



HAL
open science

Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique

Céline Schmittlin

► **To cite this version:**

Céline Schmittlin. Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04099266

HAL Id: dumas-04099266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04099266v1>

Submitted on 17 May 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2022-2023 – n° 25 – 23 – 02

Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le : 13 janvier 2023

pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Céline SCHMITTLIN

Née le 28 juillet 1997 à Epernay (51)

| | | |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Président : | Frédéric GRENOUILLET | Professeur des Universités - Praticien Hospitalier |
| Directeur de la thèse : | Corine GIRARD | Professeur des Universités |
| Juge : | Sébastien RAFFOURT | Docteur en Pharmacie |

ANNEE 2022-2023 – n° 25 – 23 – 02

Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le : 13 janvier 2023

pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Céline SCHMITTLIN

Née le 28 juillet 1997 à Epernay (51)

| | | |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Président : | Frédéric GRENOUILLET | Professeur des Universités - Praticien Hospitalier |
| Directeur de la thèse : | Corine GIRARD | Professeur des Universités |
| Juge : | Sébastien RAFFOURT | Docteur en Pharmacie |



DIRECTEUR

PROFESSEUR THIERRY MOULIN

DIRECTEURS ADJOINTS

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN

DIRECTEUR DES ETUDES

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE **MME CAROLE COINTEAU**

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN

DIRECTEUR DES ÉTUDES

PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS

ASSESEUR 1ER CYCLE

PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE

ASSESEURS 2EME CYCLE

PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE

ASSESEURS 3EME CYCLE

PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE

COORDINATEUR MEDECINE

PROFESSEUR BENOIT DE BILLY

COORDINATEUR CHIRURGIE

PROFESSEUR JEAN-MICHEL PERROT

COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR LHASANE ISMAILI

DIRECTEUR DES ETUDES

PROFESSEUR SAMUEL LIMAT

COORDINATEURS 3E CYCLE

PROFESSEUR VIRGINIE NERICH

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME) COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

STEPHANIE PARIS (SAGE-FEMME)

DOCTEUR NICOLAS MOTTET (MCU-PH)

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE (PROVISOIRE)

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

PROFESSEUR ELOI MAGNIN

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
BESANÇON)

ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE
- MONTBELAIRD) (MCF)

DOCTEUR PIERRE DECAVEL (MCU-PH)

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST) COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MAST) COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN(MCU-PH)
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI RESPONSABLE CENTRE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE) MARC
PUDLO (PHARMACIE) ALAIN DEVEVEY
(REEDUCATION) VERONIQUE GRATTARD
(REEDUCATION) LAURENCE GANDON
(INFIRMIER)

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF ASSESSEUR

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL ASSESSEUR RECHERCHE -
PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE PROFESSEUR REGIS AUBRY MME COORDINATEURS
SYLVIE DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE PROFESSEUR LAURENT TATU COORDINATEURS
DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES PROFESSEUR KATY JEANNOT COORDINATEURS
DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

ALUMNI-USB PROFESSEUR GILLES CAPELLIER COORDINATEUR

PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | | |
|-----|------------|----------------------|---|
| M. | Olivier | ADOTEVI | IMMUNOLOGIE |
| M. | Frédéric | AUBER | CHIRURGIE INFANTILE |
| M. | François | AUBIN | DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE |
| M. | Sébastien | AUBRY | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE |
| M. | Jamal | BAMOULID | IMMUNOLOGIE |
| Mme | Cindy | BARNIG | PNEUMOLOGIE |
| Mme | Djamila | BENNABI | PSYCHIATRIE ADULTES |
| M. | Guillaume | BESCH | ANESTHESIE REANIMATION |
| M. | Frédéric | BIBEAU | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| Mme | Alessandra | BIONDI | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE |
| M. | Christophe | BORG | CANCÉROLOGIE |
| M. | Hatem | BOULAHDOUR | BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE |
| M | Gilles | CAPELLIER | MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION |
| Mme | Catherine | CHIROUZE | MALADIES INFECTIEUSES |
| M. | Romain | CHOPARD | CARDIOLOGIE |
| M | Sidney | CHOCRON | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE |
| Mme | Cécile | COURIVAUD | NÉPHROLOGIE |
| M. | Siamak | DAVANI | PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| M. | Benoît | DE BILLY | CHIRURGIE INFANTILE |
| M. | Eric | DECONINCK | HÉMATOLOGIE |
| M | Eric | DELABROUSSE | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE |
| M. | Thibaut | DESMETTRE | MÉDECINE D'URGENCE |
| M. | Vincent | DI MARTINO | HÉPATOLOGIE |
| M. | Didier | DUCLOUX | NÉPHROLOGIE |
| M. | Jean-Paul | FEUGEAS | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE |
| M | Patrick | GARBUIO | CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| M. | Emmanuel | HAFFEN | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| M. | Georges | HERBEIN | VIROLOGIE |
| M. | Bruno | HEYD | CHIRURGIE GÉNÉRALE |
| M. | Didier | HOCQUET | HYGIÈNE HOSPITALIÈRE |
| Mme | Katy | JEANNOT | BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE |
| M | François | KLEINCLAUSS | UROLOGIE |
| M. | Paul | KUENTZ | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE |
| M. | Daniel | LEPAGE | ANATOMIE |
| M. | Eloi | MAGNIN | NEUROLOGIE |
| Mme | Nadine | MAGY-BERTRAND | MEDECINE INTERNE |
| M. | Frédéric | MAUNY | BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE |
| M. | Nicolas | MENEVEAU | CARDIOLOGIE |
| M. | Christophe | MEYER | CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE |
| M. | Fabrice | MICHEL | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| Mme | Laurence | MILLON | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE |
| Mme | Elisabeth | MONNET | EPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION |
| M. | Thierry | MOULIN | NEUROLOGIE |
| Mme | Sylvie | NEZELOF | PÉDOPSYCHIATRIE |
| M | Laurent | OBERT | CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| M. | Andréas | PERROTTI | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE |

| | | | |
|-----|--------------|-----------------------|---|
| M. | Sébastien | PILI-FLOURY | ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION |
| M. | Gaël | PITON | MEDECINE INTENSIVE REANIMATION |
| M. | Clément | PRATI | RHUMATOLOGIE |
| M | Jean-Luc | PRETET | BIOLOGIE CELLULAIRE |
| M. | Rajeev | RAMANAH | GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE |
| M. | Simon | RINCKENBACH | CHIRURGIE VASCULAIRE |
| M. | Christophe | ROUX | BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION |
| M | Emmanuel | SAMAIN | ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION |
| M. | François | SCHIELE | CARDIOLOGIE |
| Mme | Marie-France | SERONDE | CARDIOLOGIE |
| M | Laurent | TATU | ANATOMIE |
| M. | Laurent | TAVERNIER | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| M. | Thierry | THEVENOT | HÉPATOLOGIE |
| M. | Laurent | THINES | NEUROCHIRURGIE |
| M. | Gérard | THIRIEZ | PÉDIATRIE |
| M. | Antoine | TRACQUI | MEDECINE LEGALE |
| M. | Pierre | TIBERGHEN | IMMUNOLOGIE |
| M. | Eric | TOUSSIROT | THÉRAPEUTIQUE |
| M. | Pierre | VANDEL | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| M. | Fabrice | VUILLIER | ANATOMIE |
| Mme | Lucine | VUITTON | GASTRO-ENTEROLOGIE |
| M. | Daniel | WENDLING | RHUMATOLOGIE |
| Mme | Virginie | WESTEEL-KAULEK | PNEUMOLOGIE |

PROFESSEURS EMÉRITES

| | | | |
|-----|------------|-----------------|---|
| M. | Jean-Luc | BRESSON | BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION |
| M. | Jean-Luc | CHOPARD | MEDECINE LEGALE |
| M. | Alain | CZORNY | NEUROCHIRURGIE |
| M. | Bernard | DELBOSC | OPHTALMOLOGIE |
| M. | Gilles | DUMOULIN | PHYSIOLOGIE |
| M. | Dominique | FELLMANN | CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE |
| M. | Georges | MANTION | CHIRURGIE GÉNÉRALE |
| Mme | Christiane | MOUGIN | BIOLOGIE CELLULAIRE |
| M. | Bernard | PARRATTE | ANATOMIE |
| M. | Patrick | PLESIAT | BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE |
| M. | Daniel | SECHTER | PSYCHIATRIE D'ADULTES |
| Mme | Dominique | VUITTON | IMMUNOLOGIE |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | | |
|-----|--------------|------------------|--|
| Mme | Clotilde | AMIOT | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE |
| M. | Berardino | DE BARI | ONCOLOGIE-RADIOTHERAPIE |
| Mme | Anne-Pauline | BELLANGER | PARASITOLOGIE |
| M. | Matthieu | BEREAU | THERAPEUTIQUE |
| Mme | Sophie | BOROT | ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES |
| Mme | Malika | BOUHADDI | PHYSIOLOGIE |
| M. | Kévin | BOUILLER | MALADIES INFECTIEUSES |
| M. | Yann | CHAUSSY | CHIRURGIE INFANTILE |
| M. | Alain | COAQUETTE | VIROLOGIE |
| Mme | Elsa | CURTIT | CANCÉROLOGIE |
| M. | Étienne | DAGUINDAU | HEMATOLOGIE |

| | | | |
|-----|-------------|-------------------------|--|
| M. | Pierre | DECAVEL | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| M. | Maxime | DESMARETS | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| Mme | Anne-Sophie | GAUTHIER | OPHTALMOLOGIE |
| M. | Zaher | LAKKIS | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE |
| M. | Quentin | LEPILLER | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE |
| Mme | Elisabeth | MEDEIROS | NEUROLOGIE |
| M. | Nicolas | MOTTET | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| M | Patrice | MURET | PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| M. | Fabien | PELLETIER | DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE |
| Mme | Isabelle | PLUVY | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE |
| Mme | Anaïs | POTRON | BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE |
| Mme | Lucie | SALOMON DU MONT | CHIRURGIE VASCULAIRE |
| M. | Antoine | THIERY-VUILLEMIN | CANCÉROLOGIE |
| M. | Frank | VERHOEVEN | RHUMATOLOGIE |
| Mme | Lauriane | VULLIEZ COADY | PEDO-PSYCHIATRIE |

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

| | | | |
|-----|-----------------------|----------------------|--|
| M. | Régis | AUBRY | PR associé THÉRAPEUTIQUE |
| M. | Rémi | BARDET | PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | Francis | BERTHIER | PR associé ANESTHESIE-REANIMATION |
| Mme | Anne-Lise | BOLOT | MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | Benoit | DINET | PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | Edouard | EUVRARD | PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE) |
| M | Chong Hun Stephano | KIM | PR associé ONCOLOGIE |
| Mme | Aurore | LEBEAU-JEUNET | PR ASSOCIE MEDECINE GENERALE |
| M. | Thierry | LEPETZ | MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | José-Philippe | MORENO | PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | Jean-Michel | PERROT | PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| M. | Thomas | RODRIGUEZ | MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE |
| Mme | Esther | SZWARC | MCF associé SANTE AU TRAVAIL |
| Mme | Anne-Lise | TREMEAU | MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE |

PHARMACIE

PROFESSEURS

| | | | |
|-----|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|
| M. | Xavier | BERTRAND | MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE |
| Mme | Céline | DEMOUGEOT | PHARMACOLOGIE |
| Mme | Francine | GARNACHE-OTTOU | HÉMATOLOGIE |
| Mme | Corine | GIRARD | PHARMACOGNOSIE |
| M. | Yann | GODET | IMMUNOLOGIE |
| M. | Frédéric | GRENOUILLET | PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE |
| M. | Yves | GUILLAUME | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. | Lhassane | ISMAILI | CHIMIE ORGANIQUE |
| M. | Samuel | LIMAT | PHARMACIE CLINIQUE |
| M. | Frédéric | LIRUSSI | PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE |
| M. | Dominique | MEILLET | PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE |
| Mme | Virginie | NERICH | PHARMACIE CLINIQUE |
| M. | Yann | PELLEQUER | PHARMACIE GALENIQUE |
| M. | Bernard | REFOUVELET | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| M. | Philippe | SAAS | IMMUNOLOGIE |
| Mme | Marie-Christine | WORONOFF-LEMSI | PHARMACIE CLINIQUE |

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme Laurence **NICOD** BIOLOGIE CELLULAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-----------------|-------------------------|--|
| Mme Claire | ANDRE | CHIMIE ANALYTIQUE |
| Mme Aurélie | BAGUET | BIOCHIMIE |
| M. Arnaud | BEDUNEAU | PHARMACIE GALÉNIQUE |
| M. Laurent | BERMONT | BIOCHIMIE |
| M. Oleg | BLAGOSKLONOV | BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE |
| Mme Oxana | BLAGOSKLONOV | GÉNÉTIQUE |
| Mme Céline | BOUVIER-SLEKOVEC | HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX |
| M. Eric | CAVALLI | CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE |
| M. Jean-Patrick | DASPET | BIOPHYSIQUE |
| Mme Sylvie | DEVAUX | PHYSIOLOGIE |
| Mme Jeanne | GALAINÉ | SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES |
| Mme Isabelle | LASCOMBE | BIOCHIMIE / ISIFC |
| Mme Carole | MIGUET ALFONSI | TOXICOLOGIE |
| M. Johnny | MORETTO | PHYSIOLOGIE |
| M. Frédéric | MUYARD | PHARMACOGNOSIE |
| M. Marc | PUDLO | CHIMIE THÉRAPEUTIQUE |
| Mme Nathalie | RUDE | BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES |
| Mme Perle | TOTOSON | PHARMACOLOGIE |

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

| | | |
|----------------|--------------------|---------------------------------------|
| M Lionel | PAZART | PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT |
| Mme Florence | VAN LANDUYT | PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE |
| M Loïc | CALLUE | PAST ORTHOPTIE |
| MME Anne-Laure | CLAIRET | PAST PHARMACIE |

PROFESSIONS DE SANTE

| | | |
|---------------|---------------------|--|
| M. Alain | DEVEVEY | MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE |
| M Alexandre | KUBICKI | MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE |
| MME Geneviève | MERELLE | MAST EN ORTHOPHONIE |
| MME Sophie | SALTARELLI | MAST EN ORTHOPHONIE |
| MME Christine | BRET-LEGRAND | MAST EN ORTHOPHONIE |
| MME Aline | CHASSAGNE | MAST SCIENCES INFIRMIERES |
| MME Gaelle | BLERVAQUE | MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE |
| MME Julie | LAPREVOTTE | MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE |

AUTRES ENSEIGNANTS

| | | |
|-------------|----------------|---------------------------|
| MME Lise | FIARDET | PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS |
| MME Vanessa | MARTIN | PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS |
| M. Nicolas | MICHAUD | PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS |
| MME Eleana | SANCHEZ | PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS |

Remerciements

À mon président de jury, **Monsieur GRENOUILLET Frédéric**, pour m'avoir fait l'honneur de présider et juger cette thèse, ainsi que de m'avoir permis de passer le meilleur stage de mon externat au sein de son service.

À ma directrice de thèse, **Madame GIRARD Corine**, pour m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de m'encadrer dans cette thèse par sa pédagogie et ses précieux conseils.

Au dernier membre de mon jury, **Monsieur RAFFOURT Sébastien**, pour m'avoir guidé dans mes premiers pas de pharmacienne au sein de son officine et pour la confiance qu'il m'accorde.

À ma **famille**, pour leur soutien et pour m'avoir toujours suivie dans tout ce que je voulais entreprendre. A mon **papa Frédéric** plus particulièrement, pour toutes ses corrections sans qui cette thèse serait pleine de fautes d'orthographe et pour sa force de vaincre.

À **Romain**, mon lapin, pour son soutien, son amour, sa présence à mes côtés dans les bons comme dans les moments les plus difficiles, mais d'avoir toujours réussi à me rassurer. Merci pour les petites corrections et les oublis.

À **Lauren**, ma blonde, aux bons moments comme aux galères qu'on a traversé ensemble durant ces 6 dernières années, mais surtout pour tous ses conseils et son soutien.

À mes amis du lycée, de longue date, **Maud, Thomas, François, Clotilde**, d'être toujours présents à mes côtés après toutes ces années.

À mes **amis de la pharmacie**, à ma **promotion** et à **toutes les personnes que j'ai rencontré** au cours de mes études, pour tous les bons moments passés ensemble tout au long de ces années et à ceux qu'on continuera de passer.

À mon **maître de stage** et à mes **différents titulaires** qui m'ont accueilli au sein de leurs officines, pour tous leurs conseils.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| SOMMAIRE | 1 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 3 |
| TABLE DES FIGURES | 4 |
| TABLE DES TABLEAUX | 5 |
| INTRODUCTION | 7 |
| I. HISTOIRE DU CANNABIS | 9 |
| I.1 ORIGINE..... | 9 |
| I.2 UTILISATION DU CANNABIS AU FIL DES SIECLES | 13 |
| II. BOTANIQUE ET CULTURE DU <i>CANNABIS SATIVA</i> | 19 |
| II.1 CLASSIFICATION BOTANIQUE | 19 |
| II.2 DESCRIPTION BOTANIQUE | 20 |
| II.3 CULTURE DU CANNABIS | 22 |
| III. COMPOSITION CHIMIQUE DU <i>CANNABIS SATIVA</i> | 25 |
| III.1 EXTRACTION DES COMPOSANTS | 25 |
| III.2 LES COMPOSANTS DE <i>CANNABIS SATIVA</i> | 27 |
| III.3 LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE..... | 39 |
| IV. L'UTILISATION DU CANNABIS EN THERAPEUTIQUE | 43 |
| IV.1 LEGISLATION | 43 |
| IV.2 INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 47 |
| IV.3 EFFETS INDESIRABLES | 78 |
| IV.4 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES..... | 78 |
| IV.5 PRECAUTIONS D'EMPLOI..... | 80 |
| IV.6 CONTRE-INDICATIONS..... | 80 |
| IV.7 LES PREPARATIONS UTILISABLES EN THERAPEUTIQUE | 81 |
| IV.8 LES SPECIALITES EXISTANTES | 82 |
| CONCLUSION | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE | 87 |
| PLAN DETAILLE | 91 |

Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonyl-glycérol
5-HT : Récepteur sérotoninergique
AAC : Autorisation d'accès compassionnel
AEA : Anandamide
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
CB1 : Récepteur cannabinoïde de type 1
CB2 : Récepteur cannabinoïde de type 2
CBC : Cannabichromène
CBD : Cannabidiol
CBG : Cannabigérol
CBN : Cannabinol
CO₂ : Dioxyde de carbone
CYP : Cytochrome P450
D9-THCV : Delta 9-Tetrahydrocannabivarine
EFS : Extraction par fluide supercritique
FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase
GPR : G protein-coupled receptor
LRCDas : Loi réglementant certaines drogues et autres substances
PGE : Prostaglandines E
PPAR-γ : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes
PRCG : Protéine relié au gène calcitonine
RACFM : Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales
RAMFM : Règlementation sur l'accès à la marijuana à des fins médicales
RMFM : Règlementation sur la marijuana à des fins médicales
SEP : Sclérose en plaques
SNC : Système nerveux central
THC : Tétrahydrocannabinol
TNF-α : Facteur de nécrose tumorale alpha
TRPM8 : Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8
TRPA1 : Transient receptor potential ankyrin 1
TRPV : Transient receptor potential vanilloïde
VIH : Virus d'immunodéficience humaine

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Origine et dispersions géographiques du cannabis..... | 9 |
| Figure 2 : Hiéroglyphe shemshemet (5) | 11 |
| Figure 3 : Représentation des différentes espèces de <i>Cannabis</i> | 19 |
| Figure 4 : Les différentes sortes de trichomes (9)..... | 20 |
| Figure 5 : Anatomie du <i>Cannabis sativa</i> (10) | 21 |
| Figure 6 : Pays autorisant la culture de cannabis (11) | 22 |
| Figure 7 : Extraction par solvant organique (15)..... | 25 |
| Figure 8 : Extraction par un fluide supercritique (15) | 26 |
| Figure 9 : Structure du CBD | 27 |
| Figure 10 : Structure du THC | 30 |
| Figure 11 : Structure du CBC | 31 |
| Figure 12 : Structure du CBG | 31 |
| Figure 13 : Structure du CBN | 32 |
| Figure 14 : Structure du Δ^9 -THCV | 32 |
| Figure 15 : Structure du Δ -limonène | 34 |
| Figure 16 : Structure du β -myrcène | 35 |
| Figure 17 : Structure du α -pinène | 35 |
| Figure 18 : Structure du Δ -linalol..... | 35 |
| Figure 19 : Structure du β -caryophyllène..... | 36 |
| Figure 20 : Structure de l'oxyde de caryophyllène..... | 36 |
| Figure 21 : Structure du phytol | 36 |
| Figure 22 : Structure de la β -amyrine..... | 37 |
| Figure 23 : Structure de nérolidol | 37 |
| Figure 24 : Structure du cannflavine A et cannflavine B | 38 |
| Figure 25 : Structure de l'apigénine | 38 |
| Figure 26 : Structure de l'acide arachidonique | 39 |
| Figure 27 : Structure de l'anandamide | 40 |
| Figure 28 : Structure du 2-AG..... | 40 |
| Figure 29 : Pays autorisant l'utilisation du cannabis médical (11) | 43 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBD (1,9,17–20)..... | 29 |
| Tableau 2 : Résumé des mécanismes d'action des effets du THC (2,5,9,17,18,21,22)..... | 30 |
| Tableau 3 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBC (5,9,17)..... | 31 |
| Tableau 4 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBG (17)..... | 32 |
| Tableau 5 : Composition des différentes spécialités de Bedrocan (36)..... | 46 |
| Tableau 6 : Résumé des études évaluant l'effet des cannabinoïdes sur l'anorexie (37,38)..... | 48 |
| Tableau 7 : Résumé des études évaluant l'effet anxiolytique du cannabis (39,41)..... | 49 |
| Tableau 8 : Résumé des études évaluant l'effet analgésique des cannabinoïdes (37,43)..... | 52 |
| Tableau 9 : Résumé des études évaluant l'effet anti-glaucomeux des cannabinoïdes (37,44)..... | 56 |
| Tableau 10 : Résumé des études évaluant l'effet anti-inflammatoire du cannabis dans les MICI (46)..... | 57 |
| Tableau 11 : Résumé des essais évaluant l'effet antiémétique des cannabinoïdes (37,47)..... | 59 |
| Tableau 12 : Résumé des études évaluant l'effet anticonvulsif du CBD (37,49,50)..... | 65 |
| Tableau 13 : Résumé des études évaluant l'effet du THC dans la maladie d'Alzheimer (52)..... | 67 |
| Tableau 14 : Résumé des essais évaluant l'effet antiparkinsonien du cannabis (37,53)..... | 69 |
| Tableau 15 : Résumé des études évaluant l'effet antipsychotique du CBD (39,40)..... | 70 |
| Tableau 16 : Résumé des études évaluant l'effet du cannabis dans la sclérose en plaques (37)..... | 72 |
| Tableau 17 : Résumé des essais évaluant l'effet des cannabinoïdes sur le syndrome de Gilles de la Tourette (56,57)..... | 75 |
| Tableau 18 : Résumé des études évaluant l'effet hypnotique du cannabis (58)..... | 76 |
| Tableau 19 : Exemples d'effets dus à l'administration concomitante avec du cannabis (61)..... | 79 |
| Tableau 20 : Posologie d'EPIDYOLEX®..... | 83 |
| Tableau 21 : Posologie du MARINOL® (37,67)..... | 83 |

Introduction

Pendant longtemps et encore de nos jours, le cannabis, aussi connu sous le nom d'herbe, beuh, shit, marijuana... est associé au terme de « drogue » pour une grande partie de la population, lui attribuant ainsi une image négative. Pourtant, cette plante semble présenter un réel potentiel thérapeutique. En effet, nombreuses de ses vertus sont, depuis l'Antiquité, utilisées dans le traitement de diverses pathologies. Au-delà de ses utilisations médicales, son recours à des fins récréatives a souvent primé, entraînant ainsi des lois restrictives sur l'usage du cannabis dans de nombreux pays au début du XX^{ème} siècle. Cette prohibition a peu à peu conduit à l'oubli de cette plante en médecine. Cependant, les découvertes de ces 50 dernières années sur le système endocannabinoïde et ses récepteurs, ainsi que le mécanisme d'action de certains composants du cannabis appelés cannabinoïdes, notamment le THC (tétrahydrocannabinol) ou le CBD (cannabidiol), ont entraîné un regain d'intérêt pour cette plante. Aujourd'hui, des études continuent d'être menées afin de mieux connaître les effets du cannabis et de ses composants chez des patients atteints de diverses pathologies, sans alternative thérapeutique.

Par ailleurs, cet engouement renaissant pour cette plante remet en question son statut de stupéfiant et ainsi sa législation. Il est difficile de se positionner entre des pays qui ont totalement légalisé le cannabis et d'autres qui y sont opposés, ce qui provoque de nombreux débats. En France, une expérimentation sur le cannabis médical a été lancée en mars 2021 afin d'évaluer son efficacité et sa sécurité. Elle pourrait grandement impacter la législation française à ce propos. Etant un sujet d'actualité controversé, cette thèse permettrait d'aider à éclaircir la situation en faisant un point sur le cannabis et son utilisation en thérapeutique de la façon suivante.

