s'est achevé [Internet]. Messages du porte-parole. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.health.gov.il/French/News_and_Events/SpokemanMessages/Pages/07092017_2.aspx
245. Israël : Etat et beuh [Internet]. Libération.fr. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.liberation.fr/apps/2019/06/israel-etat-et-beuh/>
246. Israël : l'exportation de cannabis à usage médical légalisée par le Parlement [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/israel-l-exportation-de-cannabis-a-usage-medical-legalisee_130504
247. Israël : Netanyahu veut ouvrir la vente de cannabis récréatif selon le « modèle canadien » [Internet]. L'Express.fr. 2020 [cité 12 août 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/monde/proche-moyen-orient/israel-netanyahu-veut-ouvrir-la-vente-de-cannabis-recreatif-selon-le-modele-canadien_2119190.html
248. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2019) Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes : questions et réponses à l'intention des décideurs politiques. Office des publications de l'Union européenne; 2018.

249. CSST « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». CSST "évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France - Rapport du 10 octobre 2018.
250. Pharmeuropa. Mise à jour du programme de travail de la Pharmacopée Européenne Mars 2017. 2017.
251. Cannabis Flos — Bedrocan - beyond pioneering [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/products-services/healthcare/prescribing-cannabis/>
252. International Association for Cannabis as Medicine [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <http://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=235&lng=en&sid=1b35fdd1438521c70b7a145c6cf33ffb>
253. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Foreign patients and businesses - Import and Export - The Office of Medicinal Cannabis [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2018 [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <https://english.cannabisbureau.nl/import-and-export/foreign-patients-and-businesses>
254. LA DEPENALISATION DE LA CONSOMMATION DU CANNABIS [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.senat.fr/lc/lc99/lc99_mono.html
255. OFSP O fédéral de la santé publique. Application médicale limitée de stupéfiants interdits (p. ex. le «cannabis», THC) [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/ausnahmbewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmbewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>
256. Association Internationale pour le Cannabis Médical [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=44&lng=fr>
257. Cannabis thérapeutique: le retard français [Internet]. L'Obs. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/rue89/rue89-nos-vies-connectees/20090502.RUE0056/cannabis-therapeutique-le-retard-francais.html>
258. Ouest-France. Sa culture autorisée en Allemagne [Internet]. Ouest-France.fr. 2014 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/allemande-la-culture-de-cannabis-des-fins-medicales-autorisee-2715337>
259. Cannabis: Why can't Germany get its medical marijuana industry going? [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.handelsblatt.com/english/companies/cannabis-why-cant-germany-get-its-medical-marijuana-industry-going/23811676.html>
260. Inc AOI. AgraFlora Organics commente l'industrie allemande du cannabis et entame immédiatement, via son acquisition de Farmako, l'intégration de l'approvisionnement et de la distribution de cannabis en Allemagne [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2019 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <http://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/31/1938702/0/fr/AgraFlora-Organics-commente-l-industrie-allemande-du->

cannabis-et-entame-imm%C3%A9diatement-via-son-acquisition-de-Farmako-l-int%C3%A9gration-de-l-apvisionnement-et-de-la-distribution-de-c.html