Dans une première partie, un retour sur l'histoire du cannabis sera fait en retraçant son utilisation à travers les époques, depuis le Néolithique jusqu'à l'époque contemporaine. Dans une deuxième partie, la plante de *Cannabis sativa* sera décrite de façon botanique et les différents types de cultures seront exposés. Dans une troisième partie, les méthodes d'extraction des composants seront expliquées, les nombreux principes actifs du cannabis seront détaillés et une description du système endocannabinoïde de notre organisme sera présentée. Enfin, dans une quatrième et dernière partie, un point sur la législation en France et dans d'autres pays (Canada, Etats-Unis, Pays-Bas) sera évoqué, puis un aperçu des diverses indications thérapeutiques du cannabis, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les différentes préparations utilisables en thérapeutique, et les spécialités disponibles seront décrites.

I. Histoire du cannabis

I.1 Origine

I.1.1 Premières traces du cannabis au Néolithique

Le cannabis est probablement l'une des plus anciennes plantes connues et cultivées par l'Homme. Bien que son histoire s'étende sur des millénaires, les preuves archéobotaniques témoignant des différentes utilisations du cannabis sont peu nombreuses.

Des études paléobotaniques ont permis d'attester de la présence de cannabis il y a 11 700 ans, en Asie centrale, et plus précisément près des montagnes d'Altaï. Le chanvre, qui fait référence à une plante dont la teneur en THC est plus faible que celle du cannabis, était utilisé essentiellement pour ses fibres dans la fabrication de filets de pêche, de cordages, et de textiles. À la suite des différentes migrations humaines et des conquêtes de nouveaux territoires, le cannabis a été diffusé peu à peu à travers le monde (1,2).

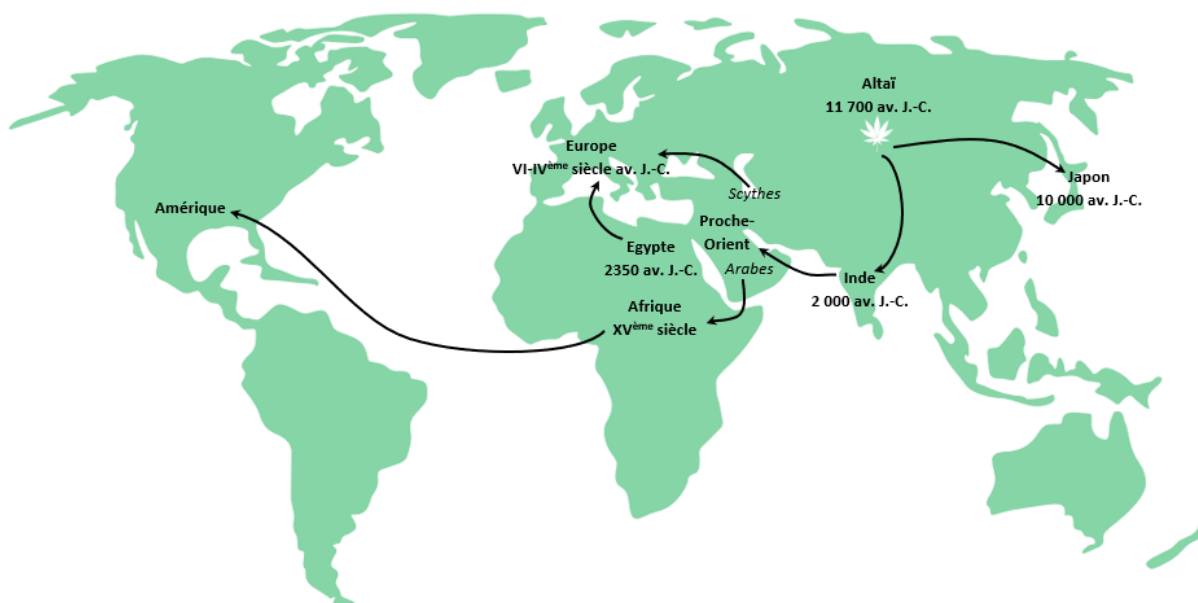


Figure 1 : Origine et dispersions géographiques du cannabis

Des fossiles de fruits et de graines datant d'environ 10 000 ans, de la période Jōmon (12 500 av. J.-C. – 600 av. J.-C.), ont été retrouvés attachés à des débris de poterie, dans le site archéologique d'Okinoshima, une île du Japon. Cela semble être les premières preuves d'utilisation du cannabis par l'Homme, appuyées par d'autres découvertes témoignant de son usage par le peuple Jōmon. Bien que les preuves les plus anciennes datées ont été retrouvées au Japon, certains scientifiques semblent s'accorder sur le fait que le berceau du cannabis soit bien situé en Asie centrale. Des études archéologiques ont permis de certifier de la culture de chanvre 4000 ans av. J.-C., dans le village de Pan-p'o de la Chine ancienne. Alors cultivé pour ses fibres, le cannabis était également une source de nourriture et utilisé dans un but médicinal et ritualiste (1,3).

I.1.2 Premières utilisations à l'Antiquité

I.1.2.1 En Chine

C'est à cette période que l'on retrouve les premières mentions du cannabis à usage médicinal. Des restes de fleurs, de feuilles, de tiges, et de graines bien conservés, datant de 2700 ans av. J.-C., ont été découverts aux tombes de Yanghai en Chine occidentale, dans la tombe d'un homme qui était probablement un chaman. Durant cette même période, l'empereur Shen Nung, considéré comme une divinité dans la religion chinoise, a appris au peuple à pratiquer l'agriculture, et à cultiver en plus des céréales, du cannabis comme l'atteste l'ancien testament de l'agriculture « Xia Xiao Zheng » écrit plus de 3000 ans av. J.-C. Il est également considéré comme le père de la médecine chinoise puisqu'il a décrit les propriétés thérapeutiques du cannabis dans le Pen-ts'oa ching, la pharmacopée la plus ancienne connue. Des préparations à base de cannabis nommées « Ma fen » y sont évoquées et indiquées en cas de diminution du « Yin » pour la prise en charge notamment des douleurs rhumatismales, de la goutte, des troubles gynécologiques, du bérubéri, de la constipation, et du paludisme. Outre les indications thérapeutiques du « Ma fen », des effets psychoactifs, tels que des hallucinations, sont également décrits à la suite d'une consommation chronique. Le texte « Ho Han Shu » décrit la propriété analgésique du cannabis pour la première fois à la suite d'opérations chirurgicales réalisées sans douleur par le chirurgien Hua Tuo (110-207), qui a administré à ses patients du « màyoù », un mélange de résine de cannabis, de Datura, et de vin. La pharmacopée chinoise a grandement inspiré la médecine japonaise traditionnelle, qui regroupe de nombreuses préparations à base de cannabis (asashijingan) destinées au traitement d'affections cutanées, de piqûres d'insecte, de l'asthme, et des parasitoses intestinales (1,3).

A cette époque, l'usage du cannabis à but récréatif est principalement limité aux rituels initiés par les chamans. Ces derniers ont peu à peu quitté la Chine en direction de l'Inde à la suite des restrictions appliquées par l'empire chinois, participant ainsi à la diffusion du cannabis dans l'ensemble de l'Asie (3).

I.1.2.2 En Inde

A partir de l'an 2000 av. J.-C., l'usage médical et récréatif du cannabis était très répandu en Inde en raison des vertus sacrées qui lui sont attribuées. En effet, le cannabis est considéré dans le texte « Atharva Veda », comme l'une des cinq plantes sacrées, qualifié de source de bonheur, capable de susciter des sentiments de joie et de liberté. Il était utilisé dans de nombreux rituels religieux. Lors de ces cérémonies, les feuilles sont consommées dans un philtre divin appelé « bangha », signifiant la nourriture des dieux. D'autres préparations provoquant les effets psychoactifs étaient utilisées en Inde : le « Bhang » à base de feuilles sèches dont les fleurs de cannabis ont été retirées, une autre plus forte, le « Ganja », préparée avec les inflorescences femelles, et enfin le « Charas » fait exclusivement de résine extraite des fleurs femelles (3,4).

En plus des effets récréatifs, le cannabis était également utilisé pour ses propriétés analgésiques, anesthésiques, antiparasitaires, antispasmodiques, et diurétiques comme décrites dans le « Susrita Samhita » (800 av. J.-C.), qui est l'un des textes fondateurs de l'Āyurveda, la médecine traditionnelle indienne. Le cannabis est également indiqué comme agent expectorant, aphrodisiaque, anticonvulsivant, orexigène, et pour soulager la fatigue. Depuis des siècles, les préparations à base de cannabis étaient prescrites comme analgésiques pour l'otite, la diarrhée, la constipation, et la gonorrhée. Elles étaient aussi utilisées pour le cuir chevelu squameux, l'asthme, les maux de tête, la manie, l'insomnie, et pour soulager la toux (1).

I.1.2.3 En Europe

La diffusion du cannabis en Europe s'est faite grâce à un peuple de guerriers nomades d'origine iranienne, les Scythes, lors de leurs différentes conquêtes entre le VI^{ème} et IV^{ème} siècle av. J.-C. L'historien grec Hérodote (484-425 av. J.-C.) a décrit l'ivresse délirante due à l'inhalation des fumées émises par les graines de cannabis carbonisées, au cours de cérémonies religieuses où les Scythes poussaient des « cris de joie ». Cela a été confirmé par la découverte de restes de cannabis carbonisés dans des tombes scythes datant de 450 av. J.-C., situées en Allemagne, Sibérie, et Ukraine (1,3).

Les Scythes ont probablement appris l'usage du cannabis par les Assyriens, les Thraces de l'Est de la Péninsule Balkanique, et les Daciens. Au VIII^{ème} et VII^{ème} siècle av. J.-C., les Assyriens utilisaient le cannabis sous forme d'encens, nommé quonubu ou quannapu, lors des cérémonies religieuses. Dans la bibliothèque du roi assyrien Ashurbanipal (669-626 av. J.-C.), des tablettes en argile datant de 2000 av. J.-C. ont été retrouvées. Elles préconisaient l'utilisation de graines de chanvre, l'Azallù, mélangées à du safran et de la menthe au cours d'accouchements difficiles. Les Assyriens utilisaient également le cannabis pour traiter la dépression, l'impuissance, l'arthrite, les calculs rénaux, les troubles gynécologiques, et sous forme de traitement topique, les œdèmes et les ecchymoses (1,3).

I.1.2.4 En Égypte ancienne

En Égypte, l'utilisation du cannabis était également déjà connue, probablement grâce aux Assyriens, mais il est possible qu'il y fût déjà cultivé antérieurement. En effet, du cannabis a été retrouvé dans la tombe d'Akhenaton (Aménophis IV, 1335 av. J.-C.), ainsi que des graines de pollen dans la momie de Ramsès II (1303-1212 av. J.-C.). Dans le « Texte des Pyramides » (2350 av. J.-C.), le hiéroglyphe « shemshemet » (Figure 2) symbolise une plante, probablement le cannabis, utilisée à la fois en médecine et pour la fabrication de cordages. Il représente de gauche à droite : une piscine ou un bassin, un hibou, les deux caractères répétés, une miche de pain plate, un symbole pour la graine, et un symbole pour la plante (1,3,5).



Figure 2 : Hiéroglyphe shemshemet (5)

De plus, le cannabis faisait partie de la pharmacopée égyptienne depuis l'époque des pharaons et était administré par différentes voies : orale, rectale, vaginale, cutanée, oculaire, ou sous forme de fumigation pour la voie respiratoire. L'utilisation de cannabis est décrite dans le « papyrus Ebers » (1550 av. J.-C.) pour induire les contractions de l'accouchement et pour le traitement des affections des ongles de pieds, mais également dans le « papyrus Ramesseum III » (1700 av. J.-C.) pour les pathologies oculaires. D'après l'anthropologue polonaise Sula Benet, le cannabis nommé « kanebosn », mentionné dans la bible et dans le « Talmud », était utilisé comme encens enivrant pendant les cérémonies religieuses. Selon l'historien grec Dioscoride de Sicile (90-30 av. J.-C.), les femmes de l'Égypte ancienne utilisaient le cannabis pour réduire la douleur et améliorer leur humeur (1,2).

I.1.2.5 Par la civilisation gréco-romaine

A leur tour, les Égyptiens ont transmis leurs connaissances concernant l'intérêt du chanvre pour la fabrication de cordages, de voiles, et de tissus aux Grecs et aux Romains. Ces derniers consommaient les graines et quelques fois les inflorescences. Cette plante présentant un réel intérêt économique, les gréco-romains ont ainsi développé des cultures de chanvre sur le pourtour méditerranéen (3,5).

C'est vers le 1^{er} siècle ap. J.-C. que des traces écrites d'utilisation du cannabis comme plante médicinale ont été trouvées. Ainsi, Pline (23-79 ap. J.-C.) a décrit, dans son ouvrage « Histoire naturelle », les effets du cannabis à la fois positifs, tels que la capacité à extraire des vers et des parasites de l'oreille, d'assouplir les articulations, de traiter la goutte, et de soulager les brûlures, mais également les effets négatifs comme les céphalées et l'impuissance chez l'Homme. Dioscoride (40-90 ap. J.-C.), dans « *De materia medica* », a préconisé l'utilisation de cannabis pour les arthralgies et l'introduction de jus de feuilles fraîches dans l'oreille pour traiter les otalgies. Il y a également mentionné les effets hallucinogènes du cannabis. Le célèbre médecin Galien (129-201), dans son livre « *De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus* », a averti des dangers de l'abus de cannabis pouvant entraîner des troubles, notamment lors de la consommation excessive de gâteaux à base de graines de cannabis, proposés lors des banquets romains pour leur capacité à induire une détente, de l'hilarité, et de l'euphorie. Marcellus Empiricus (350-410) a soumis dans « *De medicamentis* », l'utilisation de cannabis pour stopper les hémorragies. Au IV^{ème} siècle, Oribase (325-403 ap. J.-C.) a préconisé, dans son Encyclopédie médicale, l'ingestion de graines de cannabis pour la perte de poids et la limitation des flatulences (1,3).

I.2 Utilisation du cannabis au fil des siècles

I.2.1 Au Moyen-âge (476-1492)

I.2.1.1 Au Proche-Orient

Le cannabis est arrivé au Proche-Orient probablement grâce aux voyageurs arabes et aux commerçants de la mer qui l'ont importé d'Inde. Son utilisation, sous forme de jus des feuilles ou d'huile de graine, est conseillée par le prophète Mahomet (570-632) pour ses vertus thérapeutiques. En 857, le cannabis était utilisé comme antalgique en cas de douleurs à l'oreille comme le préconisait le savant iranien Rhazès. Vers l'an 1000, Avicenne (930-1037) proposait dans son ouvrage « le Canon de la médecine » d'utiliser le cannabis pour le traitement des céphalées, des maladies dégénératives des os et des articulations, d'ophtalmie, d'œdème, de la goutte, de plaies infectées, et de douleurs utérines. Dans la médecine arabe, il y avait une large utilisation d'huile de graine de cannabis sous forme de gouttes auriculaires, et localement pour les pathologies cutanées, mais également pour les flatulences, les parasitoses intestinales, les douleurs neurologiques, la fièvre et les vomissements. D'autres propriétés étaient également attribuées au cannabis, telles que d'être diurétique, anticonvulsivant, analgésique, anti-inflammatoire, et de stimuler le flux sanguin vers le bassin et l'utérus. En 1464, Ibn al-Badri a rapporté que l'épilepsie du fils du chambellan calife avait été traitée grâce à la résine de cannabis, mais qu'il présentait une dépendance à la suite du traitement (1,3,4).

En 1378, les premières mesures restrictives concernant l'utilisation du cannabis ont été émises par l'émir ottoman Soudon Scheikhouni, se traduisant par le déracinement de tous les plants de cannabis et l'arrachage de dents pour les consommateurs (3).

I.2.1.2 En Europe

A partir du VII^{ème} siècle, l'intérêt des fibres pour la fabrication de cordes, de voiles, et de textile a continué, mais l'utilisation du cannabis à des fins médicales a progressivement diminué. Il existe quelques traces d'utilisation thérapeutique du cannabis à l'époque médiévale comme l'atteste un herbier anglosaxon datant du XI^{ème} siècle, qui décrit le cannabis comme un anesthésique, dont les racines et les graines sont utilisées pour traiter les douleurs causées par diverses maladies comme la goutte, les affections urinaires, les problèmes d'accouchement, et la perte de poids. Selon la théorie médiévale des humeurs, le cannabis est considéré comme « chaud », donc utile à l'estomac, pour éliminer le mucus, réduire les mauvaises humeurs, et augmenter les bonnes. Un pansement à base de cannabis était utilisé pour les ulcères et les plaies (1).

Même si l'Europe, contrairement au Proche-Orient, n'utilisait pas les propriétés psychoactives du cannabis, souvent confondu avec l'opium, cela n'a pas empêché sa diabolisation. Ainsi en 1484, une bulle pontificale publiée par le pape Innocent VIII condamnait le cannabis, ainsi que les pratiques « magiques » des guérisseurs par les plantes, et le qualifiait de « sacrement impie de la messe satanique » (1).

I.2.1.3 De l'Afrique à l'Amérique

Au XV^{ème} siècle, le cannabis a été importé en Afrique par des commerçants arabes. Il était alors utilisé pour traiter le paludisme, la fièvre, l'asthme, le furoncle, la dysenterie, en cas de morsure de serpent, et pour faciliter l'accouchement, mais il était également consommé lors de rituels religieux (3).

L'étape suivante de la diffusion du cannabis s'est faite par la traite négrière, qui a propagé l'utilisation du cannabis à la fois thérapeutique et récréatif lors des rituels religieux jusqu'en Amérique. D'autres applications du cannabis, telles que l'utilisation des racines comme purgatif, de tiges et de graines comme somnifère, et de jus pour le traitement des convulsions, des rhumatismes, et des infections urinaires, ont alors été introduites sur ce continent. Quant à la teinture alcoolique de cannabis, elle était prescrite pour soulager la névralgie et les céphalées (1).

I.2.2 Aux Temps modernes (1492-1789)

I.2.2.1 A la Renaissance (1492-1589)

Au cours de la Renaissance, le cannabis a suscité à nouveau de l'intérêt avec sa réintroduction dans la pharmacopée. En 1546, le cannabis est évoqué par François Rabelais (1494-1553) dans « Le Tiers Livre » à travers une plante mystérieuse appelée le « pantagruelion ». Elle serait capable de soigner les plaies et les brûlures, réduire l'intensité des douleurs spasmodiques, des crampes et des rhumatismes tout en permettant « de tenter l'escalade des cieux ». En 1551, William Turner (1508-1568), botaniste anglais, a décrit le cannabis dans son herbier « *Ortus sanitatis de herbis et plantis* ». Au XVI^{ème} siècle, le chanvre était par ailleurs toujours utilisé pour la fabrication des voiles, du papier, et des cordages pour la marine (3).

I.2.2.2 Aux XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècle

Au début du XVII^{ème} siècle, le savant anglais Robert Burton (1577-1640), dans son ouvrage « Anatomie de la mélancolie », a intégré aux herbes et remèdes utilisables le cannabis pour traiter la dépression et la frigidité féminine. Le botaniste polonais Simon Syrenius (1540-1610), dans son atlas botanique classant 765 plantes, a décrit la résine de cannabis comme traitement des brûlures et l'utilisation des racines de cannabis bouillies dans l'eau pour soulager les articulations douloureuses. En 1640, le botaniste anglais John Parkinson (1567-1650) a montré, dans son livre « *Theratum Botanicum* », l'intérêt de plusieurs utilisations allemandes de graines de cannabis pour soulager les douleurs dues aux coliques, maladies intestinales, et obstructions des voies biliaires. Il en a été de même pour une décoction à base de racines de cannabis utilisée pour réduire l'inflammation et les œdèmes, comme antalgique pour la goutte, les tumeurs et les affections articulaires, ainsi que pour apaiser les brûlures. L'herboriste et médecin Nicholas Culpeper (1616-1654) a confirmé, dans son livre « Complete Herbal and English Physician », les propriétés anti-inflammatoires, antiseptiques, et anticonvulsivantes du cannabis utilisé pour traiter les brûlures, la toux sèche, les coliques, les affections intestinales, les ictères, et toutes maladies causant des douleurs (1,3).

Pour la première fois en 1753, le nom scientifique : *Cannabis sativa*, signifiant cannabis cultivé, a été attribué au chanvre par Carl von Linné (1707-1778) dans son livre « *Species Plantarum* ». Cependant, l'existence d'une unique espèce de cannabis a été mise en question en raison des récits de différents voyageurs, la distinction des espèces se basant sur la taille, la forme, et la teneur en résine. Ainsi, Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829) a donné le nom de *Cannabis sativa* à la plante européenne et *Cannabis indica* à celle originaire d'Inde (2,3).

A la fin du XVII^{ème} siècle, il y a eu un regain d'utilisation du cannabis, aussi bien à des fins médicales que récréatives, grâce à l'expédition en Egypte de soldats français sous la direction du général Bonaparte. Ces derniers ont découvert les vertus de dyâsmouck (médicament musqué), une confiture faite d'un mélange de cannabis et d'opium ou d'hellébore auquel s'ajoutent des clous de girofle, d'autres essences, et du musc. Par ailleurs, les médecins ont appris sur les propriétés du cannabis. A la suite d'une agression par un égyptien sous l'emprise de cannabis, Bonaparte a instauré une mesure préventive à ses soldats : « l'usage de la liqueur forte faite par quelques musulmans avec une certaine herbe forte, nommée haschisch, ainsi que celui de fumer la graine de chanvre, sont prohibés dans toute l'Egypte ». Il a également évoqué les effets du cannabis : « perdent la raison et tombent dans un violent délire » (3,6).

I.2.3 A l'époque contemporaine

C'est au XIX^{ème} siècle que commencent les premières expérimentations concernant l'étude des propriétés pharmacologiques et toxicologiques du cannabis, notamment avec le docteur William Brooke O'Shaughnessy (1809-1889) qui a remarqué la différence entre le cannabis cultivé en Inde, Cannabis indien ou *Cannabis indica*, et celui récolté pour la fabrication de fibres en Europe, *Cannabis sativa*, aussi bien au niveau de l'aspect que des propriétés pharmacologiques. Au travers d'une étude évaluant tout d'abord l'action et la toxicité d'extraits de cannabis sur des modèles animaux (souris, chien, chat, et lapin), puis l'action de teinture alcoolique de cannabis sur des patients souffrant de rhumatisme, de choléra, de tétanos, et de convulsions. Il a constaté que l'extrait de cannabis a de puissantes propriétés analgésiques, myorelaxantes, et le propose donc comme remède pour les crises d'épilepsie. Lors de l'étude des effets du cannabis sur le tétanos, ce médecin a conclu que, bien que le cannabis ne puisse pas guérir l'infection, il peut être utilisé comme thérapie adjuvante pour atténuer certains symptômes graves (1).

Le médecin John Clendinning devient, en 1843, le premier occidental à traiter avec succès la migraine avec de la « teinture de Squire », extraite du *C. indica*. En 1887, Stephen Mackenzie a déclaré que la teinture de cannabis indien permettait de traiter les céphalées induites par l'abus d'antalgiques, l'effet est obtenu après quelques semaines à quelques mois d'administration et persiste après la diminution du traitement. En 1890, Sir John Russell Reynolds (1828-1896), médecin personnel de la reine Victoria, a publié dans la célèbre revue médicale « The Lancet » l'intérêt du cannabis pour traiter les pathologies douloureuses. Cette dernière, selon l'avis de son médecin, aurait utilisé la teinture de *C. indica* pour ses règles douloureuses (3,5).

Parallèlement à l'augmentation de l'usage médical du cannabis, une nouvelle tendance est apparue rapidement en France avec l'emploi des inflorescences et de la résine de cannabis comme drogues psychoactives. Cette utilisation a été importée par le psychiatre Jacques-Joseph Moreau (1804-1884), intrigué par ses observations faites sur les utilisateurs coutumiers de cannabis lors d'un voyage au Moyen-Orient. En 1840, il a expérimenté sur lui-même, puis sur ses élèves, les effets aigus de la consommation de cannabis. Il a ensuite administré du cannabis à ses patients, parvenant à la conclusion que le cannabis augmente l'appétit, facilite le sommeil, et diminue l'anxiété. Au-delà de ses expérimentations, Moreau a fait connaître le cannabis dans le milieu de l'intelligentsia, notamment des cercles des littéraires. Ainsi en 1843, le « club des haschischins » est apparu, réunissant de célèbres écrivains et poètes comme Alexandre Dumas, Honoré de Balzac ou encore Victor Hugo. Ils se sont retrouvés jusqu'en 1849, une fois par mois, au cours de soirées « fantasia » où ils consommaient du « dawamesk », une confiture verte à base d'extrait gras de haschich, de miel, et de diverses aromates. Le pharmacien Carl Erba (1811-1888) a fondé, en 1849, un laboratoire pour développer la formulation galénique du cannabis pour traiter la migraine, les nausées, et les arthralgies (1,3).

L'intérêt pour le cannabis thérapeutique s'est répandu peu à peu en l'Europe, puis jusqu'en Amérique où, en 1850, il a été décrit pour la première fois dans la Pharmacopée américaine. Cet engouement a ainsi conduit à la première conférence clinique sur le cannabis en 1860. Cette conférence, organisée par des médecins de l'Ohio State Medical Society, a démontré l'utilité de cette plante dans le traitement de la gonorrhée, l'asthme, les rhumatismes, et les douleurs abdominales intenses. En 1887, le médecin Raffaele Valieri a rapporté que l'inhalation de *C. sativa* s'avérait efficace pour traiter les patients atteints de plusieurs pathologies, telles que la migraine, la névralgie, l'insomnie, l'hystérie, l'asthme, l'emphysème pulmonaire, et le goitre ophtalmique (1,3,7).

La fin du XIX^{ème} siècle est marquée par une augmentation progressive de l'utilisation du cannabis en médecine et cette période peut être considérée comme « l'âge d'or du cannabis ». Pour ces raisons, de nombreux laboratoires pharmaceutiques dans le monde ont développé diverses formulations de cannabis (teinture, pilule, et extrait), prescrites pour leurs propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, hypnotiques ou antispasmodiques. En 1899, le pharmacologue Walter Ernest Dixon (1871-1931) a constaté que l'inhalation de cannabis était particulièrement efficace par rapport aux autres formulations, car cela produisait un effet rapide et constant (1).

A partir du XX^{ème} siècle, le cannabis disparaît peu à peu de l'arsenal thérapeutique en raison de la découverte de vaccins préventifs pour des maladies infectieuses comme le tétanos ou la rage, ainsi que par l'apparition des analgésiques et anti-inflammatoires synthétiques comme l'aspirine, qui étaient jusqu'alors les principales indications du cannabis thérapeutique. Mais ce qui a davantage freiné l'utilisation du cannabis, c'est la législation qui a été mise en place au fur et à mesure en Amérique et en Europe en raison de l'augmentation de la consommation du cannabis dans un but récréatif. En France, l'achat, la vente, et l'usage en société de cannabis notamment, ont été prohibés par la loi du 12 juillet 1916. En 1925, la seconde convention internationale d'opium, ayant pour but de

réglementer et de contrôler le commerce et l'usage de diverses drogues, dont le haschisch, a été signée par de nombreux pays, dont la France. Ainsi l'utilisation de *C. sativa* et les préparations en dérivant sont seulement autorisées à des fins médicales et scientifiques ; cependant la résine brute extraite des inflorescences femelles du *C. sativa* et les différentes préparations en découlant, utilisées à des fins récréatives et non médicales, ne peuvent être produites, vendues ou échangées en aucune circonstance. Parallèlement aux Etats-Unis, des mesures ont également été prises concernant l'utilisation du cannabis, avec en 1937 l'instauration du « Marijuana Tax Act » imposant une taxe d'un dollar pour chaque transaction commerciale concernant le cannabis à des fins médicales ou industrielles, et de 100 dollars pour toutes autres fins. En 1941, le cannabis a été retiré de la pharmacopée américaine. Ce fut aussi le cas pour la pharmacopée française, à la suite du décret du 27 mars 1953. En 1971, au Parlement du Royaume-Uni, le cannabis a également été considéré comme substance interdite à l'usage thérapeutique par la loi sur la réglementation de l'usage abusif des drogues (1–3).

Malgré toutes ces restrictions, les travaux scientifiques sur le cannabis, destinés à découvrir les molécules qui le composent, ont continué. En 1940, le CBD, composé non psychoactif du cannabis, a été isolé par les Prix Nobel Alexander Todd et Roger Adams. En 1964, l'identification de la structure chimique du THC, responsable de la psychoactivité du cannabis, par les scientifiques israéliens Yehiel Gaoni et Raphael Mechoulam a engendré de nombreuses études sur les autres composants du cannabis, le système endocannabinoïde, ses récepteurs, et les endocannabinoïdes. En 1990, le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) a été découvert, puis trois ans plus tard le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2) (2,3). Toutes ces découvertes ont permis un regain d'intérêt pour le cannabis et ses diverses propriétés pharmaceutiques lors de ces dernières années, entraînant ainsi, dans certains pays, l'apparition de nouvelles politiques plus permissives concernant l'usage médical du cannabis, voire une dépénalisation ou une légalisation à des fins récréatives.

II. Botanique et culture du *Cannabis sativa*

II.1 Classification botanique

Famille : CANNABACEAE

Genre : *Cannabis*

Selon les botanistes Anderson, Schultes *et al.*, il y aurait 3 espèces putatives de *Cannabis* se différenciant selon leur hauteur, leur teneur en molécules psychoactives et leur feuille (Figure 3) :

- *Cannabis sativa* : plante haute et peu ramifiée utilisée pour ses fibres, ses graines ou pour un usage psychoactif. La feuille est longue, fine et verte claire.
- *Cannabis indica* : plante courte et très ramifiée, avec des quantités égales de THC et de CBD, utilisée pour produire du haschich. La feuille est petite, large, verte foncée.
- *Cannabis ruderalis* : plante de bord de route, très courte, et non ramifiée, contenant de faibles quantités de cannabinoïdes. La feuille est plus petite que celle du *C. indica* et possède moins de folioles (5).

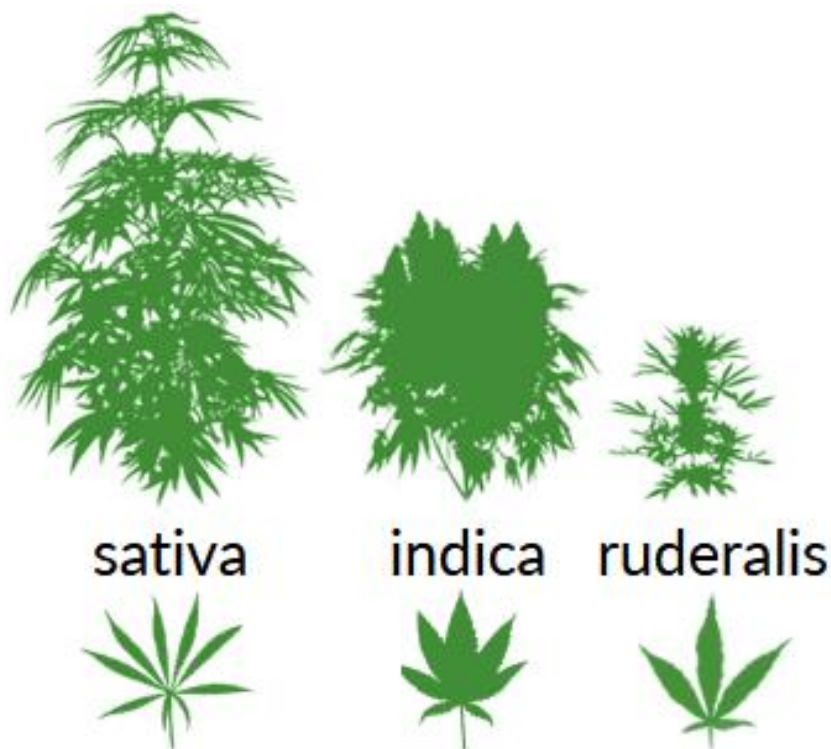


Figure 3 : Représentation des différentes espèces de *Cannabis*

II.2 Description botanique

C. sativa est une plante herbacée annuelle dioïque, c'est-à-dire que les fleurs mâles et femelles se trouvent sur des pieds différents. La plante est riche en trichomes, sortes de poils végétaux qui recouvrent les feuilles, les bractées et les tiges. Ces trichomes renferment des métabolites secondaires tels que les phytocannabinoïdes et les terpénoïdes (2).

II.2.1 Appareil végétatif

La racine est pivotante, mesurant un dixième de la longueur de la tige.

Les tiges sont anguleuses, sillonnées, ramifiées de façon alternée ou opposée, avec un intérieur ligneux, parfois creuses dans les entre-nœuds. La hauteur des plantes varie entre 1 à 6 m.

Les feuilles sont vertes, palmées, généralement composées de 5 à 7 folioles, linéaires, et lancéolées, avec des dentelures fines et très pointues. Leur disposition est soit opposée, alternée ou en spirale. Les folioles mesurent 6 à 11 cm de long et 2 à 15 mm de large (2).

La plante possède des poils sécréteurs principalement sur les fleurs femelles et en moins grande quantité sur les feuilles de son tiers supérieur. A l'extrémité des poils, on retrouve des glandes résineuses solitaires qui contiennent en grande quantité des cannabinoïdes actifs. Il existe deux sortes de trichomes non glandulaires, dits trichomes simples ou de couverture, qui ne sont pas associés au développement des terpénoïdes et trois types de trichomes glandulaires (8).

Cinq sortes de trichomes ont été identifiés (Figure 4) :

- Des trichomes non glandulaires unicellulaires : longs, lisses, incurvés, et couvrants (A)
- Des trichomes non glandulaires cytolytiques : aspect similaire aux trichomes unicellulaires mais plus trapus et couvrants (B)
- Des trichomes glandulaires à capitule sessile (C)
- Des trichomes glandulaires à capitule tigée (D)
- Des trichomes glandulaires bulbeux (E)

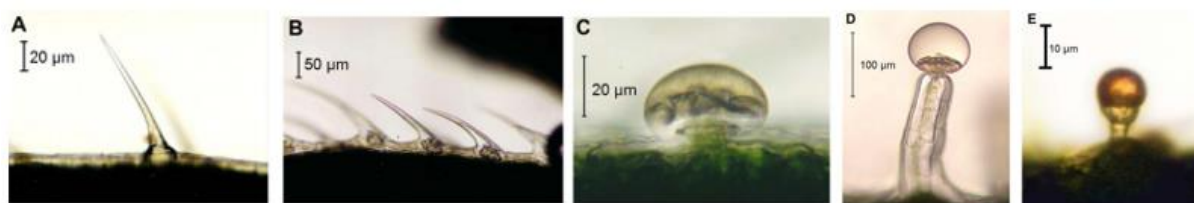


Figure 4 : Les différentes sortes de trichomes (9)

Les trichomes présentent une couleur différente en fonction de leur phase de sécrétion. Les glandes sécrétrices matures sont translucides contrairement aux glandes vieillissantes qui sont jaunes, et brunes pour les sénescents (9).

A l'intérieur des trichomes glandulaires, se trouvent les cannabinoïdes qui forment une substance résineuse qui est présente dans des sacs sécrétoires.

II.2.2 Appareil reproducteur

Jusqu'à la floraison, les fleurs mâles et femelles sont très ressemblantes.

II.2.2.1 Mâle

Les plantes mâles portent des fleurs staminées. Les fleurs mâles présentent cinq sépales poilus, jaunâtres à verts clairs, d'environ 2,5 à 4 mm de long et cinq étamines pendantes, cinq anthères, mais pas de pétale, ni de panicule (2,8).

II.2.2.2 Femelle

Les plantes femelles portent des fleurs pistillées qui se forment dans l'aisselle et se terminent par un unique périanthe ovulé étroitement adhérent. Un seul petit fruit lisse, gris brunâtre clair, est produit par la fleur. Le fruit, un akène, contient une seule graine avec une coquille dure, étroitement recouverte par la paroi mince de l'ovaire. Le fruit est ellipsoïde, lisse, d'environ 2 à 5 mm, généralement brunâtre et tacheté (2).

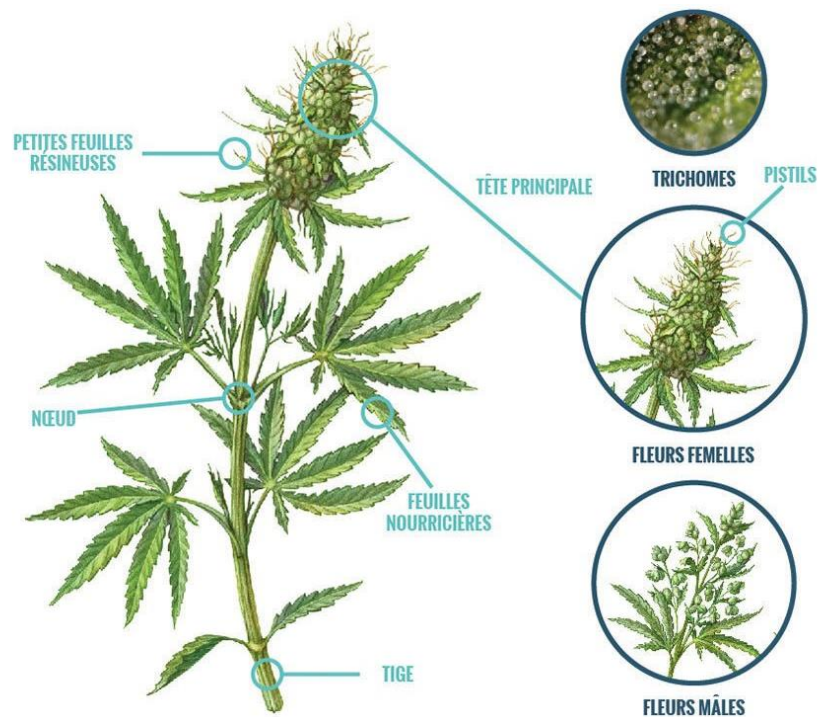


Figure 5 : Anatomie du *Cannabis sativa* (10)

II.3 Culture du cannabis

Actuellement, la culture de cannabis pour ses fibres à usage industriel, non psychoactif avec une teneur en THC inférieure à 0,3 %, est autorisée dans 25 pays, dont la France. La culture au sein de notre pays représente 40 % de la culture du cannabis en Europe. Quant à la culture de cannabis psychoactif, elle est interdite dans la plupart des pays, sauf autorisation à des fins de recherches et d'utilisation médicale (11,12).



Figure 6 : Pays autorisant la culture de cannabis (11)

La culture de cannabis se fait principalement selon deux modes : par reproduction sexuée (en extérieur) ou par reproduction asexuée (en intérieur). Chacune de ces méthodes présentant ses avantages et ses inconvénients (12).

II.3.1 En extérieur

Les plantes de cannabis en plein air se propagent par les graines, on parle de reproduction sexuée. Les graines sont semées de façon rapprochée, une graine tous les 5 cm, pour permettre d'obtenir des plantes avec des tiges fines et droites. Pour ce type de culture, les plantes mâles et femelles sont cultivées côte à côte. Le cycle dure 4 à 6 mois en fonction de l'époque de la plantation et de la variété. Le processus de germination est généralement achevé en 3 à 7 jours. Le stade de la plantule est achevé en 2 à 3 mois. Ensuite, la plante se caractérise par une augmentation de la biomasse et une croissance totale sous une longue durée de jour (croissance végétative). En été, la phase reproductive commence lorsque la plante est exposée à des courtes durées de jour de 12 à 14 heures ou moins, selon la latitude et son origine génétique. Une fois que les fleurs mâles ont mûri et polonisé, les fleurs femelles fanent. Cette méthode est surtout utilisée pour la culture de cannabis pour ses fibres ou ayant une teneur en THC inférieure à 0,3 % (12,13).

II.3.2 En intérieur

La culture de cannabis en intérieur se fait par multiplication végétative en utilisant des boutures de tiges, on parle de reproduction asexuée. Le cycle complet de croissance, de qualité, et de quantité de la biomasse peut être régulé dans des conditions environnementales contrôlées. Le succès de la culture en intérieur repose sur un système hydroponique, c'est-à-dire la culture de plante sur un substrat inerte et neutre, efficace pour fournir des nutriments et de l'oxygène, et soutenir la croissance des plantes. Différentes techniques peuvent être utilisées : la technique de l'aération du pied, la technique du film nutritif, et la technique aéroponique. La culture en intérieur nécessite de la lumière artificielle et du monoxyde de carbone comprimé pour la photosynthèse, ainsi que pour le contrôle de la floraison et de la biomasse des plantes. Cette méthode est utilisée pour augmenter la puissance de la résine et éviter les fleurs mâles indésirables. Les plantes femelles végétatives sélectives sont utilisées pour faire des clones. Tous les clones sont ensuite maintenus dans des conditions environnementales standards (température, lumière, humidité relative, et concentration en monoxyde de carbone) dans une chambre de culture pour la végétation et la floraison (12).

III. Composition chimique du *Cannabis sativa*

III.1 Extraction des composants

L'extraction des composants de la plante peut se faire selon deux types de méthodes : soit par des méthodes conventionnelles comme l'extraction par solvant organique, soit par des méthodes innovantes avec l'extraction par un fluide supercritique (EFS). Quelle que soit la méthode employée, des paramètres sont à prendre en compte comme la température, la pression, le pré-traitement de la plante, et la nature du solvant notamment. Pour que l'extraction soit optimale, le solvant utilisé doit être approprié pour obtenir une solubilité maximale des composés actifs à extraire. Avant l'extraction, il est important de briser les structures cellulaires de la plante afin que les principes actifs soient exposés et puissent interagir avec le solvant.

III.1.1 Extraction par solvant organique

Cette méthode conventionnelle repose sur la macération du matériel végétal dans un solvant organique. L'extrait va être concentré par évaporation du solvant. L'inconvénient de cette méthode est la dégradation des structures chimiques des composés thermolabiles du fait des hautes températures utilisées. L'amélioration de la méthode est possible en la couplant à des techniques par ultra-sons ou micro-ondes pour augmenter le rendement. Les principaux solvants organiques utilisés sont l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le méthanol. Une nouvelle classe de solvant, appelée solvants eutectiques profonds, est apparue, composée de solvants verts permettant d'obtenir des cannabinoïdes de qualité médicale. En effet, les solvants utilisés ne doivent pas être toxiques pour la santé. Lors de l'extraction, des composants indésirables ou impuretés peuvent être extraits en plus des cannabinoïdes, ce qui engendre des étapes de purification supplémentaires (14).

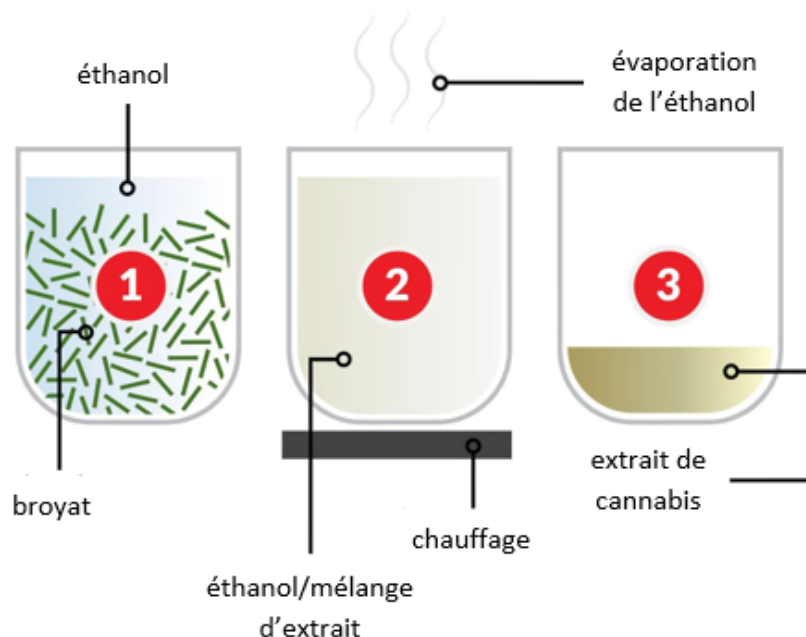


Figure 7 : Extraction par solvant organique (15)

III.1.2 Extraction par un fluide supercritique (EFS)

L'EFS implique l'utilisation de solvant sous pression. Malgré son inefficacité à solubiliser les composés polaires, le dioxyde de carbone (CO_2) est souvent utilisé comme solvant supercritique. Pour obtenir la solubilité des composés polaires par le CO_2 supercritique, il est nécessaire d'ajouter un co-solvant miscible à ce dernier et liquide à température ambiante, afin d'en modifier les propriétés. Le CO_2 est employé pour ses nombreux avantages : non inflammable, inerte, non toxique, facile à éliminer, abondant, et peu coûteux. De plus, il est maintenu à un état liquide malgré l'augmentation de la température jusqu'à un point limite appelé point critique. Il s'agit de la température au-delà de laquelle la condensation n'est pas possible, même si la pression augmente ; le CO_2 est alors dans un état dit supercritique. La température critique est de $31,1^\circ\text{C}$ et la pression critique de 73,7 bars, ces conditions sont expérimentalement faciles à atteindre. C'est une méthode prometteuse, bien qu'elle soit coûteuse, pour améliorer la qualité des produits pharmaceutiques en conservant la nature des composés cannabiniques (14).

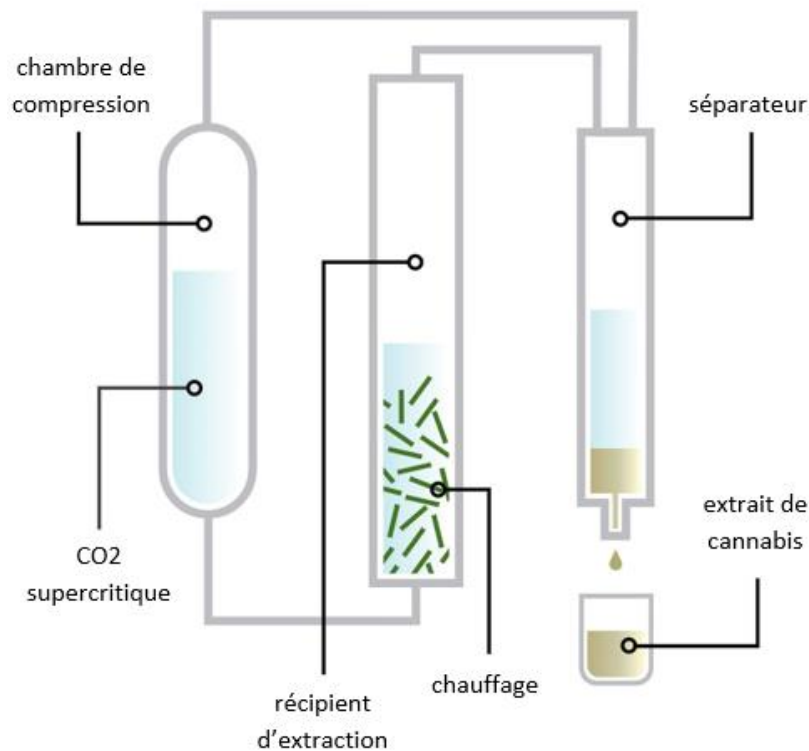


Figure 8 : Extraction par un fluide supercritique (15)

III.2 Les composants de *Cannabis sativa*

Les diverses études menées ont permis d'identifier plus de 500 composés à partir du *C. sativa*, qui ont leur rôle à jouer dans les différents effets du cannabis.

III.2.1 Les phytocannabinoïdes

Parmi les nombreux composés du cannabis identifiés, plus d'une centaine sont des phytocannabinoïdes. Ils représentent la famille de composants la plus importante avec une teneur comprise entre 15 et 20 % dans les inflorescences et 2 % dans les feuilles. Dans les autres parties du cannabis (la tige et les racines), les phytocannabinoïdes sont présents à de très faibles teneurs. Le THC et le CBD sont les composés avec les teneurs les plus importantes, variant entre 14 et 19 % pour le THC et de 12 % pour le CBD, tandis que les autres phytocannabinoïdes ont une teneur inférieure à 1 % (16).

Ce sont des composés terpénophénoliques avec une structure lipidique. Ils sont surtout présents dans la résine sécrétée par les trichomes glandulaires des fleurs femelles. Les phytocannabinoïdes sont classés en cannabinoïdes neutres (sans groupe carboxyle) et en acides cannabinoïdes (avec un groupe carboxyle). Les phytocannabinoïdes sont biosynthétisés et accumulés sous forme d'acides cannabinoïdes, puis décarboxylés dans leur forme neutre (2).

III.2.1.1 Cannabidiol (CBD)

Le CBD fait partie des phytocannabinoïdes les plus abondants dans les espèces de Cannabis destinées à l'usage textile.

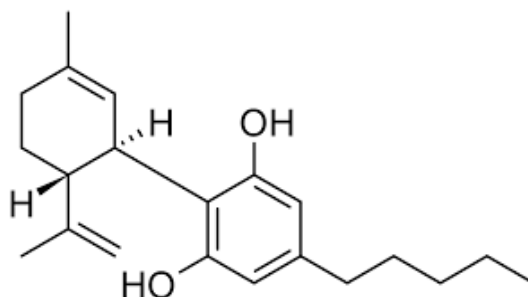


Figure 9 : Structure du CBD

Structurellement très proche du THC, le CBD est pourtant un faible agoniste du CB1 et CB2, considéré comme un modulateur allostérique négatif. Il agit comme un agoniste du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- γ), agoniste de TRVP (Transient receptor potential vanilloïde) 1 et 2, agoniste du TRPA1 (Transient receptor potential ankyrin 1), agoniste des récepteurs sérotoninergiques (5-HT) 1A, antagoniste du TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8), antagoniste du GRP (G protein-couple receptor) 55, inhibiteur de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), de la recapture d'adénosine, de la recapture et l'hydrolyse de l'anandamide, des canaux calciques de type T, de la dégradation de tryptophane, de la 5- et 15-lipooxygénase, et modulateur de la phospholipase A2. Le CBD est aussi un inducteur des cytochromes hépatiques P450 (CYP) 3A4, 2B, 2C (17–19).