261. Cannabis thérapeutique : à quand l'expérimentation en France ? [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2600518-cannabis-therapeutique-france-cbd-experimentation-2021-loi-bienfaits-indications-huile-legalisation/>
262. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis_therapeutique_vers_une_experimentation_de_l_usage_dans_5_indications/
263. GW Pharmaceuticals. Haute autorité de santé: Avis d'efficacité - Epidyolex (cannabidiol) Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut ou au syndrome de Dravet, en association au clobazam chez les pharmacorésistants de deux ans et plus. 2020.
264. Authier N. Cannabis « médical » contre cannabis « récréatif » : une vision trop simpliste [Internet]. The Conversation. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <http://theconversation.com/cannabis-medical-contre-cannabis-recreatif-une-vision-trop-simpliste-129090>
265. Simon N, Basset B, Rigaud A, Savy M. Le lobby du cannabis - Les grandes manœuvres dans la perspective d'une législation. Association Nationale de prévention en alcoologie et addictologie. Décryptages. 12 juin 2019;(37).
266. Fize É. Le cannabis médical : une évidence ? Aperçu de la situation en France et dans le monde. :12.
267. Space cake, tisanes et plants bio : la débrouille des patients consommateurs de cannabis thérapeutique [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/space-cake-tisanes-et-plants-bio-la-debrouille-des-patients-consommateurs-de-cannabis-therapeutique_3416619.html
268. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
269. VIGItox [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/57/articles/289>
270. Séance du 29 mai 2019 (compte rendu intégral des débats) [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/seances/s201905/s20190529/s20190529004.html>
271. JDD L. « Cannabis thérapeutique : légalisons plus vite », réclame le député En marche Jean-Baptiste Moreau [Internet]. lejdd.fr. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lejdd.fr/Politique/cannabis-therapeutique-legalisons-plus-vite-reclame-le-depute-en-marche-jean-baptiste-moreau-3813875>

272. says L. [Cannabis] Plus près des choses importantes [Internet]. SESAME. 2019 [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://revue-sesame-inrae.fr/cannabis-plus-pres-des-choses-importantes/>
273. Livre blanc de la douleur 2020: Etat des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen Société Française d'Etude de Traitement de la Douleur. Editions Med-Line; 2017.
274. Drogues : perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers - Tendances 131 - avril 2019 - OFDT [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/drogues-perceptions-des-produits-des-politiques-publiques-et-des-usagers-tendances-131-avril-2019/>
275. CSST "évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ". CSST "évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France " Rapport du 12 novembre 2018. 2018.
276. Sondage : les professionnels de santé français majoritairement favorables à la prescription de cannabis médical [Internet]. Newsweed. 2018 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/sondage-les-medecins-francais-majoritairement-favorables-a-la-prescription-de-cannabis-medical/>
277. Seriez-vous disposé à prescrire du cannabis thérapeutique ? | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/sondage/seriez-vous-dispose-prescrire-du-cannabis-therapeutique>
278. L'éthique médicale en France : résultats de l'enquête Medscape [Internet]. Medscape. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [//francais.medscape.com/diaporama/33000219](https://francais.medscape.com/diaporama/33000219)
279. CSST « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». CSST: Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » - Synthèse de la séance du 12 novembre 2018 [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ac07a29c02269f5feefb9a4075fe7907.pdf
280. Propositions pour l'expérimentation du cannabis médical [Internet]. Collectif ACT. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://collectifact.org/collectif-alternative-cannabis-therapeutique/les-propositions/>
281. Handicap.fr. SEP : Sativex non commercialisé, litige sur le prix [Internet]. Handicap.fr. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://informations.handicap.fr/a-sep-cannabis-sativex-9293.php>
282. Questions/réponses sur le cannabis à usage médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur:

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Questions-reponses-sur-le-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Questions-reponses-sur-le-cannabis-a-usage-medical/(offset)/4)