Le CBD présente des propriétés analgésiques, antibactériennes, anticonvulsivantes, antiémétiques, antiépileptiques, antifongiques, anti-inflammatoires, anti-ischémiques, anti-métastatiques, antioxydantes, antipsychotiques, antirhumatismales, immunomodulatrices, neuroprotectrices, pro-apoptotiques, et sédatives. Il a des effets anxiolytiques par activation des récepteurs 5-HT et notamment *via* l'activation indirecte du CB1 qui facilite l'extinction de la mémoire de peur contextuelle. Le CBD est également capable de réduire les effets secondaires du THC (7,9,17,20).

Selon des essais cliniques, le CBD oral à haute dose (150-600 mg par jour) peut exercer un effet thérapeutique sur l'épilepsie, l'insomnie, et l'anxiété. Cependant à de telles doses, il peut aussi provoquer une sédation. Le CBD présente un intérêt également dans le cancer, le diabète, l'inflammation, les maladies affectives ou neurodégénératives. Il a été cliniquement évalué dans la psychose, les troubles du mouvement, et pour soulager les douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) (7,17).

Tableau 1 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBD (1,9,17–20)

| Effet | Mécanisme d'action |
|--|--|
| Analgésique | Agoniste TRPA1 Agoniste TRPV 1 et 2 Antagoniste TRPM8 Inhibition du FAAH Inhibiteur de la dégradation du tryptophane Inhibiteur de la recapture et de l'hydrolyse de l'anandamide |
| Anticonvulsivant | Agoniste TRPV1 Antagoniste du GRP55 Inhibiteur des canaux calciques de type T |
| Antidépresseur | Inhibiteur de la dégradation du tryptophane |
| Antiépileptique | Agoniste 5HT1A Agoniste TRPV1 Inhibiteur des canaux calciques de type T |
| Anti-inflammatoire | Inhibiteur de la dégradation du tryptophane Inhibiteur de la recapture d'adénosine Modulateur de la phospholipase A2 |
| Anti-ischémique | Agoniste 5-HT1A |
| Anti-métastatique/Antiprolifératif/Pro-apoptotique | Agoniste CB2 Inhibiteur des canaux calciques de type T |
| Antimitotique | Inhibiteur de la 5-lipoxygénase |
| Antipsychotique | Agoniste TRPV1 |
| Anxiolytique | Agoniste 5-HT1A post-synaptiques Activation indirecte du CB1 |
| Neuroprotecteur | Inhibiteur des canaux calciques de type T |
| Nocicepteur | Inhibiteur des canaux calciques de type T |
| Vasodilatateur | Agoniste PPAR- γ Agoniste TRPA1 |

III.2.1.2 Tétrahydrocannabinol (THC)

Le THC, sous-entendu le delta-9-tétrahydrocannabinol, est le principal composé du *C. sativa* responsable des effets psychoactifs.

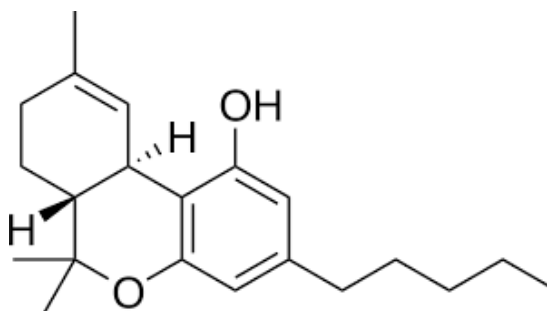


Figure 10 : Structure du THC

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, un agoniste du récepteur TRPA1 impliqué dans la libération de PRGC (Peptide relié au gène calcitonine), un médiateur de la douleur, et un agoniste du récepteur TRPV 1 et 2 participant à la perception de la douleur. Il agit également comme un agoniste du récepteur 5-HT1A, un agoniste du PPAR- γ , un inhibiteur de la FAAH, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), de l'acétylcholinestérase, et un inhibiteur des canaux calciques (2,17,21).

Du fait de ses actions sur les différents récepteurs, le THC présente des nombreuses propriétés : analgésiques, antibactériennes, anticancéreuses, anticonvulsivantes, antiémétiques, anti-inflammatoires, antioxydantes, antiprolifératives, antispasmodiques, myorelaxantes, neuroprotectrices, et vasodilatatrices. Il est aussi utilisé pour stimuler l'appétit, notamment chez les patients atteints du VIH (virus d'immunodéficience humaine), et semble présenter un intérêt dans la maladie d'Alzheimer. Le THC présente également des effets secondaires comme de l'anxiété, de la panique, de la paranoïa, de la dysphorie, de la somnolence, des déficits anticholinergiques, une hypoactivité, une altération de la mémoire ou encore une immunosuppression (5,9,17,18,22).

Tableau 2 : Résumé des mécanismes d'action des effets du THC (2,5,9,17,18,21,22)

| Effet | Mécanisme d'action |
|------------------|---|
| Analgésique | Agoniste CB1 et CB2 Agoniste TRPA1 Agoniste TRPV 1 et 2 Inhibiteur du FAAH |
| Anticonvulsivant | Agoniste CB1 et CB2 Agoniste TRPV1 Inhibiteur des canaux calciques |
| Antiprolifératif | Agoniste CB2 Inhibiteur des canaux calciques |
| Neuroprotecteur | Agoniste CB1 et CB2 Inhibiteur des canaux calciques |
| Vasodilatateur | Agoniste PPAR- γ Agoniste TRPA1 |

III.2.1.3 Cannabichromène (CBC)

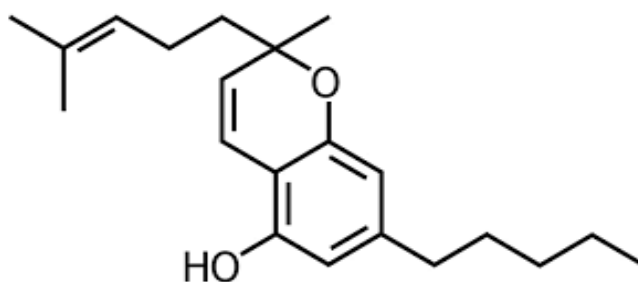


Figure 11 : Structure du CBC

La quantité de CBC est dépendante de celle du THC. Les teneurs en CBC sont plus importantes lorsque la plante est au stade végétatif plutôt qu'au stade productif (2).

Le CBC est un puissant agoniste du TRPA1 et un faible inhibiteur de la recapture de l'anandamide. Il présente des effets analgésiques, antibactériens, antidépresseurs, anti-inflammatoires, antifongiques, et antiprolifératifs. Le CBC est un agent cytotoxique pour les cellules malignes. Il limiterait les effets du monoxyde d'azote et aurait un effet curatif sur les maladies inflammatoires de l'intestin. Il peut également entraîner des effets secondaires : une hypothermie, une sédation, et une hypoactivité (5,9,17).

Tableau 3 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBC (5,9,17)

| Effet | Mécanisme d'action |
|-------------|---|
| Analgésique | Agoniste TRPA1 Inhibiteur de la recapture d'anandamide |

III.2.1.4 Cannabigérol (CBG)

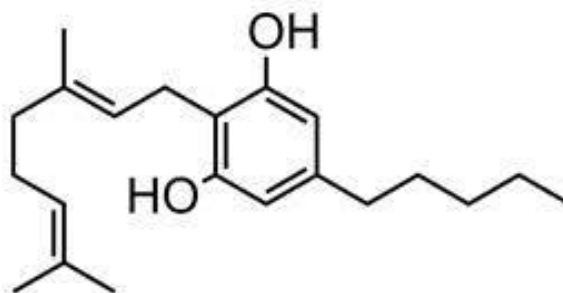


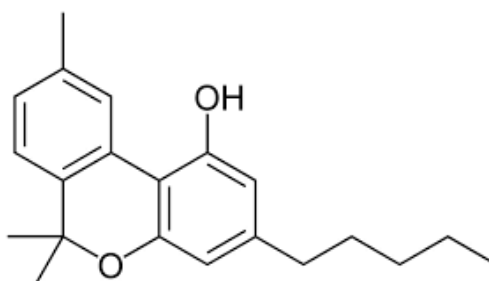
Figure 12 : Structure du CBG

Le CBG est faiblement antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, puissant antagoniste du TRPM8, agoniste TRPV1, TRPV2, et TRPA1, agoniste partiel du CB1 et CB2, agoniste des récepteurs α -2 adrénergique, modulateur de la phospholipase A2, et inhibiteur de la recapture de l'anandamide. Ainsi, il exerce une activité analgésique, antibactérienne, anti-inflammatoire, antiproliférative, myorelaxante, et sédative. Le CBG semblerait augmenter la consommation alimentaire et aurait un rôle potentiel dans le carcinome de la prostate (17).

Tableau 4 : Résumé des mécanismes d'action des effets du CBG (17)

| Effet | Mécanisme d'action |
|--------------------|--|
| Analgésique | Agoniste α -2 adrénergique Agoniste CB1 et CB2 Agoniste TRPA1 Agoniste TRPV 1 et 2 Antagoniste TRPM8 Inhibiteur de la recapture d'anandamide |
| Anti-inflammatoire | Agoniste CB1 et CB2 Modulateur de la phospholipase A2 |
| Antiprolifératif | Agoniste CB2 |
| Myorelaxant | Agoniste α -2 adrénergique |
| Sédatif | Agoniste α -2 adrénergique |

III.2.1.5 Cannabinol (CBN)

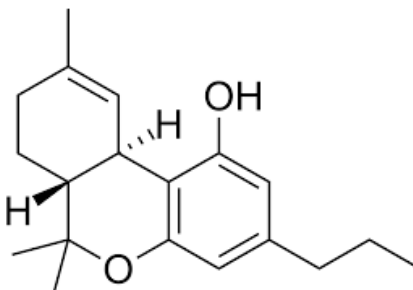
**Figure 13 : Structure du CBN**

Le CBN est le produit de dégradation métabolique du THC. Il est moins puissant que le THC avec des effets psychoactifs modestes (5,18).

Il agit comme un agoniste partiel du CB1 et CB2 dont l'activité est deux à trois fois plus faible que celle du THC, un agoniste du TRPV2 et TRPA1, et un antagoniste du TRPM8. Il présente des propriétés similaires à celles du THC comme celle d'être antibactérien ou anti-inflammatoire par exemple (9,17,23).

III.2.1.6 Δ 9-tétrahydrocannabivarine (Δ 9-THCV)

Le Δ 9-THCV est un autre composé du *C. sativa* de type THC.

**Figure 14 : Structure du Δ 9-THCV**

Du point de vue pharmacologie, à faible dose (< 3 mg/kg), le Δ 9-THCV agit comme un antagoniste du CB1 en agissant notamment sur la prise alimentaire et la prise de poids, et à forte dose (> 10 mg/kg), il est au contraire agoniste. De plus, il est agoniste partiel du CB2. Du fait de son effet antagoniste du CB1, le Δ 9-THCV augmente la neurotransmission inhibitrice centrale avec un rôle potentiel dans l'épilepsie, et diminue la prise alimentaire et de poids, présentant donc un intérêt dans le traitement de l'épilepsie et de l'obésité. Il est agoniste du TRPV1 et TRPV2, antagoniste du TRPM8, inhibe également la production de NO dans les macrophages, atténue l'hypothermie et l'anti-nociception induites par le THC. Le Δ 9-THCV présente des effets neuroprotecteurs possiblement médiés par son action agoniste sur le CB2 et ses propriétés antioxydantes, et pourrait ainsi avoir un intérêt dans la maladie de Parkinson en retardant la progression de la maladie (17,22,24).

III.2.2 Les terpénoïdes

Plus de 200 terpénoïdes ont été identifiés dans la fleur, les feuilles, et les racines du *C. sativa*. Ils représenteraient près de 10 % du contenu des trichomes. Les poils sécréteurs sont le principal site de production. Les terpénoïdes sont responsables de l'odeur typique de la plante ainsi que de la saveur des différentes espèces (2,9).

Ce sont des composés lipophiles qui traversent facilement les membranes et la barrière hémato-encéphalique. Ils ont des propriétés répulsives pour les insectes, et agissent comme anti-appétant pour les animaux de pâturage (2).

Les terpènes peuvent modifier la pharmacocinétique du THC en augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, et moduler l'affinité du THC pour le récepteur CB1. Cette synergie laisse envisager de nouveaux traitements pour lutter contre l'acné, la dépression, l'anxiété, l'insomnie, la démence ou encore la dépendance (9).

Le Δ -limonène (7 %), le β -myrcène (46 %), et le α -pinène (14 %) sont les terpénoïdes les plus courants et les plus volatils. Les autres terpénoïdes sont présents à une teneur inférieure à 2 % comme le β -caryophyllène, voire à l'état de traces, c'est-à-dire ayant une teneur inférieure à 0,5 % (25).

III.2.2.1 Δ -limonène

Le Δ -limonène est un composé également retrouvé dans le citron et autres essences d'agrumes. Il dégage un fort parfum d'agrumes.

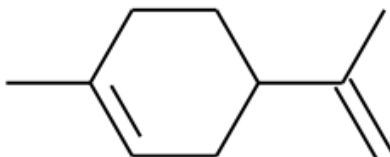


Figure 15 : Structure du Δ -limonène

Utilisé en médecine douce pour réduire les remontés acides et reflux gastro-œsophagiens, le Δ -limonène présente également une activité anxiolytique médiée par la sérotonine et la dopamine, des propriétés anti-stress, anti-acnéiques, et anticancéreux avec notamment des recherches mettant en évidence des effets dans l'apoptose des cellules cancéreuses du sein (2,9,20).

III.2.2.2 β -myrcène

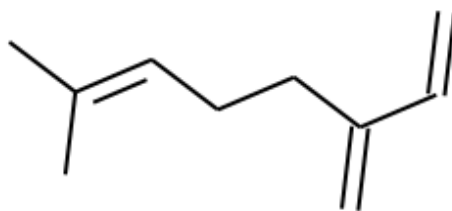


Figure 16 : Structure du β -myrcène

Le β -myrcène est un terpène très répandu dans le *C. sativa*. Il est aussi retrouvé dans le thym, le laurier, et le houblon. Utilisé comme anti-diarrhéique ou antihypertenseur, il présente une activité analgésique, anxiolytique, myorelaxante, sédative, et anti-inflammatoire via la prostaglandine E2 (PGE2) (2,9,20).

III.2.2.3 α -pinène

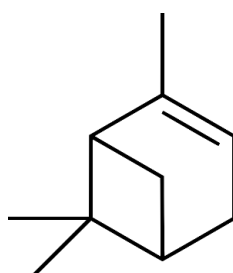


Figure 17 : Structure du α -pinène

Le α -pinène est un monoterpène bicyclique qui est retrouvé dans les conifères, notamment le pin à qui il confère cette odeur, et dans de nombreux autres arbres.

Il a un rôle d'insectifuge et possède des effets anti-inflammatoires, antibactériens, et bronchodilatateurs. Il semble être un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et peut donc améliorer la mémoire, ce qui pourrait contrecarrer les déficits en mémoire induits par le THC (2,9,20).

III.2.2.4 Δ -linalol

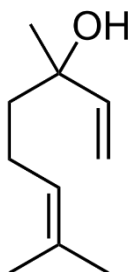


Figure 18 : Structure du Δ -linalol

Le Δ -linalol est un alcool monoterpénoïde retrouvé dans le basilic, la menthe, et la lavande par exemple. Il présente une activité analgésique *via* l'adénosine, anesthésiante, anti-inflammatoire, anti-leishmanie, anxiolytique, et sédative. A forte dose, il présente également des effets anticonvulsivants, anti-glutamnergiques, et antinociceptifs (2,9,20).

III.2.2.5 β -caryophyllène

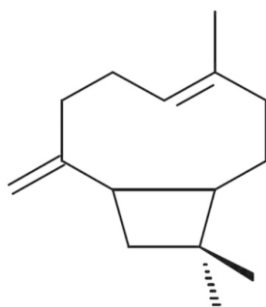


Figure 19 : Structure du β -caryophyllène

C'est le sesquiterpène prédominant dans le *C. sativa* et dans de nombreuses plantes comme le poivre noir *Piper nigrum* ou encore le giroflier *Syzygium aromaticum*.

Le β -caryophyllène est un agoniste du CB2. Il présente des effets anti-inflammatoires, antipaludiques et agit comme cryoprotecteur gastrique (9,20)

III.2.2.6 L'oxyde de caryophyllène

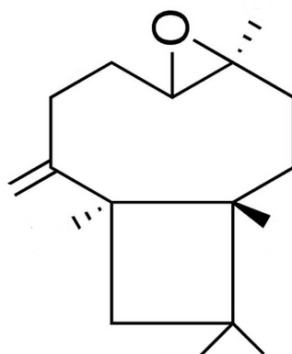


Figure 20 : Structure de l'oxyde de caryophyllène

C'est un oxyde sesquiterpénique possédant des propriétés antifongiques et insecticides dans la défense des plantes. Il joue également le rôle d'antiagrégant plaquettaire.

C'est ce composé qui permet au chien de détection de reconnaître le cannabis (2).

III.2.2.7 Phytol

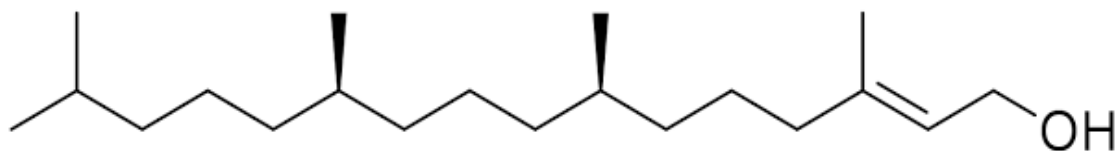


Figure 21 : Structure du phytol

Le phytol est un diterpène. Il inhibe les enzymes de dégradation du GABA, augmentant ainsi son expression et permettant d'obtenir des effets relaxants (2).

III.2.2.8 β -amyrine

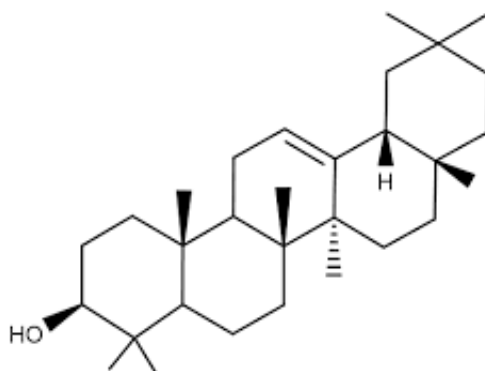


Figure 22 : Structure de la β -amyrine

Le β -amyrine est un triterpène pentacyclique avec des propriétés antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, et anticancéreuses (9).

III.2.2.9 Nérolidol

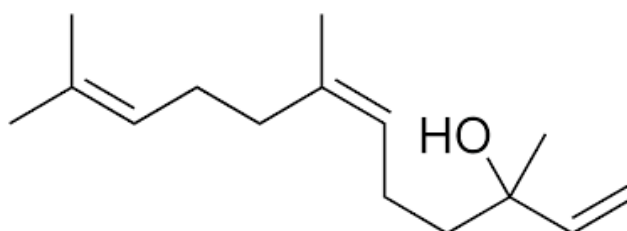


Figure 23 : Structure de nérolidol

Le nérolidol est un terpène faiblement présent dans le cannabis mais présentant des propriétés sédatives, antipaludiques, et anti-leishmanies (9,20).

III.2.3 Autres composants

III.2.3.1 Les flavonoïdes

Une vingtaine de flavonoïdes ont été identifiés dans le cannabis dont ils lui confèrent la couleur. Ils sont essentiellement présents dans les feuilles avec une teneur d'environ 1,5 %, et en plus faible quantité dans les inflorescences (0,1 %). Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses, antioxydantes, et neuroprotectrices.

Parmi eux, les cannflavines, dont la cannflavine A et cannflavine B qui sont des flavones isoprénoïdes méthylées. Elles exercent un effet anti-inflammatoire en inhibant la production de médiateurs pro-inflammatoires : les PGE2, les leucotriènes, et la 5-lipoxygénase.

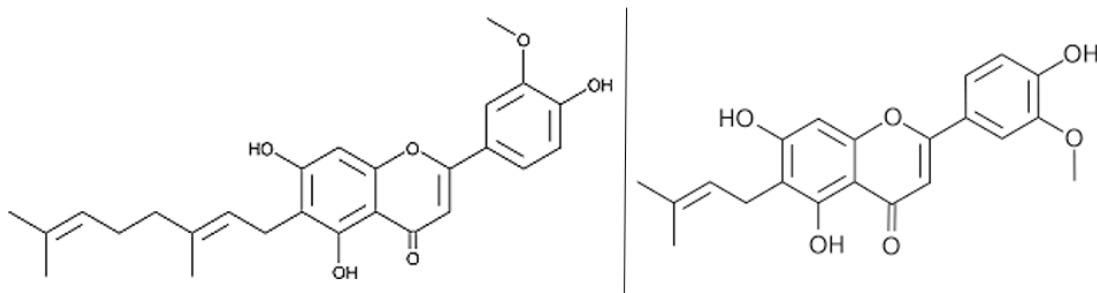


Figure 24 : Structure du cannflavine A et cannflavine B

Un autre flavonoïde, l'apigénine, présente des effets anxiolytiques et oestrogéniques.

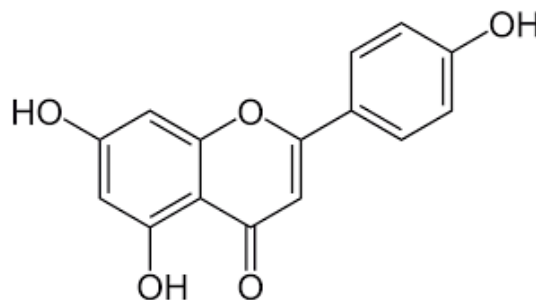


Figure 25 : Structure de l'apigénine

Les flavonoïdes peuvent moduler la pharmacocinétique du THC *via* l'inactivation des CYP450, notamment 3A11 et 3A4 (9,16,20).

III.3 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est constitué des endocannabinoïdes, de leurs récepteurs, et des enzymes métaboliques des ligands. Il joue un rôle homéostatique, ayant été caractérisé comme « manger, dormir, se détendre, oublier, et protéger » (7).

III.3.1 Les endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes sont les ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes, dérivant de l'acide arachidonique (Figure 26). Ce sont des molécules de signalisation lipidiques qui ont la particularité d'être synthétisées à la demande et libérées dans l'espace intracellulaire en fonction des stimuli du clivage de précurseurs lipidiques membranaires. Ayant un temps de demi-vie très court, ils sont rapidement recaptés et dégradés *via* un mécanisme médié par un transporteur et une hydrolyse enzymatique *via* l'amidohydrolase des acide gras (7,20,26).

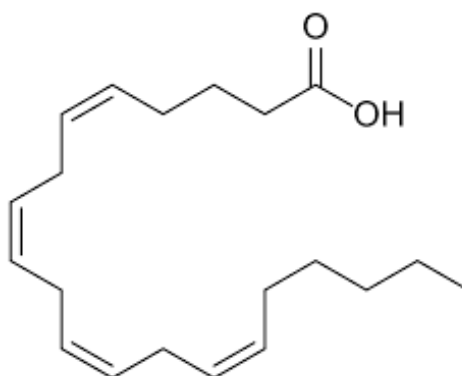


Figure 26 : Structure de l'acide arachidonique

Les endocannabinoïdes sont les seuls neurotransmetteurs qui s'engagent dans la « signalisation rétrograde », une forme de communication intracellulaire qui inhibe la réponse immunitaire, réduit l'inflammation, relaxe les muscles, abaisse la pression sanguine, dilate les bronches, et normalise les nerfs surstimulés. La signalisation rétrograde sert de mécanisme de rétroaction inhibiteur qui indique aux autres neurotransmetteurs de ralentir lorsqu'ils agissent trop rapidement (27).

Il semblerait que la migraine, la fibromyalgie, et le syndrome du côlon irritable représentent des syndromes cliniques dus à un déficit en endocannabinoïdes. Les déficiences de la signalisation des endocannabinoïdes pourraient également être impliquées dans la dépression, la schizophrénie, la sclérose en plaques, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'anorexie, le mal des transports chronique, et le retard de croissance chez les nourrissons (7).

III.3.1.1 N-arachidonoyl-éthanolamide (AEA) ou anandamide

Il s'agit d'une substance lipidique, apparentée aux prostaglandines, produite localement dans le cerveau, et qui se lie aux récepteurs CB1 et CB2, exerçant des effets similaires aux cannabinoïdes, mais moins puissants (28).

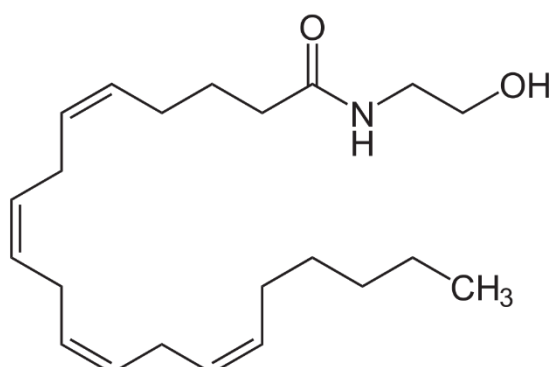


Figure 27 : Structure de l'anandamide

Il agit comme un agoniste du CB1 pour lequel il a plus d'affinité que le CB2, mais aussi comme agoniste des canaux TRPV1, GPR55, GPR119, et les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes. L'anandamide est principalement métabolisé par le FAAH (17,20).

III.3.1.2 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG)

Le 2-AG est structurellement proche de l'anandamide.

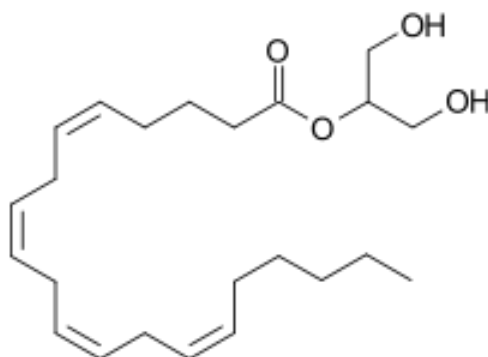


Figure 28 : Structure du 2-AG

C'est un agoniste complet des récepteurs CB1 et CB2, qui est principalement dégradé par la monoacylglycérol lipase (20,22).

Les effets du 2-AG peuvent être renforcés par des « composés d'entourage » : le N-palmityléthanolamide, le N-oléoyléthanolamide, et le cis-9-octadécénoamide ou oléamide. Ils ont pour rôle d'inhiber leur hydrolyse par compétition de substrat et prolongent ainsi leur action par synergie (20).

III.3.2 Les récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes sont classés dans la superfamille des récepteurs à 7 segments transmembranaires couplés à la protéine G inhibitrice. Ils diminuent l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) par l'inhibition des adénylate-cyclases, ayant pour rôle de transformer l'AMP en AMPC, et régulant les canaux de calcium et de potassium. Ce processus se termine par le blocage des canaux calciques pré-synaptiques, réduisant la libération des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique (20).

La signalisation des récepteurs cannabinoïdes module la douleur et l'analgésie, l'inflammation, l'appétit, la motilité gastro-intestinale et les cycles du sommeil, ainsi que le flux et le reflux des cellules immunitaires, des hormones et d'autres neurotransmetteurs modifiant l'humeur, tels que la sérotonine, la dopamine, et le glutamate (27).

III.3.2.1 Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 : CB1

Les récepteurs CB1 sont présents en grande quantité dans le système nerveux central (SNC). Ils sont concentrés dans des régions responsables des processus mentaux et physiologiques : l'hippocampe (mémoire), le cortex cérébral (cognition supérieure), le cervelet (coordination motrice), les ganglions de la base (mouvement), l'hypothalamus (appétit), et l'amygdale (émotions). Ils sont également exprimés dans le système nerveux périphérique, les cellules immunitaires, les tissus pulmonaires, surrénales, conjonctifs, adipeux et musculosquelettiques, les glandes endocrines, les leucocytes, la rate, le foie, le cœur, et certaines parties des voies reproductives, urinaires et gastro-intestinales (2,7,9,26,27,29).

L'activation de ces récepteurs entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale résultant de l'activation de canaux potassiques et d'une inhibition de canaux calciques, ce qui provoque une perturbation de la neurotransmission GABA/glutamergique et de la libération de dopamine. Le CB1 est donc un modulateur des effets psychoactifs, qui sont l'anxiété, la paranoïa, les altérations perceptives, et les déficits cognitifs. Ces effets sont souvent aigus, transitoires, et autolimités (2).

Les récepteurs sont impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que le mouvement, la reproduction, les émotions, la mémoire, la récompense, la douleur, la prise alimentaire, les nausées, et les vomissements (20).

Le CB1 possède un site allostérique, ce qui ouvre la possibilité de développer des substances non-cannabinoïdes qui modifient la réponse aux cannabinoïdes libérés de façon endogène par la modulation allostérique du récepteur (18).

III.3.2.2 Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 : CB2

Les récepteurs CB2 sont présents essentiellement dans le système nerveux périphérique, dans tout le système immunitaire notamment sur des cellules responsables d'actions immunosuppressives, dans le système gastro-intestinal, sur le foie, les reins, les os, le cœur, les cellules microgliales, les vaisseaux sanguins, les cellules lymphatiques, les glandes endocrines, les tissus périphériques, et les organes reproducteurs. Ils sont également retrouvés dans le SNC mais leur stimulation n'entraîne pas d'effet psychotrope (18,20,27,29).

C'est un modulateur des effets anti-inflammatoires en régulant l'activité des cytokines et des effets immunitaires. Ils sont impliqués dans la neuro-inflammation, l'athérosclérose, et le remodelage osseux. En effet, leur activation freine la formation des ostéoclastes, cellules responsable de la résorption des os, en diminuant les précurseurs des ostéoclastes et en favorisant les ostéoblastes, cellules qui facilitent la formation des os (9,20,27).

IV. L'utilisation du cannabis en thérapeutique

IV.1 Législation

Le cannabis à usage thérapeutique est autorisé dans une trentaine de pays dans le monde, dont 21 pays sur 28 au sein de l'Union Européenne.

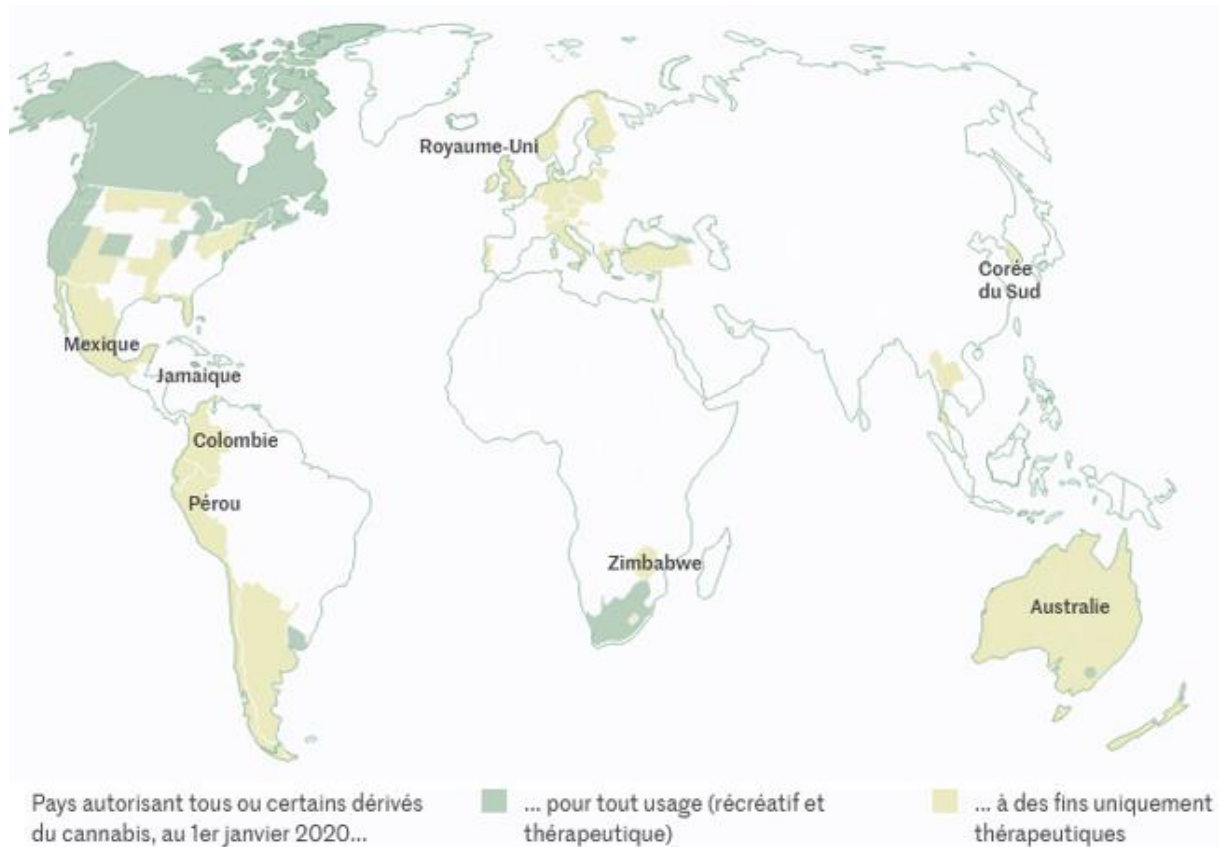


Figure 29 : Pays autorisant l'utilisation du cannabis médical (11)

IV.1.1 En France

La consommation de cannabis est interdite en France par la loi du 31 décembre 1970 sur les produits stupéfiants. Cependant depuis quelques années, il y a du changement au niveau législatif, notamment grâce à l'expérimentation lancée en 2021 ayant pour but d'évaluer la fiabilité du circuit de mise à disposition du cannabis (prescription, délivrance, approvisionnement, suivi), et de recueillir des données sur la sécurité et l'efficacité de son utilisation médicale.

En septembre 2018, les travaux sur le cannabis à usage médical ont été initiés avec la création d'un comité scientifique spécialisé temporaire. En décembre, ce comité a estimé qu'il était pertinent d'autoriser l'usage du cannabis pour les patients étant dans certaines situations cliniques.

De janvier à juillet 2019, le comité a défini les modalités de l'expérimentation : inclusion de 3 000 patients avec prescription sur une ordonnance sécurisée de cannabis sous forme de fleurs séchées à vaporiser pour inhalation ou d'huile pour la voie orale. Cinq indications du cannabis sont retenues :

- douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles,
- certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes,
- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements,
- certaines situations palliatives,
- spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

En octobre 2019, est créé un comité scientifique pluridisciplinaire pour la mise en pratique de cette expérimentation et de son évaluation.

Le 20 décembre 2019, l'Assemblée nationale donne son accord pour une expérimentation sur l'utilisation du cannabis à des fins médicales. Le décret pour l'expérimentation est paru en octobre 2020, ainsi que l'appel d'offre pour les fournisseurs.

Le 26 mars 2021, l'expérimentation sur le cannabis thérapeutique pour une durée de 2 ans avec l'inclusion du premier patient est lancée. En juin 2021, un comité scientifique temporaire pour le suivi de l'expérimentation est créé et 1 000 patients ont été inclus dans l'expérimentation en novembre 2021. Récemment, le décret du 17 février 2022 autorise la culture de cannabis à usage médical. Mars 2022 signe la première année de l'expérimentation, avec l'inclusion de 1 500 patients. En avril, les auditions pour les futures indications du cannabis thérapeutique ont débuté. L'expérimentation devait prendre fin le 26 mars 2023, avec une possible généralisation du cannabis. Cependant, en septembre 2022, la prolongation de l'expérimentation pour un an a été décidée face à un objectif de nombre de patients inclus non atteint et des résultats insuffisants (30).

IV.1.2 Dans les autres pays

IV.1.2.1 Canada

Le Canada est l'un des premiers pays à avoir autorisé l'accès au cannabis thérapeutique, et ce depuis 1999 grâce à des exemptions de la loi réglementant certaines drogues et autres substances (LRCDAS) avec une revendication pour l'usage médical portée par des consommateurs depuis les années 1990.

En 2001 entre en vigueur le règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM). Il permet aux patients ayant une autorisation de leur praticien de détenir légalement de la marijuana séchée, de produire leurs propres plants, désigner une personne chargée de la produire ou de s'en procurer auprès de l'administration fédérale, Santé Canada.

En juin 2013, le RMFM (règlement sur la marihuana à des fins médicales) est mis en place. Il établit les conditions sécuritaires et sanitaires que doivent respecter les industries responsables de la production et de la distribution du cannabis à des fins médicales, et ainsi assurer aux patients un accès à du cannabis dont la qualité est contrôlée et produite dans des conditions respectées.

En juin 2015, l'état canadien autorise les patients utilisant du cannabis médical à utiliser et fabriquer d'autres dérivés du cannabis. En découle ainsi, en juillet 2015, des exemptions à la LRCDAS afin de permettre aux industriels de produire et de vendre de l'huile de cannabis, des bourgeons et des feuilles fraîches de cannabis, en plus de la marihuana séchée qui était jusqu'alors la seule forme autorisée, et ainsi permettre aux utilisateurs d'en posséder et de transformer différentes formes de cannabis.

Le RMFM est remplacé le 24 août 2016 par le RACFM (Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales) qui se divise en quatre parties :

- la partie 1 est semblable à ce que prévoyait le RMFM concernant la qualité et les conditions de production et de distribution du cannabis médical sous forme séchée en ajoutant la marihuana fraîche, l'huile de cannabis ou les matières premières (graines et plants),
- la partie 2 est semblable au RAMFM, en ce qui concerne les dispositions permettent aux patients de produire une quantité limitée de cannabis médical ou de désigner une personne chargée de la produire,
- les parties 3 et 4 comprennent des dispositions liées à la poursuite des activités prévues dans le RMFM par les producteurs autorisés, et des modifications afin de mettre à jour les définitions et d'élargir la portée des produits autres que la marihuana séchée (31,32).

IV.1.2.2 Etats-Unis

A ce jour, 37 états, le district de Columbia, Guam, Porto Rico, et les îles vierges américaines autorisent l'usage médical du cannabis.

La Californie est devenue, en 1996, le premier état à autoriser l'accès légal et l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques sous la supervision d'un médecin. Cette initiative stipulait que les médecins seraient autorisés à rédiger une ordonnance pour le cannabis. Cependant, le cannabis étant une substance de l'annexe I considérée comme ayant un fort potentiel de dépendance et n'ayant pas d'usage médical accepté, la loi fédérale interdit donc sa prescription, rendant ainsi l'initiative invalide. Les prescriptions de cannabis médical sont plus souvent appelées "recommandations" ou "renvois" en raison de l'interdiction fédérale de prescription.

En octobre 2009, l'administration du président Obama encourage les procureurs fédéraux à ne pas poursuivre les personnes qui distribuent du cannabis à des fins médicales conformément à la loi de l'état.

Fin août 2013, le ministère américain de la justice a annoncé une mise à jour de la loi d'application sur la marijuana, le cannabis reste illégal au niveau fédéral, et le département de la justice des États-Unis se réserve le droit de contester les états à tout moment où il le jugera nécessaire.

En janvier 2018, un nouveau texte de loi, le mémorandum de Session, qui annule le précédent, permet aux procureurs fédéraux de décider comment prioriser les lois fédérales sur le cannabis.

En raison de l'illégalité fédérale du cannabis, les états ayant voté des lois sur le cannabis médical disposent généralement d'un registre des patients, qui permet d'offrir une certaine protection contre l'arrestation pour la possession d'une certaine quantité de cannabis à des fins médicales personnelles. Chaque état établit ses propres lois et conditions concernant le cannabis médical (7,24).

IV.1.2.3 Pays-Bas

Les Pays-Bas ont autorisé l'utilisation du cannabis thérapeutique en septembre 2003 et sont devenus le premier pays à en dispenser sur ordonnance dans les pharmacies. Il est prescrit en dernier recours par un médecin, lorsque que les traitements conventionnels s'avèrent inefficaces ou présentent trop d'effets secondaires.

Toutes les activités sont contrôlées par l'Office néerlandais du cannabis médical, qui fait partie du ministère de la santé, du bien-être et des sports. C'est lui qui dispense les autorisations concernant la culture, l'importation, la vente, et les exemptions à la loi de l'Opium. Cette loi fait une distinction entre deux catégories de drogues : celles qui sont douces et celles qui sont fortes. Elle stipule également l'interdiction d'en posséder, d'en vendre, d'en produire...

Le nombre d'autorisations est limité, et jusqu'à présent une seule entreprise, Bedrocan, est autorisée à cultiver le cannabis médical. Elle commercialise cinq spécialités : Bedrobinol®, Bedrocan®, Bediol®, Bedica®, et Bedrolite® dont la quantité en THC et CBD est variable (Tableau 5). Désormais, l'état néerlandais semble être décidé à donner une deuxième licence afin de répondre à la demande étrangère de cannabis médical qui ne cesse d'augmenter (34,35).

Tableau 5 : Composition des différentes spécialités de Bedrocan (36)

| Spécialité | Composition | |
|-------------|-------------|-------|
| | THC | CBD |
| Bedrocan® | 22 % | < 1 % |
| Bedrobinol® | 13,5 % | <1 % |
| Bediol® | 6,3 % | 8 % |
| Bedica® | 14 % | < 1 % |
| Bedrolite® | < 1 % | 7,5 % |

IV.2 Indications thérapeutiques

IV.2.1 Anorexie

L'anorexie correspond à une perte de l'appétit. Ce terme est souvent associé à l'anorexie mentale qui est un trouble du comportement alimentaire. L'anorexie est également un signe observé chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé ou infectés par le VIH.

Chez les patients souffrant d'anorexie, il y a une expression accrue des récepteurs CB1 dans l'hypothalamus et le système mésolimbique. Cela suggère une altération du fonctionnement des comportements alimentaires et liés à la récompense.

Selon plusieurs études cliniques (Tableau 6), il semblerait que le THC stimule l'appétit et aide à prévenir la perte de poids chronique chez les patients souffrant de divers cancers avancés. Cependant le THC présente des effets moindres face au mégestrol, progestérone d'origine synthétique. Par ailleurs, le THC induit une stimulation de l'appétit après 4 à 6 semaines de traitement et une stabilisation du poids chez les patients atteints du VIH. Cet effet a persisté chez les patients qui, après la fin de l'étude, ont continué à recevoir du dronabinol, analogue synthétique du THC (37).

Chez les modèles animaux, l'activation du récepteur CB1 est liée à une augmentation de la prise alimentaire. Ainsi chez la souris, une stimulation agoniste du récepteur CB1 par l'anandamide, par exemple, augmente l'appétit. Il en est de même dans des études sur des patients cancéreux souffrant d'anorexie, la stimulation des CB1 est associée à une prise de poids. Ainsi, il existe plusieurs lignes d'appui scientifique pour qu'une activation ou une stimulation des récepteurs CB1 ait un effet anabolisant, stimulant l'alimentation et la prise alimentaire, et augmentant l'activité du système de récompense (38).

Si le THC semble inefficace dans le traitement de l'anorexie mentale, il est potentiellement utile chez les patients souffrant d'anorexie liée à une pathologie ou une infection en exerçant une action orexigène, comme l'anandamide, avec une appétence spécifique pour les mets sucrés. Les agonistes des récepteurs CB1 sont une piste à explorer davantage.

Tableau 6 : Résumé des études évaluant l'effet des cannabinoïdes sur l'anorexie (37,38)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde vs comparateur (dosage) | Résultat |
|-------------------------------|---|---|---|
| <i>Regelson et al. (1976)</i> | 54 patients atteints de cancers à un stade avancé | THC oral (0,1 mg/kg avec maximum 5 à 22,5 mg/jour) vs Placebo | Le THC stimule l'appétit et contribue à retarder la perte de poids chronique associée au cancer |
| <i>Gross et al. (1983)</i> | 11 patientes atteintes d'anorexie mentale | Phase 1 : THC oral (7,5 à 30 mg/jour) vs Diazépam (3 à 15 mg/jour) 5 jours par semaine pendant 2 semaines Phase 2 : Une dose de 30 mg de THC oral après 5 semaines | Effet similaire sur le poids par les deux molécules |
| <i>Struwe et al. (1993)</i> | 12 patients atteints du VIH avec une perte de poids de 2,3 kg ou plus | THC oral (5 mg) vs Placebo | Le THC stimule l'appétit mais la variation de poids observée n'est pas significative |
| <i>Beal et al. (1995)</i> | 139 patients atteints du VIH avec une perte de poids de 2,3 kg ou plus | THC oral (2,5 mg) vs Placebo | Le THC stimule l'appétit et a tendance à stabiliser le poids |
| <i>Jatoi et al. (2002)</i> | 469 patients atteints de cancers à un stade avancé avec une perte de poids de 2,3 kg ou plus au cours des 2 derniers mois et/ou un apport inférieur à 20 calories/kg/jour | THC oral (2,5 mg, 2 fois/jour) vs Mégestrol (800 mg) vs THC oral (2,5 mg) + Megestrol (800 mg) | Le mégestrol a davantage stimulé l'appétit et entraîné un gain de poids par rapport au THC ; la combinaison du mégestrol + THC n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire |
| <i>Abrams et al. (2003)</i> | 67 patients atteints du VIH | THC fumé (1 à 3 cigarettes/jour contenant 3,95 % de THC) vs THC oral (2,5 mg) vs Placebo | Le THC fumé ou oral entraîne une prise de poids plus importante que le placebo |
| <i>Andries et al. (2014)</i> | 24 patientes atteintes d'anorexie mentale | Dronabinol oral (5 mg/jour) vs Placebo pendant 4 semaines | Le dronabinol entraîne une prise de poids (1 kg) |

IV.2.2 Anxiété

L'anxiété est une émotion désagréable causée par la crainte d'un danger ou d'un problème à venir. C'est un phénomène physiologique, présent chez tous les individus, mais qui peut être excessif et s'avérer pathologique. Les personnes souffrant de troubles anxieux sont envahies par un sentiment d'inconfort ou de peur secondaire à une anticipation excessive d'éventuelles difficultés.

Des études ont montré que le cannabis a aussi bien des effets anxiolytiques qu'anxiogènes. Cela s'explique par la composition du cannabis qui contient du THC qui est anxiolytique à faible dose et anxiogène à forte dose, ainsi que du CBD qui présente des effets anxiolytiques. Des études (Tableau 7) ont évalué l'effet du CBD chez des patients atteints de troubles anxieux, les résultats ont montré une diminution de l'anxiété induite ou non par le THC, par rapport au placebo. Les résultats des études (Tableau 7) évaluant le nabilone, analogue synthétique du THC, sont plus mitigés. Dans un essai, le nabilone ne montre pas d'effet sur l'anxiété, et dans l'autre essai, il entraîne une amélioration de l'anxiété par rapport au placebo. Néanmoins, la littérature actuelle ne suggère pas des effets bénéfiques robustes du cannabis pour l'anxiété et des recherches futures devraient être réalisées afin de permettre aux chercheurs de mieux comprendre l'association entre le cannabis et l'anxiété (39–41).

Tableau 7 : Résumé des études évaluant l'effet anxiolytique du cannabis (39,41)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|----------------------------------|--|--|---|
| <i>Karniol et al.</i> (1974) | 40 | CBD oral (15, 30 ou 60 mg) vs Placebo | Diminution de l'anxiété induite par le THC |
| <i>Fabre et al.</i> (1981) | 20 | Nabilone (1 mg, 2 fois/jour) vs Placebo pendant 28 jours | Amélioration de l'anxiété par la nabilone |
| <i>Glass et al.</i> (1981) | 8 | Nabilone (2 mg) vs Placebo | Pas d'effet sur l'anxiété |
| <i>Zuardi et al.</i> (1982) | 8 | THC (0,5 mg/kg) vs CBD (1 mg/kg) vs THC (0,5 mg/kg) + CBD (1 mg/kg) vs Diazépam (10 mg) vs Placebo | Le CBD atténue mais ne bloque pas complètement l'anxiété induite par le THC |
| <i>Zuardi et al.</i> (1993) | 10 | CBD (300 mg) vs Placebo | Diminution de l'anxiété par le CBD après une prise de parole en public |
| <i>Bergamaschi et al.</i> (2011) | 36 dont 24 patients souffrant d'anxiété saisonnière et 12 patients sains | CBD (600 mg) vs Placebo | Diminution de l'anxiété par le CBD |
| <i>Crippa et al.</i> (2011) | 10 | CBD (400 mg) vs Placebo | Diminution de l'anxiété par le CBD |

IV.2.3 Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui se manifeste par des crises, des épisodes de gêne respiratoire. Il se traite à l'aide de bronchodilatateurs et d'anti-inflammatoires inhalés.

Le cannabis aurait une action dilatatrice et anti-inflammatoire sur les bronches. L'effet bronchodilatateur est lié à la stimulation des récepteurs CB1, qui inhibe la libération d'acétylcholine, empêchant ainsi la contraction des muscles bronchiques. Outre ses effets bénéfiques, le cannabis notamment fumé entraînerait une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires et l'apparition de symptômes similaires à ceux de la bronchite chronique. Les preuves actuelles du bénéfice du cannabis dans l'asthme ne sont pas concluantes et nécessitent d'être approfondies au travers d'essais (42).

IV.2.4 Cancérologie

Les cannabinoïdes semblent montrer des effets anti-oncogènes notamment par l'inhibition de la prolifération, de la vascularisation, et des métastases des tumeurs. Ils présenteraient donc un intérêt thérapeutique en cancérologie. C'est une piste de recherche intéressante qui nécessite d'être poursuivie.

Outre l'effet anti-oncogène, le cannabis peut servir de soins de support pour l'anorexie, les douleurs, et les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse ou le cancer lui-même.