283. Code de la santé publique - Article R5132-86. Code de la santé publique.
284. Auriol E, Geoffard P-Y. Conseil d'analyse économique - Cannabis : comment reprendre le contrôle ? Notes Cons Anal Économique. juin 2019;(52):12.
285. TRIBUNE. « Après la crise du Covid-19, il faut légaliser le cannabis, vite ! » [Internet]. L'Obs. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/societe/20200618.OBS30192/tribune-apres-la-crise-du-covid-19-il-faut-legaliser-le-cannabis-vite.html>
286. Plus de 70 personnalités réclament la légalisation du cannabis dans une tribune [Internet]. France Bleu. 2019 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/societe/plus-de-70-personnalites-appellent-a-la-legalisation-du-cannabis-1560949932>
287. Cannabis - Sénat [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl13-317.html>
288. Nationale A. Proposition de loi n° 2099 relative à la légalisation contrôlée de la production, de la vente et de la consommation de cannabis [Internet]. Assemblée nationale. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2099_proposition-loi
289. Terra nova, Echo citoyen, Ifop. Les Français et le cannabis - Enquête Ifop pour ECHO citoyen et Terra Nova. 2018.
290. Cannabis : « Nous sommes contre la légalisation à usage ludique », tranche le gouvernement [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/cannabis-nous-sommes-contre-la-legalisation-a-usage-ludique-tranche-le-gouvernement-apres-plusieurs-appels_3498777.html
291. Consommation de drogue : l'amende forfaitaire de 200 euros généralisée ce mardi [Internet]. SudOuest.fr. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2020/08/31/la-consommation-de-drogue-sanctionnee-par-une-amende-de-200eur-le-cannabis-dans-le-viseur-7791561-4697.php>
292. Amende forfaitaire pour les usagers de drogue : « ce n'est pas une politique de santé publique » [Internet]. France Bleu. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/societe/amende-forfaitaire-pour-les-usagers-de-drogue-ce-n-est-pas-une-politique-de-sante-publique-1595757478>
293. Arrêté du 14 avril 2020 modifiant l'arrêté du 13 octobre 2004 portant création du système de contrôle automatisé.

294. [Interview] Pour Caroline Janvier, le modèle français du cannabis est inefficace et contre-productif [Internet]. Newsweed. 2020 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/interview-pour-caroline-janvier-le-modele-francais-du-cannabis-est-inefficace-et-contre-productif/>
295. N° 2385 - Rapport d'information de Mme Anne-Yvonne Le Dain et M. Laurent Marcangeli déposé en application de l'article 146-3 du règlement, par le comité d'évaluation et de contrôle des politiques publiques sur l'évaluation de la lutte contre l'usage de substances illicites [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-info/i2385.asp>
296. En France, 12 000 hectares de pavot cultivés [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/09/09/en-france-12-000-hectares-de-pavot-cultives_3473574_1650684.html
297. Dubessy F. La France se distingue dans la production mondiale de drogue licite [Internet]. Econostrum | Toute l'actualité économique en Méditerranée. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www.econostrum.info/La-France-se-distingue-dans-la-production-mondiale-de-drogue-licite_a19901.html
298. Cannabis thérapeutique : en Creuse, Edouard Philippe estime qu'il serait « absurde » de ne pas y réfléchir [Internet]. France 3 Nouvelle-Aquitaine. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/creuse/cannabis-therapeutique-creuse-edouard-philippe-estime-qu-il-serait-absurde-ne-pas-y-reflechir-1650900.html>
299. La Charente plongée dans le pavot somnifère pour doper l'agriculture [Internet]. CharenteLibre.fr. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.charentelibre.fr/2013/07/11/du-pavot-pour-doper-l-agriculture,1845468.php>
300. Parlementaire LR. Une mission d'information sur la réglementation et l'impact des différents usages du cannabis [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.larevueparlementaire.fr/component/k2/3460-une-mission-d-information-sur-la-reglementation-et-l-impact-des-differents-usages-du-cannabis>
301. Cannabis thérapeutique en Creuse : une production devrait voir le jour sur un ancien terrain militaire [Internet]. France 3 Nouvelle-Aquitaine. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/creuse/cannabis-therapeutique-creuse-production-devrait-voir-jour-ancien-terrain-militaire-1864754.html>
302. Commissariat général à l'égalité des territoires. Plan particulier pour la Creuse - Dossier de presse [Internet]. 2019 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.cohesion-territoires.gouv.fr/sites/default/files/2019-06/2019-04_dp_Pacte-Creuse_0.pdf
303. Medical Cannabis in Europe: The Markets and Opportunities (2nd Edition) [Internet]. Marijuana Business Daily. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://mjbizdaily.com/medical-cannabis-in-europe-the-markets-and-opportunities-2nd-edition/>