IV.2.5 Douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes. Il existe différents types de douleurs : aiguës, chroniques, nociceptives, neuropathiques ou centralisées. La plupart des études s'intéressent aux douleurs chroniques, c'est-à-dire qui durent plus de 3 à 6 mois, et notamment à la douleur neuropathique. La douleur neuropathique résulte de lésions des nerfs périphériques, d'agressions toxiques ou d'états pathologiques tels que le diabète, le cancer, le VIH, la SEP et l'infection par le zona. Elle répond mal aux thérapies disponibles, ce qui nécessite la découverte de nouveaux médicaments analgésiques (22).

De nombreux essais ont été menés (Tableau 8) avec comme conditions de la douleur : la douleur neuropathique (cancer, diabète, SEP), la fibromyalgie, la polyarthrite rhumatoïde, et la douleur post-opératoire. Dans les études menées sur des sujets présentant des douleurs neuropathiques de différentes sortes, le THC, seul ou associé au CBD, a permis de soulager la douleur. Pour les essais comparant le THC aux traitements existants (codéine, gabapentine), le THC ne montre pas une efficacité supérieure, mais peut-être une alternative lorsque les traitements actuels ne s'avèrent plus efficaces pour soulager les douleurs. Dans des études, il a été prouvé que les cannabinoïdes et les opiacés ont des actions synergiques sur le contrôle de la douleur. En revanche, le THC ne présente pas d'effet antinociceptif sur les douleurs post-opératoires et les douleurs induites par stimulation. Le CBD s'est révélé inefficace que ce soit par voie orale ou locale et ne présente

un intérêt que lorsqu'il est en association avec le THC. La benzopyranopéridine, un analogue synthétique du THC, a manifesté un effet analgésique chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses, mais absent chez les sujets souffrant de douleurs chroniques. Le lévonantradol, un cannabinoïde synthétique, a manifesté une efficacité analgésique significative dans les quatre dosages utilisés (1,5, 2, 2,5 et 3 mg) chez des patients souffrant de douleurs post-opératoires. L'analgésie a persisté pendant plus de 6 heures avec les doses de 2,5 et 3 mg de lévonantradol. L'acide ajulémique (CT-3), un analogue synthétique du 11-hydroxy-THC, a montré une efficacité analgésique dans une étude de patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques, sans présenter d'effets indésirables majeurs. SATIVEX®, médicament à base de CBD et de THC indiqué dans la SEP, a entraîné des améliorations statistiquement significatives de la douleur au mouvement et au repos. Ainsi dans le plus grand nombre d'études, le THC, la benzopyranopéridine, l'acide ajulémique, et le lévonantradol présentent des effets analgésiques contre certaines formes de douleur. L'utilisation des cannabinoïdes a été généralement bien tolérée. Des étourdissements, de la somnolence ou encore des troubles de l'humeur étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, de gravité légère à modérée (7,37,43).

Tableau 8 : Résumé des études évaluant l'effet analgésique des cannabinoïdes (37,43)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|--------------------------------|--|--|--|
| <i>Noyes et al.</i> (1975) | 36 patients avec des douleurs cancéreuses | THC oral (10 et 20 mg) vs Codéine orale (60 et 120 mg) | Soulagement des douleurs équivalent entre le THC et la codéine |
| <i>Noyes et al.</i> (1975) | 10 patients avec des douleurs cancéreuses | THC oral (5, 10, 15 ou 20 mg) vs Placebo | Soulagement des douleurs pour les dosages de 15 et 20 mg |
| <i>Raft et al.</i> (1977) | 10 patients sains subissant l'extraction de 4 molaires | THC IV (0,22 et 0,44 mg/kg) vs Diazépam IV (0,157 mg/kg) | Pas d'effet analgésique du THC sur les douleurs post-opératoires |
| <i>Staquet et al.</i> (1978) | 30 patients avec des douleurs cancéreuses | Benzopyranopéridine oral (4 mg) vs Codéine orale (50 mg) vs Placebo | Soulagement des douleurs équivalent entre le benzopyranopéridine et la codéine mais supérieur au placebo |
| <i>Staquet et al.</i> (1978) | 15 patients avec des douleurs cancéreuses | Benzopyranopéridine oral (4 mg) vs Sécobarbital oral (50 mg) | Soulagement des douleurs par le benzopyranopéridine ; pas d'effet analgésique pour le sécobarbital |
| <i>Jochimsen et al.</i> (1978) | 35 patients avec des douleurs chroniques dues à des tumeurs malignes | Benzopyranopéridine oral (2 et 4 mg) vs Codéine orale (60 et 120 mg) | Pas d'effet analgésique du benzopyranopéridine |
| <i>Jain et al.</i> (1981) | 56 patients avec des douleurs post-opératoires ou traumatiques | Lévonantradol IM (1,5, 2, 2,5 et 3 mg) vs Placebo | Soulagement des douleurs avec tous les dosages de lévonantradol dont un effet persistant plus de 6h pour les dosages à 2,5 et 3 mg |
| <i>Lindstrom et al.</i> (1987) | 10 patients avec des douleurs neuropathiques chroniques | CBD oral (450 mg/jour, 3 fois/semaine) vs Placebo | Pas d'effet analgésique du CBD |
| <i>Holdcroft et al.</i> (1997) | 1 patient avec des douleurs gastro-intestinales chroniques sévères | Extrait de cannabis oral (10 mg de THC, 5 fois/jour) vs Placebo pendant 3 semaines | Réduction significative de la consommation de morphine avec la prise de THC |
| <i>Kars et al.</i> (2003) | 21 patients avec des douleurs neuropathiques chroniques | CT-3 oral (10 mg, 40 mg/jour pendant les 4 premiers jours puis 80 mg/jour les 3 jours suivants) vs Placebo | Soulagement des douleurs par tous les dosages de CT-3 |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------------|--|--|---|
| <i>Buggy et al.</i> (2003) | 40 patientes avec des douleurs post-opératoires à la suite d'une hystérectomie | THC oral (5 mg) vs Placebo | Pas d'effet analgésique du THC sur les douleurs post-opératoires |
| <i>Naef et al.</i> (2003) | 12 patients sains sous douleurs expérimentales (chaleur, froid, pression, stimulation électrique transcutanée unique et répétée) | THC oral (20 mg) vs Morphine orale (30 mg) vs THC oral (20 mg) + Morphine orale (30 mg) | Pas d'effet analgésique du THC seul ; faible soulagement des douleurs induites par stimulation |
| <i>Notcutt et al.</i> (2004) | 34 patients avec des douleurs chroniques | THC (2,5 mg) vs CBD (2,5 mg) vs THC (2,5 mg) + CBD (2,5 mg) en spray sublingual pendant 4 semaines | Soulagement des douleurs par le THC seul et l'association THC/CBD ; Pas d'effet analgésique du CBD seul |
| <i>Berman et al.</i> (2004) | 48 patients avec des douleurs neuropathiques centrales associées à une extraction de la racine du plexus brachial | THC en spray sublingual (2,7 mg) vs SATIVEX® pour 3 périodes de 2 semaines | Soulagement des douleurs par le THC seul et le SATIVEX® |
| <i>Rog et al.</i> (2005) | 66 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | SATIVEX® vs Placebo pendant 5 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Blake et al.</i> (2006) | 58 patients avec des douleurs causées par la polyarthrite rhumatoïde | SATIVEX® vs Placebo pendant 5 semaines | Amélioration des douleurs au mouvement, au repos par le SATIVEX® |
| <i>Wissel et al.</i> (2006) | 26 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | THC oral (0,5 mg) vs Placebo pendant 4 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>Nurmikko et al.</i> (2007) | 125 patients avec des douleurs neuropathiques | SATIVEX® vs Placebo pendant 5 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Skrabek et al.</i> (2008) | 33 patients atteints de fibromyalgie | THC oral (0,5 mg) vs Placebo pendant 4 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|---------------------------------|--|---|---|
| <i>Selvarajah et al.</i> (2010) | 29 patients avec des douleurs neuropathiques dues au diabète | SATIVEX® vs Placebo pendant 12 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Bestard and Toth</i> (2011) | 156 patients avec des douleurs neuropathiques | THC oral (3,05 mg/jour) vs Gabapentine (2295,5 mg/jour) vs THC + Gabapentine pendant 6 mois | Pas d'efficacité supérieur pour le THC |
| <i>Toth et al.</i> (2012) | 26 patients avec des douleurs neuropathiques dues au diabète | THC oral (0,5 mg, 4 mg/jour maximum) vs Placebo pendant 5 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>Zajicek et al.</i> (2012) | 177 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | THC oral (2,5 mg, 25 mg/jour maximum) vs Placebo pendant 12 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>Langford et al.</i> (2013) | 339 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | SATIVEX® vs Placebo pendant 15 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Lynch et al.</i> (2014) | 16 patients avec des douleurs neuropathiques induites par chimiothérapie | SATIVEX® (8 sprays/jour) vs Placebo pendant 4 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Serpell et al.</i> (2014) | 246 patients avec des douleurs neuropathiques | SATIVEX® vs Placebo pendant 15 semaines | Légère amélioration des douleurs par le SATIVEX® par rapport au placebo |
| <i>Turcotte et al.</i> (2015) | 15 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | THC oral (0,5 mg, 2 mg/jour maximum) vs Placebo pendant 9 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>De Vries et al.</i> (2017) | 62 patients avec des douleurs viscérales chroniques | THC oral (15 à 24 mg/jour) vs Placebo | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>Schimrigk et al.</i> (2017) | 240 patients avec des douleurs neuropathiques dues à la SEP | THC oral (2,5 mg) vs Placebo pendant 16 semaines | Amélioration des douleurs par le THC |
| <i>Chaves et al.</i> (2020) | 17 patients atteints de fibromyalgie | THC (1,2 mg) + CBD (0,02 mg) en gouttes vs Placebo pendant 8 semaines | Amélioration des douleurs par le CBD + THC |
| <i>Xu et al.</i> (2020) | 29 patients avec des douleurs neuropathiques | CBD en crème (250 mg, 4 fois/jour) vs Placebo pendant 4 semaines | Pas d'effet significatif du CBD en crème |

IV.2.6 Glaucome

Le glaucome est une affection oculaire associée à la destruction progressive du nerf optique, causée le plus souvent par une augmentation de la pression intra-oculaire. Il en existe deux types : le glaucome à angle fermé et le glaucome à angle ouvert qui est le plus courant. L'objectif du traitement du glaucome est de diminuer la pression intra-oculaire.

Quelques études (Tableau 9) ont été réalisées pour observer l'effet sur la pression intra-oculaire des cannabinoïdes et notamment du THC. Le THC fumé entraîne une réduction significative de la pression intra-oculaire, mais les patients ont présenté les principaux effets indésirables suivants : altérations sensorielles, anxiété, étourdissements, faim, nausées, tachycardie, palpitations, somnolence, et hypotension posturale. Le THC administré sous forme de collyre montre aussi une réduction significative de la pression intra-oculaire avec des solutions topiques à 0,05 et 0,1 %. Aucun effet psychotrope n'a été observé avec les trois concentrations de THC administrées localement. Le THC par voie orale confirme également la réduction de la pression intra-oculaire. Il en est de même pour le WIN55-212-2 en topique qui est un agoniste CB1 synthétique. Concernant le CBD, les résultats sont plus mitigés avec un effet observé seulement pour le dosage à 40 mg.

Le cannabis, principalement par le THC, semble capable de réduire la pression intra-oculaire par interaction avec les récepteurs CB1 de l'œil, qui participent directement au contrôle de la pression intra-oculaire. Même si ces résultats sont intéressants, l'utilisation du cannabis contre le glaucome n'est pas satisfaisante, car ses effets bénéfiques sont limités par son action à court terme (quelques heures), par l'incidence des effets indésirables, et par la possibilité d'utiliser d'autres médicaments plus efficaces et moins toxiques. De plus, les essais ne comparaient les cannabinoïdes uniquement qu'à des placebos et non aux traitements existants. Des essais devraient être réalisés afin de confirmer l'effet anti-glaucomateux potentiel du cannabis (37,44).

Tableau 9 : Résumé des études évaluant l'effet anti-glaucomeux des cannabinoïdes (37,44)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------------|---|---|---|
| <i>Merritt et al.</i> (1980) | 18 patients atteints de glaucome secondaire ou glaucome à angle ouvert | Une cigarette de marijuana avec 2 % de THC vs Placebo | Réduction de la pression intra-oculaire par le THC |
| <i>Merritt et al.</i> (1981) | 8 patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire | Gouttes oculaires contenant 0,01 %, 0,05 % ou 0,1 % de THC vs Placebo | Réduction de la pression intra-oculaire avec les dosages de THC à 0,05% et 0,1% ; aucun effet avec le dosage à 0,01 % |
| <i>Tiedman et al.</i> (1981) | 44 patients atteints d'hypertension oculaire | THC oral (8 ou 12 mg) vs Placebo | Réduction de la pression intra-oculaire par le THC |
| <i>Porcella et al.</i> (2001) | 8 patients atteints de glaucome dont 1 glaucome à angle ouvert | WIN55-212-2 topique (25 ou 50 mg) vs Placebo | Réduction de la pression intra-oculaire par le WIN55-212-2 |
| <i>Tomida et al.</i> (2006) | 6 patients atteints d'hypertension oculaire ou de glaucome à angle ouvert | CBD (20 ou 40 mg) vs THC (5 mg) vs Placebo en spray sublingual pendant 4 semaines | Réduction de la pression intra-oculaire par le THC et le CBD dosé à 40 mg |

IV.2.7 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI, regroupant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Cela est dû à une dérégulation du système immunitaire. Les traitements actuels disponibles comprennent les corticoïdes, les salicylés, les anticorps anti-TNF α , et d'autres médicaments immunomodulateurs. Ils se sont avérés capables d'induire une rémission significative, mais ils sont associés à une suppression de la moelle osseuse, à des infections opportunistes, à des réactions à la perfusion, et à une malignité secondaire à l'immunosuppression (45).

Les cannabinoïdes peuvent exercer des effets anti-inflammatoires au niveau du système nerveux central et surtout sur l'intestin en activant principalement les récepteurs CB2, et favoriser la cicatrisation *via* l'activation du récepteur CB1. Ces effets sont favorables dans des modèles expérimentaux de MICI après une poussée inflammatoire. Des études (Tableau 10) ont été effectuées chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Ces dernières ont montré une réponse clinique, voire une rémission complète pour certains patients, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Cependant, le CBD n'a montré aucun effet. Dans les études réalisées chez les patients atteints de rectocolites hémorragiques (Tableau 10), le THC a diminué l'indice d'activité de la maladie alors que pour l'étude comparant le CBD à un placebo, les taux de rémission sont similaires, mais il y a une amélioration de la qualité de vie plus importante pour le CBD. Les patients n'ont pas rapporté d'effets indésirables graves (46).

Les résultats sont prometteurs pour le THC, mais plus mitigés pour le CBD. Davantage d'études doivent être menées et peut-être sur d'autres cannabinoïdes, tels que le CBC, le CBG ou le CBN.

Tableau 10 : Résumé des études évaluant l'effet anti-inflammatoire du cannabis dans les MICI (46)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|------------------------------|--|--|--|
| <i>Naftali et al.</i> (2013) | 21 patients atteints de la maladie de Crohn | THC oral (115 mg, deux fois/jour) vs Placebo pendant 8 semaines | Réponse clinique, voire rémission complète et amélioration de la qualité de vie par le THC |
| <i>Naftali et al.</i> (2017) | 20 patients atteints de maladie de Crohn | CBD sous forme de gouttes sublinguales (10 mg, deux fois/jour) vs Placebo pendant 8 semaines | Aucun effet bénéfique par le CBD |
| <i>Irving et al.</i> (2018) | 60 patients atteints de rectocolites hémorragiques | CBD oral (50 mg jusqu'à 250 mg) vs Placebo pendant 10 semaines | Taux de rémission similaires dans les deux groupes |
| <i>Naftali et al.</i> (2018) | 28 patients atteints de rectocolites hémorragiques | THC fumé (25 mg/jour) vs Placebo pendant 8 semaines | Diminution de l'indice d'activité de la maladie par le THC |

IV.2.8 Nausées et vomissements

La chimiothérapie anticancéreuse provoque fréquemment des nausées et des vomissements d'intensité variable, mais qui peuvent parfois être sévères et prolongés, altérant la qualité de vie des patients. Il existe trois types de nausées et vomissements induits par les chimiothérapies :

- anticipatoires : liés à l'anxiété, ils surviennent dans les heures ou les jours précédant l'administration de la chimiothérapie. La prévention et le traitement se font par des benzodiazépines,
- aigus : ils surviennent dans les 24 heures après l'administration de la chimiothérapie,
- retardés : ils surviennent dans les jours suivant l'administration de la chimiothérapie.

La prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus ou retardés font appel aux antagonistes des récepteurs de la neurokinine de type 1, aux antagonistes dopaminergiques, aux sétrons, et aux corticoïdes.

De nombreuses études cliniques (Tableau 11) ont comparé les cannabinoïdes à des placebos et aux traitements habituellement utilisés pour traiter les nausées et vomissements. Le nabilone s'est avéré significativement plus efficace que la prochlorpérazine, le dompéridone, et l'alizapride. Il a présenté un effet équivalent pour la chlorpromazine et le métoclopramide. Le THC a montré un effet antiémétique équivalent ou significativement supérieur aux différentes molécules auxquelles il était comparé. Le

lévonantradol a également prouvé son efficacité antiémétique. Il s'est avéré être significativement supérieur à la chlorpromazine pour soulager les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie antinéoplasique à un dosage de 0,5 mg. A des dosages supérieurs (> 0,5 mg), le risque de toxicité est plus élevé ce qui peut limiter son utilisation. La synthèse des essais cliniques réalisés avec les cannabinoïdes révèle qu'ils ont une efficacité antiémétique significative, généralement équivalente ou supérieure à celle des médicaments antiémétiques utilisés pour soulager les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie du cancer. Cependant, les sujets recevant des cannabinoïdes ont ressenti des effets secondaires tels des délires paranoïques, de la dépression, des hallucinations, des étourdissements, de la sédation ou encore de la dysphorie. De plus, les essais ont fourni de faibles preuves et ont comparé les cannabinoïdes à des médicaments antiémétiques utilisés dans les années 1980 et 1990. Cet intérêt s'est largement estompé depuis la mise sur le marché de nouveaux médicaments antiémétiques plus puissants et moins toxiques.

En effet, il y a très peu d'essais comparant les cannabinoïdes aux sétrons ou aux antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1. Dans l'essai comparant le dronabinol à l'ondansétron, le dronabinol présente un effet antiémétique équivalent à l'ondansétron et l'association des deux molécules ne s'avère pas plus efficace que les molécules administrées seules. Néanmoins, le cannabis pourrait être utile chez les patients cancéreux qui répondent mal aux antiémétiques classiques, dont les nausées et les vomissements ne sont pas bien contrôlés par les antagonistes de la sérotonine ou par les antagonistes des récepteurs de la neurokinine-1. Des essais cliniques devraient donc être envisagés pour comparer les effets antiémétiques des cannabinoïdes à ceux de ces agents et évaluer l'efficacité de leur association, non seulement dans la chimiothérapie du cancer, mais pour traiter les nausées et vomissements sévères d'origines diverses (7,37,47).

Tableau 11 : Résumé des essais évaluant l'effet antiémétique des cannabinoïdes (37,47)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|------------------------------------|---|--|---|
| <i>Sallan et al.</i> (1975) | 20 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (15 mg ou 10 mg/m ² toutes les 4 heures x 3 doses) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC |
| <i>Change et al.</i> (1979) | 15 patients atteints de sarcomes oestrogéniques | THC oral (10 mg/m ² toutes les 3 heures pour un total de 5 doses) ou marijuana fumée (1,93 % de THC/cigarette) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC |
| <i>Frytak et al.</i> (1979) | 116 patients atteints de tumeurs gastro-intestinales | THC oral (15 mg x 3 fois) vs Prochlorpérazine oral (10 mg x 3 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC par rapport au prochlorpérazine ; Pas d'effet supérieur du THC par rapport au placebo |
| <i>Kluin-Neleman et al.</i> (1979) | 11 patients atteints de lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien | THC oral (10 mg/m ² x 3 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC |
| <i>Herman et al.</i> (1979) | 113 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg toutes les 8 heures) vs Prochlorpérazine oral (10 mg toutes les 8 heures) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Orr et al.</i> (1980) | 55 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (7 mg/m ² x 4 fois) vs Prochlorpérazine oral (7 mg/m ² x 4 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC par rapport au prochlorpérazine ; Pas d'effet supérieur du THC par rapport au placebo |
| <i>Sallan et al.</i> (1980) | 73 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (15 mg x 3 fois) vs Prochlorpérazine oral (10 mg x 3 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le THC |
| <i>Colls et al.</i> (1980) | 35 patients atteints de tumeurs solides | THC oral (12 mg/m ² x 3 fois) vs Thiéthylpérazine oral (6,6 mg/m ² x 3 fois) vs Métoclopramide IV (4,5 mg/m ²) | Effet équivalent pour les 3 molécules |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|----------------------------------|---|--|--|
| <i>Steele et al.</i> (1980) | 37 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg toutes les 12 heures x 3-5 doses) vs Prochlorpérazine oral (10 mg toutes les 12 heures x 3-5 doses) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Change et al.</i> (1981) | 8 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (10 mg/m ² toutes les 3 heures pour un total de 5 doses) ou marijuana fumée (1,93 % de THC/cigarette) vs Placebo | Pas d'effet antiémétique du THC |
| <i>Neidhart et al.</i> (1981) | 36 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (10 mg x 4-8 fois) vs Halopéridol oral (2 mg x 4-8 fois) | Effet significativement supérieur pour le THC |
| <i>Einhorn et al.</i> (1981) | 80 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg toutes les 6 heures) vs Prochlorpérazine oral (10 mg toutes les 6 heures) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Ungerleider et al.</i> (1982) | 172 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (7,5-12,5 mg x 4 fois) vs Prochlorpérazine oral (10 mg x 4 fois) | Effet équivalent entre le THC et le prochlorpérazine |
| <i>Johansson et al.</i> (1982) | 27 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg, 2 fois/jour pendant 4 jours) vs Prochlorpérazine oral (10 mg, 2 fois/jour pendant 4 jours) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Wada et al.</i> (1982) | 84 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg x 2 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Jones et al.</i> (1982) | 24 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg toutes les 12 heures) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Levitt</i> (1982) | 36 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (2 mg x 2 fois) vs Placebo | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>George et al.</i> (1983) | 20 patientes atteintes de tumeurs gynécologiques avancées | Nabilone oral (1 mg x 3 fois) vs Chlorpromazine IM (12,5 mg) | Effet équivalent entre le nabilone et la chlorpromazine mais insuffisant aux doses utilisées |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|------------------------------------|---|---|--|
| <i>Ahmedzai et al.</i> (1983) | 34 patients atteints de tumeurs pulmonaires | Nabilone oral (2 mg, 2 fois/jour x 3 jours) vs Prochlorpérazine oral (10 mg, 3 fois/jour x 3 jours) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Hutcheon et al.</i> (1983) | 108 patients atteints de diverses tumeurs | Lévonantradol IM (0,5 mg ou 0,75 mg ou 1 mg x 4 fois) vs Chlorpromazine IM (25 lg x 4 fois) | Effet significativement supérieur pour le lévonantradol (0,5 mg). A des doses supérieures, il n'est pas plus efficace et présente un risque plus important de toxicité |
| <i>Gralla et al.</i> (1984) | 31 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (10 mg/m ² x 5 fois) vs Métopropramide IV (10 mg/m ² x 5 fois) | Effet significativement supérieur pour le métopropramide |
| <i>Niiranen and Mattson</i> (1985) | 24 patients atteints de tumeurs pulmonaires | Nabilone oral (1 mg x 2-4 fois) vs Prochlorpérazine oral (7,5 mg x 2-4 fois) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Dalzell et al.</i> (1986) | 18 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (1-3 mg) vs Dompéridone oral (15-45 mg) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Pomeroy et al.</i> (1986) | 38 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (1 mg : 3 fois/jour x 2 cycles) vs Dompéridone oral (20 mg : 3 fois/jour x 2 cycles) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Niederle et al.</i> (1986) | 20 patients atteints de tumeurs des testicules | Nabilone oral (2 mg x 2 fois) vs Alizapride oral (150 lg x 3 fois) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>Crawford and Buckman</i> (1986) | 32 patients atteints de tumeurs de l'ovule ou des cellules germinales | Nabilone oral (1 mg toutes les 8 heures) vs Métopropramide IV (1 mg/kg toutes les 3 heures) | Effet équivalent entre le nabilone et le métopropramide mais insuffisant |
| <i>Chan et al.</i> (1987) | 30 patients atteints de diverses tumeurs | Nabilone oral (1-4 mg) vs Prochlorpérazine (5-20 mg) | Effet significativement supérieur pour le nabilone |
| <i>McCabe et al.</i> (1988) | 36 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (15 mg/m ² x 7 fois) vs Prochlorpérazine oral (10 mg x 7 fois) | Effet significativement supérieur pour le THC |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------------|---|--|--|
| <i>Lane et al.</i> (1991) | 54 patients atteints de diverses tumeurs | THC oral (10 mg x 4 fois) vs Prochlorpérazine oral (10 mg x 4 fois) vs THC + Prochlorpérazine oral (10 mg x 4 fois) | Effet significativement supérieur pour le THC et pour la combinaison THC + Prochlorpérazine comparé à une monothérapie |
| <i>Meiri et al.</i> (2007) | 61 patients atteints de tumeurs malignes qui n'impliquent pas la moelle osseuse | Dronabinol (2,5 mg, 10 mg/jour maximum) vs Ondansétron (8 mg, 16 mg/jour maximum) vs Dronabinol + Ondansétron vs Placebo pendant 5 jours | Effet comparable entre le dronabinol et l'ondansétron. L'association des deux molécules n'est pas plus efficace que les molécules seules |

IV.2.9 Pathologies cardiovasculaires

La consommation de cannabis est souvent associée à une augmentation du risque d'événements cardiaques, car elle entraîne une importante vasodilatation et une tachycardie. Cependant, il semblerait que le cannabis présente des effets bénéfiques dans les pathologies cardiovasculaires grâce à ses propriétés et notamment celles du CBD.

In vivo, le traitement par CBD a un rôle protecteur dans la réduction des effets de l'ischémie cardiaque en inversant les dommages cérébraux et en maintenant le flux sanguin cérébral, dans la réduction de la reperfusion ou dans la réduction du dysfonctionnement cardiaque associé au diabète. Dans des modèles d'altération de la perméabilité vasculaire, le CBD a réduit l'hyperperméabilité de la barrière hémato-rétinienne dans le diabète. Dans des modèles d'ischémie cardiaque, le CBD a réduit l'altération hémodynamique cérébrale, a amélioré l'activité métabolique cérébrale après l'incident, a réduit l'œdème cérébral et les crises associées à l'occlusion temporaire des artères carotides et à l'hypoxie. Ces effets neuroprotecteurs sont également associés à des bénéfices extra-cérébraux tels que des améliorations cardiaques, hémodynamiques, et ventilatoires. Ces effets cérébro-protecteurs semblent impliquer une augmentation du flux sanguin cérébral médiée par les récepteurs 5-HT_{1A} et/ou être secondaire à son effet anti-inflammatoire indépendant des récepteurs cannabinoïdes. Le CBD a entraîné une réduction de la taille de l'infarctus et de la reperfusion, et cet effet est associé à une réduction de l'inflammation myocardique et des niveaux d'interleukine-6. L'effet cérébro-protecteur du CBD est différent de celui du THC, car il est indépendant des récepteurs cannabinoïdes, est durable et n'est pas associé au développement d'une tolérance. Pourtant le THC pourrait également avoir son intérêt. Dans une étude réalisée sur des modèles murins, de faibles doses (1 mg/kg/jour) de THC ont entraîné une réduction de la progression de l'athérosclérose, probablement en limitant le processus inflammatoire de l'athérome par interaction avec les récepteurs CB₂. Ainsi le système cannabinoïde semble jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose et dans ses manifestations cliniques.

L'ensemble de ces données suggère que le système cardiovasculaire est effectivement une cible thérapeutique pour le CBD et le THC. Les sites d'action restent toutefois à établir pour la plupart de ces réponses. Il reste surtout à voir si ces réponses se traduiront dans le système cardiovasculaire humain. Une étude menée par Jadoon *et al.*, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, et croisée, a été réalisée afin de savoir si le CBD réduisait la pression artérielle. L'étude a été réalisée chez 9 volontaires masculins en bonne santé qui ont reçu 600 mg de CBD ou un placebo. Les résultats de cette étude ont mené à la conclusion suivante : l'administration aiguë de CBD réduit la pression sanguine au repos. Bien que les résultats soient prometteurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir si le cannabis, principalement le CBD, a un rôle dans le traitement des pathologies cardiovasculaires (17,48).

IV.2.10 Pathologies neurologiques

IV.2.10.1 Epilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique, caractérisée par des crises récurrentes et souvent accompagnée de déficits cognitifs et de troubles de l'humeur. Le ciblage des canaux ioniques neuronaux et des récepteurs du GABA et du glutamate a été la principale approche pour éliminer les convulsions. Malgré la disponibilité d'une large gamme de médicaments antiépileptiques, environ un tiers des personnes épileptiques subissent encore des crises qui ne répondent pas aux médicaments (22).

Le CBD semble être le cannabinoïde le plus prometteur dans les études réalisées sur des animaux. Il présente une puissante activité anticonvulsive et une faible neurotoxicité. Plusieurs rapports suggèrent que le cannabis a des propriétés anticonvulsivantes et serait efficace pour traiter les épilepsies partielles et les crises tonico-cloniques généralisées.

Des études (Tableau 12) ont été réalisées chez l'homme afin d'évaluer cet effet anticonvulsif du CBD. La plupart des études se déroulent chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, qui continuent leurs traitements habituels. Les résultats montrent une diminution de la fréquence des crises, voire pour certains patients, une absence de crise. Cependant, chez des patients souffrant de retard mental et présentant des crises incontrôlées, le CBD n'a pas montré d'efficacité. Des études ont aussi été menées chez des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et du syndrome de Dravet pour évaluer EPIDYOLEX®, médicament à base de CBD. Pour ces essais, le même résultat est observé : EPIDYOLEX® permet une réduction significative de la fréquence des crises responsables de chutes par rapport au placebo. Des effets indésirables ont également été rapportés par les patients. Les plus fréquents sont la somnolence, la diarrhée, la diminution de l'appétit, et la fatigue. Le CBD entraîne dans un grand nombre d'essais une diminution des crises, mais les patients avaient tous continué leurs traitements antiépileptiques. Une question se pose : le CBD a-t-il des effets anticonvulsifs ou potentialise-t-il l'effet des médicaments antiépileptiques ? Le CBD présente un potentiel thérapeutique intéressant, un autre cannabinoïde le $\Delta 9$ -THCV semble également jouer un rôle dans l'épilepsie, mais des recherches supplémentaires sur leurs propriétés anticonvulsivantes, seul ou en association avec les médicaments classiques, sont nécessaires (37,49–51).

Tableau 12 : Résumé des études évaluant l'effet anticonvulsif du CBD (37,49,50)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde vs comparateur (dosage) | Résultat |
|------------------------------------|--|---|--|
| <i>Mechoulam et Carlini (1978)</i> | 9 patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante | CBD oral (200 mg) vs Placebo pendant 3 mois | Chez les patients recevant du CBD, la moitié n'a pas eu de crise et les autres sujets ont montré une amélioration partielle de leur état clinique, voire aucune amélioration pour un des patients |
| <i>Cunha et al. (1980)</i> | 15 patients atteints d'épilepsie généralisée secondaire avec un foyer temporal | CBD oral (200 à 300 mg/jour) vs Placebo pendant 8 à 18 semaines | Chez les patients recevant du CBD, la moitié n'a pas eu de crise pratiquement et les autres sujets ont montré une amélioration partielle de leur état clinique, voire aucune amélioration pour un des patients |
| <i>Ames et al. (1986)</i> | 12 patients souffrant d'un retard mental et présentant des crises incontrôlées | CBD oral (300 mg/jour pendant une semaine puis 200 mg/jour pendant 3 semaines) vs Placebo | Pas d'effet sur la fréquence des crises |
| <i>Tremblay et al. (1990)</i> | 12 patients | Placebo pendant 6 mois puis CBD (300 mg) vs Placebo pendant 1 an | Pas d'effet sur la fréquence des crises |
| <i>Devinsky et al. (2016)</i> | 137 patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante | CBD oral (2-5 mg/kg/jour jusqu'à 50 mg/kg/jour) pendant 12 semaines | Réduction de 36,5 % de la fréquence des crises |
| <i>Hess et al. (2016)</i> | 18 patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville | CBD oral (5 mg/kg/jour jusqu'à 50 mg/kg/jour) vs CBD oral + Clobazam pendant 3 mois | Réduction médiane de 48,8 % de la fréquence des crises avec une réduction plus importante pour CBD + Clobazam |
| <i>Devinsky et al. (2017)</i> | 120 patients atteints de syndrome de Dravet et d'épilepsie pharmaco-résistante | EPIDYOLEX® (20 mg/kg/jour) vs Placebo pendant 14 semaines | Réduction de la fréquence des crises convulsives plus importante avec l'EPIDYOLEX® |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|---------------------------------|--|--|--|
| <i>Gofshteyn et al.</i> (2017) | 7 enfants souffrant de crises réfractaires dues au syndrome épileptique lié à l'infection de Febrill | CBD en aigue vs CBD (5 à 25 mg/kg/jour) en chronique pendant 48 semaines | Réduction de la fréquence des crises de 90,9 % à 4 semaines et 65,3 % à 48 semaines |
| <i>Devinsky et al.</i> (2018) | 55 patients atteints d'encéphalopathies épileptiques | CBD (5 à 50 mg/kg/jour) pendant 12 à 48 semaines | Réduction de 51,4 % de la fréquence des crises à 12 semaines |
| <i>Devinsky et al.</i> (2018) | 171 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut | EPIDYOLEX® (20 mg/kg/jour) vs Placebo pendant 4 à 14 semaines | Réduction de la fréquence des crises convulsives plus importante avec l'EPIDYOLEX® |
| <i>Szaflarski et al.</i> (2018) | 580 patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante | CBD (2-10 mg/kg/jour jusqu'à 25-50 mg/kg/jour) pendant 12 à 96 semaines | Réduction de 48 % de la fréquence des crises |
| <i>Szaflarski et al.</i> (2018) | 132 patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante | CBD (5 mg/kg/jour jusqu'à 50 mg/kg/jour) pendant 12 à 48 semaines | Réduction de 63,6 % de la fréquence des crises à 12 semaines |
| <i>Thiele et al.</i> (2018) | 225 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut | EPIDYOLEX® (10 ou 20 mg/kg/jour) vs Placebo pendant 4 à 14 semaines | Réduction de la fréquence des crises convulsives plus importante avec l'EPIDYOLEX® et davantage avec le dosage à 20 mg/kg/jour |
| <i>McCoy et al.</i> | 20 patients atteints du syndrome de Dravet | CBD (2 à 16 mg/kg/jour) + THC (0,14 à 0,32 mg/kg/jour) | Réduction de 70,6 % de la fréquence des crises motrices |

IV.2.10.2 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative liée à l'âge, caractérisée par un déclin cognitif lentement progressif causé par des lésions du système nerveux central dues à la formation de plaques bêta-amyloïdes, d'enchevêtrements neurofibrillaires, et d'atrophie corticale. Les médicaments utilisés sont essentiellement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (22,23).

Chez l'adulte, le cannabis notamment le THC à de faible dose, semble avoir un effet bénéfique dans la prévention, voire le traitement de la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études précliniques ont démontré que certains cannabinoïdes induisent une neuroprotection contre la toxicité de bêta-amyloïde et la mort neuronale. Une étude a montré qu'une faible dose de THC peut augmenter la neurogenèse dans l'hippocampe de rats âgés. Il en a été de même chez des souris âgées, où une faible dose chronique de THC a augmenté la densité des épines hippocampiques accompagnée d'une restauration de la fonction cognitive. Le THC peut également favoriser l'élimination de l'accumulation intra-neuronale de bêta-amyloïdes et bloquer la réponse inflammatoire. Des effets protecteurs des endocannabinoïdes contre le stress oxydatif et la neurotoxicité ont également été observés. L'inflammation cérébrale est un facteur clé dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et le ciblage du récepteur CB2 a été montré dans plusieurs études pour réduire la neuro-inflammation et les dommages liés au stress oxydatif et améliorer la fonction de mémoire altérée. Des études cliniques ont été réalisées (Tableau 13). Une étude évaluant MARINOL®, médicament à base de dronabinol, a permis de montrer que ce dernier entraîne une réduction de certains symptômes neuropsychiatriques, tels que l'activité motrice nocturne et l'agitation chez les patients déments. Une étude ouverte portant sur 6 patients qui prenaient 2,5 mg de THC à 19 heures a montré un bénéfice sur l'activité motrice nocturne, l'agitation, l'appétit, et l'irritabilité, sans effet indésirable. Enfin une étude de 2015 a cependant échoué puisque aucun bénéfice n'a été noté pour le THC chez les patients. L'absence totale d'effets indésirables a indiqué que le dosage administré était inadéquat et que des doses plus élevées pourraient être nécessaires. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer l'effet bénéfique du THC qui agit par inhibition de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer (52).

Tableau 13 : Résumé des études évaluant l'effet du THC dans la maladie d'Alzheimer (52)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|------------------------------------|--------------------|---|---|
| <i>Volicer et al.</i> (1997) | 15 | MARINOL® (2,5 mg, deux fois/jour) vs Placebo pendant 6 semaines | Diminution des troubles du comportements et de l'affect négatif par le MARINOL® |
| <i>Walther et al.</i> (2006) | 6 | THC (2,5 mg) pendant 2 semaines | Bénéfice sur l'activité motrice nocturne, l'agitation, l'appétit et l'irritabilité par le THC |
| <i>Van den elsen et al.</i> (2005) | 50 | THC (1,25 mg, trois fois/jour) vs Placebo pendant 3 semaines | Aucun effet bénéfique pour le THC |

IV.2.10.3 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative chronique et progressive, caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire du cerveau et la réduction de taux en dopamine dans le striatum. L'enzyme tyrosine hydroxylase, présente dans toutes les cellules dopaminergiques, catalyse la formation de L-DOPA, l'étape limitant le taux de biosynthèse de la dopamine. Ainsi, une déficience en tyrosine hydroxylase dans le striatum est une caractéristique de la maladie de Parkinson. La mort des neurones dopaminergiques entraîne les symptômes moteurs typiques de la maladie : la bradykinésie, les tremblements, au repos notamment, et la rigidité. Les stratégies thérapeutiques actuelles visent à augmenter la transmission dopaminergique dans les ganglions de la base par l'administration de précurseurs de la dopamine comme la L-DOPA, mais chez une partie des patients l'efficacité du traitement décline avec le temps (22).

Des essais cliniques (Tableau 14) ont été réalisés afin d'évaluer l'effet du cannabis dans la maladie de Parkinson. Deux études contrôlées ont évalué l'action antiparkinsonienne des cannabinoïdes ainsi que leur effet sur la dyskinésie induite par la lévodopa. Pour les deux études, aucun effet parkinsonien n'a été noté et une réduction de la dyskinésie induite par la lévodopa a été observée seulement dans un des deux essais. Les études évaluant le CBD montrent une diminution des tremblements, des effets de la maladie, et des effets psychotiques chez les patients atteints de psychose. Cependant une étude comparant le CBD (75 ou 300 mg/jour) à un placebo ne montre aucun effet antiparkinsonien significatif du CBD, mais une amélioration des activités de la vie quotidienne avec le dosage à 300 mg/jour de CBD est constaté. Pour les études évaluant le cannabis fumé, les résultats sont également mitigés. Certains essais ne montrent aucune efficacité du cannabis et, dans d'autres essais, une réduction des chutes et une amélioration des symptômes moteurs (tremblement, rigidité, bradykinésie) et non-moteurs (qualité du sommeil) sont observées. Les cannabinoïdes ne démontrent pas un effet antiparkinsonien en soi dans les essais cliniques et ne fournissent de preuves convaincantes de leur efficacité pour traiter la dystonie (37,53).

Tableau 14 : Résumé des essais évaluant l'effet antiparkinsonien du cannabis (37,53)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|--------------------------------|---|--|--|
| <i>Frankel et al.</i> (1990) | 5 | Cannabis fumé (2,9 % de THC) vs Diazépam (5 mg) vs L-dopa/carbidopa (250/25 mg) vs Apomorphine (1,5 mg) | Pas d'effet par le cannabis |
| <i>Sieradzan et al.</i> (2001) | 7 | Nabilone oral (0,03 mg/kg en 2 doses fractionnées : 12h et 1h avant l'administration de lévodopa) vs Placebo | Pas d'effet antiparkinsonien, ni d'effet sur le lévodopa, mais réduction de la dyskinésie totale induite par la lévodopa par le nabilone |
| <i>Carroll et al.</i> (2004) | 19 | Extrait oral de <i>C. sativa</i> avec du THC (2,5 mg) + CBD (1,25 mg) ; dose maximale de THC : 0,25 mg/kg/jour vs Placebo pendant 4 semaines | Pas d'effet antiparkinsonien, ni d'effet sur la dyskinésie totale induite par la lévodopa |
| <i>Zuardi et al.</i> (2008) | 6 patients souffrant de psychose et atteints de la maladie de Parkinson | Semaine 1 : 150 mg/jour de CBD Semaine 2 : 250 mg/jour de CBD Semaine 3 : 325 mg/jour de CBD Semaine 4 : 400 mg/jour de CBD | Diminution des effets psychotiques et des symptômes dus à la maladie de Parkinson |
| <i>Chagas et al.</i> (2014) | 21 | CBD (75 ou 300 mg/jour) vs Placebo pendant 6 semaines | Pas d'effet antiparkinsonien |
| <i>Lotan et al.</i> (2014) | 22 | Cannabis fumé (2,9 % de THC) pendant 2 mois | Amélioration des symptômes moteurs et non moteurs |
| <i>Shohet et al.</i> (2016) | 32 | Cannabis fumé ou vaporisé vs Anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, amantadine, et rasagiline | Amélioration de la motricité par le cannabis |
| <i>Balash et al.</i> (2017) | 47 | Cannabis fumé | Réduction des chutes, de la raideur, et des tremblements |
| <i>De Faria et al.</i> (2020) | 24 | CBD (300 mg) vs Placebo | Diminution des tremblements par le CBD |

IV.2.10.4 Psychose

La psychose se caractérise par un décalage notable des perceptions avec la réalité et par des altérations du comportement. Les symptômes sont classés en deux catégories :

- les symptômes positifs : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée,
- les symptômes négatifs : repli sur soi, manque de motivation, déclin affectif.

La prise en charge passe par un traitement avec des antipsychotiques ou neuroleptiques et une psychothérapie.

La consommation de cannabis est souvent associée à un risque plus important d'induire une psychose, mais il semblerait que le cannabis, notamment le CBD, aurait des effets bénéfiques dans la psychose. Quelques études ont été réalisées (Tableau 15), toutes évaluant l'effet du CBD. Dans les études comparant le CBD à un placebo, le CBD dosé à 1 000 mg/jour a réduit les symptômes positifs, mais dans l'autre essai où le CBD est dosé à 600 mg/jour, il n'est pas associé à une amélioration des symptômes ou de la cognition chez des patients stables et traités atteints de schizophrénie. Une étude a comparé l'efficacité du CBD à celle d'un antipsychotique puissant, l'amisulpride, dans la schizophrénie aiguë, décrivant une efficacité similaire dans l'amélioration clinique des symptômes. Bien que des améliorations cliniques significatives aient été observées dans les deux traitements, aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes. Cependant, le traitement par CBD a présenté des effets secondaires moins importants comme une prise de poids plus faible, des niveaux de prolactine plus bas, et des symptômes extrapyramidaux moins importants par rapport à l'amisulpride. Le CBD a une action antipsychotique similaire à celle des antipsychotiques atypiques comme la clozapine ou l'amisulpride, mais différente de celle des antipsychotiques typiques tels que l'halopéridol avec des effets secondaires moins importants. Le CBD est le seul cannabinoïde à avoir d'éventuels effets antipsychotiques. Les résultats expérimentaux suggèrent qu'il exerce des actions antipsychotiques et qu'il est associé à moins d'effets indésirables par rapport aux antipsychotiques typiques (17,39,40).

Tableau 15 : Résumé des études évaluant l'effet antipsychotique du CBD (39,40)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|------------------------------|--------------------|---|--|
| <i>Leweke et al.</i> (2012) | 42 | CBD (800 mg/jour) vs Amisulpride (800 mg/jour) pendant 4 semaines | Amélioration clinique par les deux traitements |
| <i>Boggs et al.</i> (2018) | 36 | CBD (600 mg/jour) vs Placebo pendant 6 semaines | Pas d'amélioration significative par le CBD |
| <i>McGuire et al.</i> (2018) | 88 | CBD (1000 mg/jour) vs Placebo pendant 6 semaines | Réduction des effets positifs par le CBD |

IV.2.10.5 Sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative inflammatoire auto-immune caractérisée par une démyélinisation des nerfs du système nerveux central. Elle s'accompagne de spasticité (rigidité musculaire), de crampes musculaires douloureuses, de douleurs chroniques dans les extrémités, de fourmillements et de picotements des doigts des mains et des pieds, ainsi que d'ataxie, de tremblements, et de dysfonctionnements vésicaux et intestinaux. Les traitements de la spasticité comprennent les agonistes des récepteurs GABA, le baclofène, les benzodiazépines, et les anxiolytiques qui ne sont pas toujours très efficaces et peuvent entraîner des effets indésirables (22).

Des études (Tableau 16) ont été réalisées afin d'évaluer les effets du cannabis sur les différents symptômes de la SEP. Les résultats de ces essais cliniques sont mitigés. Dans certains cas seulement, les patients ont signalé une amélioration de la spasticité, des spasmes musculaires, de la douleur, de la qualité du sommeil, des tremblements, et de leur état général. Avec le THC, une amélioration objective de la mobilité est observée ainsi qu'une amélioration subjective de la spasticité, des spasmes musculaires, de la douleur, de la qualité du sommeil, et de l'état général. Les effets du THC sont dus à son action agoniste partiel sur le CB1 qui entraîne une diminution de l'hyperexcitabilité glutaminergique dans la spasticité. En termes d'efficacité, SATIVEX® a entraîné une réduction de la spasticité et de la douleur, ainsi qu'une amélioration de la qualité du sommeil, de la mobilité, et du dysfonctionnement vésical. Les effets indésirables rapportés étaient généralement légers et bien tolérés. Les cannabinoïdes présentent des propriétés antispasmodiques et myorelaxantes qui pourraient être utilisées avantageusement pour soulager certains symptômes de la SEP. Au vu de l'ensemble des résultats obtenus, on peut dire que les cannabinoïdes montrent objectivement un petit effet bénéfique notable au niveau de la spasticité. Ils peuvent également entraîner une amélioration modérée de la capacité motrice et du bien-être général des patients (37,54).

Tableau 16 : Résumé des études évaluant l'effet du cannabis dans la sclérose en plaques (37)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------------------|--------------------|---|--|
| <i>Petro and Ellenberger (1981)</i> | 9 | THC oral (5 ou 10 mg) vs Placebo | Diminution objective de la spasticité chez 4 patients avec les deux dosages de THC |
| <i>Clifford (1983)</i> | 8 | THC oral (5 mg/6 h ; 3 doses maximum) vs Placebo | Amélioration objective des tremblements et de la coordination motrice chez 2 patients, amélioration subjective des tremblements et du bien-être chez 5 patients |
| <i>Ungerleider et al. (1987)</i> | 13 | THC oral (2,5 à 15 mg/jour pendant 5 jours) vs Placebo | Amélioration de la spasticité à partir du dosage 7,5 mg |
| <i>Greenberg et al. (1994)</i> | 10 | Une cigarette de marijuana (1,54 % de THC) fumée pendant 10 minutes vs Placebo | Sentiment d'amélioration clinique |
| <i>Martyn et al. (1995)</i> | 1 | Nabilone oral (1 mg tous les 2 jours pendant 2 périodes de 4 semaines) vs Placebo | Amélioration des spasmes musculaires, de la douleur, de l'état de santé général, et de la fréquence des nycturies |
| <i>Killestein et al. (2002)</i> | 16 | THC oral (2,5 ou 5 mg) vs extrait de <i>C. sativa</i> (2,5 ou 5 mg de THC avec 20-30 % de CBD et < 5 % d'autres cannabinoïdes) pendant 4 semaines | Pas d'effet sur la spasticité |
| <i>Wade et al. (2003)</i> | 18 | Extrait de <i>C. sativa</i> en spray sublingual avec du THC (2,5 mg), du CBD (2,5 mg) ou du THC (2,5 mg) + CBD (2,5 mg) à des doses de 2,5 à 120 mg/jour pendant 4 périodes de 2 semaines | Réduction de la spasticité, des spasmes musculaires, et la douleur avec le THC ; réduction de la douleur avec le CBD ; réduction des spasmes musculaires et amélioration de la qualité du sommeil avec l'association THC-CBD |
| <i>Zajicek et al. (2003)</i> | 630 | THC oral vs Cannador (extrait oral de cannabis avec 2,5 mg de THC, 1,25 mg de CBD, et < 5 % d'autres cannabinoïdes) vs Placebo pendant 14 semaines ; dose maximale : 25 mg de THC/jour | Pas d'effet sur la spasticité ; amélioration de la mobilité avec le THC ; amélioration des spasmes musculaires, de la douleur, de la qualité du sommeil et de l'état général avec les deux types de cannabinoïdes |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------------|--------------------|--|--|
| <i>Fox et al.</i> (2004) | 14 | Extrait oral de <i>C. sativa</i> avec du THC (2,5 mg) ; dose : 5 à 10 mg de THC vs Placebo pendant 14 jours | Pas d'effet sur les tremblements |
| <i>Vaney et al.</i> (2004) | 50 | Extrait oral de <i>C. sativa</i> avec du THC (2,5 mg) et du CBD (0,9 mg) ; dose : 15 à 30 mg de THC/jour vs Placebo pendant 14 jours | Pas d'effet sur la spasticité ; réduction de la fréquence des spasmes, amélioration de la mobilité et de la qualité du sommeil, et amélioration de l'état général par le THC et le CBD |
| <i>Wade et al.</i> (2004) | 160 | SATIVEX® (2,5 à 120 mg/jour) vs Placebo pendant 6 semaines | Réduction de la spasticité, amélioration de la qualité du sommeil, amélioration de la mobilité et du dysfonctionnement vésical avec le SATIVEX® |
| <i>Svendsen et al.</i> (2004) | 24 | THC oral (2,5 à 10 mg/jour pendant 18 à 21 jours) vs Placebo | Diminution de la douleur centrale par le THC |
| <i>Rog et al.</i> (2005) | 64 | SATIVEX® (48 pulvérisations maximum/jour) vs Placebo pendant 4 semaines | Réduction de l'intensité de la douleur et des troubles du sommeil par le SATIVEX® |

IV.2.10.6 Syndrome de Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un dysfonctionnement neurocomportemental caractérisé par des tics moteurs et verbaux, ainsi que par des troubles cognitifs et comportementaux comme les troubles obsessionnels compulsifs. Les principaux agents pharmacologiques sont les antipsychotiques et les agonistes des récepteurs α -2 (55).