304. Formation Cannabusiness [Internet]. Institut Supérieur du Cannabis - Europe. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://isc-europe.com/formations/cannabusiness/>
305. DÉCRYPTAGE. Cannabis thérapeutique : ouvrir un commerce de CBD est-il risqué ? [Internet]. France 3 Grand Est. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/cannabis-therapeutique-ouvrir-commerce-cbd-est-il-risque-1784207.html>
306. Le Programme d'Inspection | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/Programme-inspection-cep-DEQM-159.html>
307. CSST Evaluation pertinence et faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique -15 mai [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=5r4wG3__jkY
308. Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes - Annex to Regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport. 2002.
309. Les livres blancs [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/les-livres-blancs/>
310. Prise en charge de la douleur chronique [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/prise-en-charge-de-la-douleur-chronique-1>
311. Collège des médecins du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec, Ordre professionnel des diététistes du Québec, Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec. Cannabis à des fins thérapeutiques - Outils d'aide à la décision: Se poser les bonnes questions -Prendre les bonnes décisions. Direction des communications de l'Ordre des pharmaciens du Québec. 24 août 2016;14.
312. Association des pharmaciens du Canada. Le cannabis à des fins médicales - Comment aider le patient à trouver une dose sûre et efficace.
313. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 1 mars 2018;49:12-9.
314. Ministry of Health Welfare and Sport and the Institute for Responsible Medication Use. Medicinal Cannabis Information brochure for doctors and pharmacists. 2019 juin.
315. Watier A. Cannabis Médical: Dosage et ajustement thérapeutique. *Santé Cannabis.* 2019 déc 2.
316. Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis. Medicinal cannabis: Information for pharmacists and healthcare professionals. 2019.
317. Intoxications pédiatriques au cannabis recensées par les centres antipoison et de toxicovigilance français de 2010 à 2017 [Internet]. ResearchGate. [cité 10 sept 2020].

Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/332794554_Intoxications_pediatriques_au_cannabis_recensees_par_les_centres_antipoison_et_de_toxicovigilance_francais_de_2010_a_2017

318. Compare VAP EU-FR – VAPORMED [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur:
<https://www.vapormed.com/fr/compare>
319. Storz & Bickel, GMBH & Co. Volcano Medic : Mode d'emploi. 2018.
320. Storz & Bickel, GMBH & Co. Mighty: Mode d'emploi. 2018.
321. Home [Internet]. syqemical. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur:
<https://www.syqemical.com/>

Titre : Le cannabis thérapeutique : états des lieux et mise en place en France

Résumé :

L'usage médicinal traditionnel du cannabis a disparu face à l'apparition de la lutte anti-drogue des années 1960. Cependant, depuis quelques années un mouvement pour la légalisation du cannabis médical s'est développé à l'international. En parallèle, les études scientifiques se sont étoffées et ont apporté des preuves d'efficacité pour certaines pathologies comme la douleur et les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies. Ainsi, plusieurs pays ont légalisé l'accès à cette plante sous différentes formes pour les patients souffrants de certaines pathologies comme le Canada, Israël ou encore l'Allemagne. Il existe autant de modèles que de pays ayant modifiés leurs lois.

La France, historiquement très répressive envers la consommation de cannabis, s'est montrée stricte pendant de nombreuses années pour toute modification de la loi. En 2018, une commission a été mise en place pour élaborer une expérimentation afin d'établir un système sécurisé de délivrance au patient. Ce modèle, inspiré de ses voisins européens, a pour objectif de répondre à une demande grandissante qui à l'heure actuelle entraîne des risques sanitaires. L'expérimentation, qui débutera en mars 2021 et les conclusions qui en découleront sont synonymes d'espoir pour certains patients. Il reste encore de nombreuses questions quant à la prise en charge et à l'accessibilité de ces traitements ainsi que l'implication des professionnels de santé.

Discipline : Sciences pharmaceutiques

Mots clés : Cannabis thérapeutique, expérimentation, législation, indications

Intitulé et adresse de l'UFR : UFR des sciences pharmaceutiques, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX Cedex