Deux études menées (Tableau 17) montrent que le THC réduit les tics par rapport au placebo. Le THC n'a pas altéré la fonction cognitive des patients et pourrait même l'améliorer. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé chez la plupart des patients. L'efficacité du traitement a été atteinte après 3 semaines de traitement et a persisté voire augmenté après plus de 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude (6 semaines). La plus récente étude réalisée (Tableau 17) sur seulement deux patients montre chez le premier patient une réduction des tics d'environ 70 %, et une sensation d'être plus calme tout au long de la journée. Pour le deuxième patient, il rapporte une amélioration des tics de blocage vocal et une amélioration dans les comportements impulsifs, et l'anxiété avec le dosage à 16,8 mg/jour. Une amélioration des tics d'environ 70 %, une sensation d'être plus détendu et mieux concentré avec le dosage à 22,4-33,6 mg/jour. Chez ces deux patients, le traitement a entraîné une amélioration des tics moteurs et vocaux, mais également de la symptomatologie globale avec une amélioration de la qualité de vie des patients, sans effet secondaire. Or, l'étude a été réalisée sur seulement deux patients rendant les résultats de celle-ci peu fiables (37,56).

Les résultats obtenus sont prometteurs et suggèrent que le traitement est efficace et bien toléré pour cette pathologie. Les essais cliniques apportent la preuve que les cannabinoïdes, notamment le THC, réduit les tics moteurs et vocaux du syndrome de Gilles de la Tourette ainsi que les problèmes comportementaux associés. Il reste à préciser quels cannabinoïdes sont les plus efficaces et quelles voies d'administration doivent être privilégiées (37,57).

Tableau 17 : Résumé des essais évaluant l'effet des cannabinoïdes sur le syndrome de Gilles de la Tourette (56,57)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|----------------------------------|--------------------|---|---|
| <i>Müller-Vahl et al.</i> (2002) | 12 | THC oral (5, 7,5 ou 10 mg) vs Placebo | Réduction des tics et amélioration du comportement obsessionnel-compulsif avec le THC |
| <i>Müller-Vahl et al.</i> (2002) | 24 | THC oral (10 mg/jour maximum) vs Placebo pendant 6 semaine | Réduction des tics avec le THC |
| <i>Müller-Vahl et al.</i> (2017) | 2 | 1 ^{er} patient : BEDROCAN® (0,1 à 0,6 g/jour) 2 ^{ème} patient : Dronabinol vaporisé (16,8 mg/jour, soit 3 x 8 gouttes puis 22,4 à 33,6 mg/jour, soit 4 x 8 à 12 gouttes) | Réduction des tics avec le BEDROCAN® et le Dronabinol vaporisé |

IV.2.11 Troubles du sommeil

L'apnée du sommeil, les cauchemars ou encore l'insomnie correspondent à des troubles du sommeil. Le sommeil est divisé en différentes phases : l'endormissement, le sommeil lent, le sommeil profond, et le sommeil paradoxal.

Certains composés du cannabis peuvent agir sur des altérations spécifiques du sommeil en améliorant sa qualité. Les effets des cannabinoïdes ont été évalués dans différentes études (Tableau 18). Le CBD semble avoir un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'insomnie dans les troubles du comportement en sommeil paradoxal et dans la somnolence diurne excessive. Cependant, il a été démontré que l'administration de CBD a des effets différentiels sur le sommeil en fonction de la dose. En effet, le CBD à faible dose a un effet stimulant, tandis que le CBD à forte dose a un effet sédatif. Le THC peut diminuer la latence du sommeil, les cauchemars, mais à forte dose, il augmente la somnolence et le temps d'endormissement, et au long cours, il altère la qualité du sommeil avec une tolérance qui s'installe. La combinaison de CBD et de THC à fort dose entraîne une diminution du sommeil profond et une augmentation de l'état d'éveil. Le nabilone a montré une diminution des cauchemars et une augmentation du nombre d'heures de sommeil par nuit. Le dronabinol semble avoir un intérêt dans l'apnée du sommeil puisqu'il diminue les apnées. Quelques effets indésirables légers ont été signalés chez certains patients, comme une sécheresse de la bouche, des maux de tête, et des étourdissements. Dans l'ensemble, les recherches suggèrent que l'usage à court terme du cannabis peut avoir un impact thérapeutique positif sur le sommeil, en particulier sur la latence d'endormissement et le sommeil lent (58).

Tableau 18 : Résumé des études évaluant l'effet hypnotique du cannabis (58)

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-------------------------|--|--|--|
| <i>Nicholson</i> (2004) | 8 patients souffrant d'insomnie | THC (15 mg) vs THC (10 mg) + CBD (10 mg) vs THC (30 mg) + CBD (30 mg) vs Placebo | Augmentation de la somnolence et du temps d'endormissement le jour suivant, mais pas d'effet sur le sommeil nocturne avec le THC Le THC + CBD entraîne une diminution du sommeil profond ainsi qu'une augmentation de l'état d'éveil avec le dosage à 30 mg |
| <i>Fraser</i> (2009) | 47 patients souffrant de cauchemars | Nabilone (0,5 jusqu'à 4 mg maximum/jour) | Réduction de la présence et de l'intensité des cauchemars, et augmentation du nombre d'heures de sommeil par nuit |
| <i>Ware</i> (2010) | 29 patients souffrant de fibromyalgie et d'insomnie | Nabilone (0,5 mg) vs Amitriptyline (1 mg) | Plus grande amélioration de la qualité du sommeil avec le nabilone |
| <i>Gorelick</i> (2013) | 13 consommateurs quotidiens de cannabis | Marinol (20 mg ; 40-120 mg/jour) | Diminution de la latence du sommeil et diminution de la quantité globale de sommeil durant l'étude |
| <i>Prasad</i> (2013) | 17 patients souffrant d'apnée du sommeil | Dronabinol (2,5 à 10 mg) | Réduction des apnées |
| <i>Cameron</i> (2014) | 104 patients souffrant de maladies mentales et de cauchemars | Nabilone (1,4 à 4 mg/jour) | Réduction des cauchemars et augmentation du nombre d'heures de sommeil par nuit |
| <i>Chagas</i> (2014) | 4 patients atteints de la maladie de Parkinson et souffrant de troubles du comportement en sommeil paradoxal | CBD (75 ou 300 mg/jour) | Réduction des troubles du comportement en sommeil paradoxal |
| <i>Roitman</i> (2014) | 10 patients souffrant de cauchemars | THC (2,5 à 5 mg, 2 fois/jour) | Réduction des cauchemars et amélioration de la qualité du sommeil |
| <i>Jetly</i> (2015) | 10 patients souffrant de cauchemars | Nabilone (0,5 à 3 mg) vs Placebo | Réduction des cauchemars par le nabilone |

| Étude | Nombre de patients | Cannabinoïde (dosage) vs comparateur | Résultat |
|-----------------------|---|--|---|
| <i>Shannon</i> (2016) | 1 patiente souffrant de troubles du stress post-traumatique | CBD capsule (25 mg) vs CBD spray (3 mg, 2-4 fois/jour) | Réduction de l'insomnie et des troubles du sommeil avec le CBD en spray |

IV.3 Effets indésirables

Les effets indésirables du cannabis thérapeutique sont connus essentiellement grâce aux études effectuées chez des consommateurs de cannabis à des fins récréatives. La plupart de ces effets ne sont pas considérés comme graves.

Les effets indésirables à court terme les plus courants sont l'altération du jugement, l'anxiété, l'asthénie, l'augmentation de l'appétit, la confusion, la désorientation, la diarrhée, les étourdissements, l'euphorie, les hallucinations, les idées suicidaires, la sécheresse de la bouche, la somnolence, les troubles de la coordination et des performances, les troubles de la mémoire à court terme, les vertiges, les nausées, et les vomissements. Ils sont semblables à ceux des autres médicaments couramment utilisés (7,57).

Concernant les effets à long terme, des troubles de l'humeur, l'exacerbation des troubles psychotiques, le syndrome de sevrage, les troubles neurocognitifs, et les troubles cardio-vasculaires et respiratoires sont rapportés. L'utilisation de cannabis chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson, et de SEP, est associée à un risque accru de développer une psychose et d'entraîner une altération de la mémoire de travail, des fonctions exécutives, et d'autres fonctions cognitives (2,7).

Des effets indésirables graves ont également été signalés. Les plus fréquents sont les poussés de SEP, les vomissements, et les infections des voies urinaires (59).

IV.4 Interactions médicamenteuses

Le métabolisme des cannabinoïdes met en jeu les CYP450 : 1A2, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 2E1, 2J2 et 3A4/5/7. Les isoenzymes 2C9 et 3A4 sont les principaux impliqués et représentent les principales voies enzymatiques des médicaments les plus couramment utilisés, pouvant ainsi être à l'origine d'interactions médicamenteuses (Tableau 19). Des effets pharmacodynamiques additifs sont également possibles lorsque le cannabis est coadministré avec d'autres agents ayant des effets physiologiques similaires comme les sédatifs, l'alcool, les antihistaminiques, les antidépresseurs tricycliques, les stimulants, et les sympathomimétiques par exemple (7,60).

Tableau 19 : Exemples d'effets dus à l'administration concomitante avec du cannabis (61)

| Médicaments | Effets |
|--|---|
| Amphétamines, Antimuscariniques, Atropine, Cocaïne | Hypertension et tachycardie additives |
| Antidépresseurs tricycliques | Effets psychotropes et tachycardie additifs |
| Antidiabétiques oraux | Réduction de l'efficacité des antidiabétiques, hyperglycémie de courte durée |
| Barbituriques | Inhibition du métabolisme des barbituriques, effets psychotropes additifs |
| Chlorpromazine | Augmentation de l'élimination de chlorpromazine |
| Clobazam | Augmentation de la concentration plasmatique de clobazam |
| Cyclophosphamide | Effets immunosuppresseurs additifs |
| Disulfirame | Hypomanie et délires |
| Fluoxétine | Episode maniaque |
| Hypnotiques | Effets sédatifs additifs |
| Indométacine | Réduction du taux de prostaglandines, de l'euphorie, de la tachycardie induits par le THC |
| Kétoconazole | Augmentation des concentrations plasmatiques du CBD et THC |
| Lithium | Augmentation de la concentration plasmatique de lithium |
| Opiïdes | Potentialisation des effets sédatifs et déprimeurs respiratoires |
| Phéncyclidine | Inhibition du métabolisme de la phéncyclidine |
| Physostigmine | Réduction de la tachycardie induite par le THC |
| Propranolol | Inhibition de la tachycardie induite par le THC |
| Rifampicine | Réduction des concentrations plasmatiques du CBD et THC |
| Rispéridone | Diminution de l'efficacité du rispéridone |
| Théophylline | Accélération de l'élimination de la théophylline avec le cannabis fumé |
| Topiramate | Augmentation de la concentration plasmatique du topiramate |
| Warfarine | Risque d'hémorragie |

IV.5 Précautions d'emploi

Le cannabis thérapeutique peut altérer la vigilance. Il a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il peut provoquer une somnolence ou des étourdissements et altérer la coordination, le jugement ou le temps de réponse. Ainsi, la conduite de véhicules est interdite pour les patients. Il a aussi un potentiel addictif et peut entraîner une dépendance, notamment sur une longue durée (30).

IV.6 Contre-indications

Les contre-indications au cannabis thérapeutique sont les suivantes :

- antécédents personnels de troubles psychotiques (schizophrénie),
- insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive,
- insuffisance rénale hépatique,
- maladies ou antécédents de troubles cardio ou cérébro-vasculaires sévères (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale),
- chez la femme enceinte et allaitante,
- hypersensibilité au cannabis ou à d'autres cannabinoïdes (30).

IV.7 Les préparations utilisables en thérapeutique

IV.7.1 Fleurs séchées

La fleur est souvent consommée séchée, puis broyée pour être fumée. Le principal avantage de la combustion est qu'elle procure un soulagement rapide, en quelques minutes, mais entraîne les effets néfastes de la consommation de tabac. Pour ces raisons, les fleurs séchées sont utilisées principalement par inhalation en vaporisation qui entraîne un effet rapide des principes actifs sans combustion. L'inhalation se fait grâce à un vaporisateur, mais des granules à vaporiser peuvent aussi être utilisés (62).

IV.7.2 Huile de cannabis

L'huile de cannabis est extraite des graines, grâce à une méthode de macération de la plante. Elle se présente sous forme d'un liquide visqueux brun-noir, possède une odeur nauséabonde, est riche en acides gras essentiels, et peut contenir jusqu'à 60 % de THC. L'huile de cannabis est très en vogue. Elle est retrouvée dans de nombreux produits dits à base de *C. sativa*, que ce soit en cosmétologie ou en phytothérapie (63).

IV.7.3 Préparation magistrale

Le cannabis brut est transformé par un pharmacien pour répondre à une prescription médicale spécifique pour un patient déterminé, en l'absence de spécialité thérapeutique. Cela peut-être des gélules, des capsules, une teinture, des infusions ou encore une crème.

IV.8 Les spécialités existantes

IV.8.1 CESAMET®

IV.8.1.1 Composition

Nabilone : analogue synthétique du THC.

IV.8.1.2 Indication

Traitement des nausées et vomissements aigus liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

IV.8.1.3 Présentation

Gélule de 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg.

IV.8.1.4 Posologie

La posologie habituelle est de 1 ou 2 mg, deux fois par jour, avec une dose maximale de 6 mg par jour. La première dose doit être prise la veille au soir avant la chimiothérapie. La deuxième dose est administrée 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. L'administration peut se poursuivre jusqu'à 24 heures après la chimiothérapie, si besoin (64).

IV.8.1.5 Conditions de prescriptions et délivrance

Autorisation d'accès compassionnel (AAC) nominative à caractère dérogatoire pour être prescrit comme somnifère ou soulager des douleurs chroniques (65).

IV.8.2 EPIDYOLEX®

IV.8.2.1 Composition

Cannabidiol extrait de la plante.

IV.8.2.2 Indications

Traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet en association au traitement conventionnel incluant le clobazam, et dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients âgés de 2 ans et plus.

IV.8.2.3 Présentation

Solution buvable à 100 mg/ml.

IV.8.2.4 Posologie

Tableau 20 : Posologie d'EPIDYOLEX®

| Indication | Dose initiale – 1 ^{ère} semaine | 2 ^{ème} semaine | Augmentation hebdomadaire (palier) | Dose maximale |
|---|--|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Syndrome de Lennox-Gastaut et Davet | 2,5 mg/kg, deux fois par jour | 5 mg/kg, deux fois par jour | 2,5 mg/kg, deux fois par jour si nécessaire | 10 mg/kg, deux fois par jour |
| Sclérose tubéreuse de Bourneville | | | | 12,5 mg/kg, deux fois par jour |

IV.8.2.5 Conditions de prescriptions et de délivrance

- AAC nominative.
- Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH).
- Médicament orphelin (Sclérose Tubéreuse de Bourneville : 17 janvier 2018) (66).

IV.8.3 MARINOL®

IV.8.3.1 Composition

Dronabinol : analogue synthétique du THC.

IV.8.3.2 Présentation

Capsule molle dosée à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg (37,67).

IV.8.3.3 Indications

- Prévention des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses.
- Traitement de l'anorexie chez les patients souffrant du VIH.
- Traitement des douleurs neuropathiques réfractaires (37,67).

IV.8.3.4 Posologie

Tableau 21 : Posologie du MARINOL® (37,67)

| Indication | Dose habituelle | Dose maximale |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Anorexie | 5 mg par jour | 20 mg par jour |
| Douleurs neuropathiques | 2,5 mg, deux fois par jour | 10 mg, deux fois par jour |
| Nausées et vomissements | 5 à 15 mg/m ² /dose | 4 à 6 doses par jour |

IV.8.3.5 Conditions de prescription et de délivrance

- AAC nominative.
- Médicament uniquement disponible dans les pharmacies hospitalières.
- Médicament PIH.
- Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée (67).

IV.8.4 SATIVEX®

IV.8.4.1 Composition

Nabiximols : mélange d'extraits standardisés de cannabis avec un ratio THC/CBD = 1:1.

IV.8.4.2 Présentation

Solution pour pulvérisation buccale de 10 mL avec 2,7 mg de THC, 2,5 mg de CBD, et 0,04 g d'éthanol (2).

IV.8.4.3 Indications

Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.

IV.8.4.4 Posologie

Afin de connaître la dose optimale, il est nécessaire d'avoir une période de titration pendant laquelle le patient peut augmenter d'une pulvérisation par jour jusqu'à atteindre la dose optimale, sans dépasser 12 pulvérisations par jour.

IV.8.4.5 Conditions de prescription et de délivrance

- Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation.
- Renouvellement non restreint.
- Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée.
- Echec des négociations entre le gouvernement français et le laboratoire sur son prix de vente, donc SATIVEX® n'est pas disponible en France (68).

Conclusion

Cette thèse a permis de montrer que le cannabis est une plante qui présente un potentiel thérapeutique intéressant. Son utilisation depuis des millénaires, à travers les différentes époques et les peuples, en fait une plante d'une importance historique. La composition du *C. sativa* est complexe, mais riche en divers principes actifs qui, même en dehors des cannabinoïdes, présentent de nombreux effets intéressants dans diverses pathologies, que ce soient des pathologies bénignes ou des maladies chroniques impactant la qualité de vie des patients. Les composés peuvent agir seuls, par synergie ou grâce à l'effet d'entourage. Le cannabis semble être une bonne alternative aux traitements actuels qui peuvent s'avérer inefficaces ou être source d'effets secondaires dans une période où la société se tourne vers des médecines alternatives pour se soigner de façon « plus naturelle ». Cependant, des essais cliniques sont encore nécessaires pour affirmer le réel potentiel du cannabis avec notamment des essais sur de grands nombres de patients, sur de plus longues durées, ou encore en comparant le cannabis à des traitements actuels utilisés dans les pathologies. Les différentes données déjà présentes ont permis l'apparition de quatre spécialités (CESAMET©, EPIDYOLEX©, MARINOL© et SATIVEX©) à base de cannabinoïdes naturels ou synthétiques et les résultats de leur utilisation sont encourageants pour poursuivre les recherches sur le cannabis. De nombreuses autres possibles indications, comme la cancérologie, le diabète, les parasitoses ou le VIH par exemple, pour lesquels le cannabis était déjà utilisé dans d'autres époques nécessitent d'être explorées. Pour chaque pathologie/indication, il reste à déterminer quel type de cannabinoïde et quelle voie d'administration sont les plus adaptés pour maximiser les effets bénéfiques et minimiser l'incidence des effets indésirables. Les résultats de l'expérimentation du cannabis en France sont très attendus et pourraient faire évoluer la législation sur cette plante avec une possible mise à disposition de cette dernière à des fins médicales et ainsi arriver peu à peu à une dédramatisation du cannabis.

Bibliographie

1. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8342-51.
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018;227:300-15.
3. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. *Presse Médicale Form.* 2020;1(4):436-44.
4. Zuardi A. History of Cannabis as a Medicine: A Review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
5. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1614-48.
6. Riaux X. Bonaparte, précurseur en matière de lutte contre la drogue [Internet]. *Napoléon & Empire.* 2021 [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.napoleon-empire.net/bonaparte-droque.php>
7. Bridgeman M, Abazia D. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017;42(3):180-8.
8. Brown DT. The cannabis plant : botany, cultivation, and processing for use. In: *Cannabis: The Genus Cannabis.* UK: CRC Press; 1998. (Medecinal and aromaic plants : industrial profiles; vol. 4).
9. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.
10. Anatomie Du Cannabis : Connaître Le Plant De Cannabis - Comment cultiver du cannabis [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/guide-culture-cannabis/161-anatomie-du-cannabis>
11. Dedier E, Picard F, Fattori F, Pasquier M. La légalisation du cannabis dans le monde. *Le Monde.fr* [Internet]. 7 févr 2020 [cité 9 sept 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html
12. Farag S, Kayser O. Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* San Diego: Elsevier; 2017. p. 3-12.
13. Michka, al. Cannabis Médical - Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Paris: Mama Editions; 2020.
14. Ramirez CL, Fanovich MA, Churio MS. Chapter 4 - Cannabinoids: Extraction Methods, Analysis, and Physicochemical Characterization. In: *Studies in Natural Products Chemistry.* Elsevier; 2018. p. 143-73.
15. CBD Extraction Methods: What are the Best and Safest? [Internet]. *CBD.market.* 2019 [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://cbd.market/cbdblog/cbd-extraction-methods-what-are-the-best-and-safest>
16. Jin D, Dai K, Xie Z, Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Sci Rep.* 24 févr 2020;10(1):3309.

17. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(10):515-27.
18. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S1):S163-71.
19. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2005;66(2):234-46.
20. Fanovich MA, Churio MS, Ramirez CL. Medicinal cannabis: Pharmaceutical forms and recent analytical methodologies. In: *Comprehensive Analytical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 6 août 2021]. p. 1-33. (Analysis of Cannabis; vol. 90). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166526X20300258>
21. Leroux E. Cannabis et céphalées. *Lett Pharmacol.* 2021;35(1-2):33-6.
22. Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules.* nov 2014;19(11):18781-816.
23. Aso E, Ferrer I. CB2 Cannabinoid Receptor As Potential Target against Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2016;10:243.
24. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 1 janv 2012;133(1):79-97.
25. Casano S, Grassi G, Martini V, Michelozzi M. VARIATIONS IN TERPENE PROFILES OF DIFFERENT STRAINS OF CANNABIS SATIVA L. *Acta Hortic.* déc 2011;(925):115-21.
26. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
27. Lee MA. The discovery of the endocannabinoid system. *The Prop.* 2012;215.
28. Kalant H. Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status. *Pain Res Manag.* 2001;6(2):80-91.
29. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(4):149-56.
30. Dossier thématique - Cannabis à usage médical - ANSM [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>
31. Canada S. Comprendre le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2022]. 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>
32. COLSON R. Cannabis thérapeutique : les leçons canadiennes. *Rev Droit Sanit Soc.* 2018;(5):847-61.
33. State Medical Cannabis Laws [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
34. Cannabis law and legislation in the Netherlands | CMS Expert Guides [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/netherlands>

35. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Office of Medicinal Cannabis - The Office of Medicinal Cannabis [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://english.cannabisbureau.nl/>
36. Cannabis products by Bedrocan [Internet]. Bedrocan. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/cannabis-products/>
37. Amar MB. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(1-2):1-25.
38. Rosager EV, Møller C, Sjögren M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa: a systematic review. *Eat Weight Disord EWD.* 2020;26(2):407-15.
39. Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* nov 2017;15(4):301-12.
40. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1 févr 2019;269(1):107-20.
41. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol.* oct 2009;24(7):515-23.
42. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):196-206.
43. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1143-53.
44. MacMillan K, Keddy A, Furlong J. Cannabis and glaucoma: A literature review. *Dalhous Med J.* 2019;
45. Couch DG, Maudslay H, Doleman B, Lund JN, O'Sullivan SE. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):680-97.
46. Perisetti A, Rimu AH, Khan SA, Bansal P, Goyal H. Role of cannabis in inflammatory bowel diseases. *Ann Gastroenterol.* avr 2020;33(2):134-44.
47. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, 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.* mars 2007;23(3):533-43.
48. Dabiri AE, Kassab GS. Effects of Cannabis on Cardiovascular System: The Good, the Bad, and the Many Unknowns. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2021;4(2):75-85.
49. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 8 sept 2018;18(11):73.
50. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran FNU. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus [Internet].* 10 sept 2018 [cité 10 nov 2022];10(9). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/14699-epilepsy-and-cannabis-a-literature-review>
51. Auvin S, Dozières-Puyravel B. Cannabis et épilepsie. *Lett Pharmacol.* 2021;35(1-2):29-32.
52. Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci.* 2018;12:51.

53. Bougea A, Koros C, Simitsi AM, Chrysovitسانou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 1 mai 2020;39:101154.
54. Pichon B, Robert H. Usage du cannabis thérapeutique dans la spasticité et les troubles urinaires neurologiques du bas appareil. *Lett Pharmacol.* 2021;35(1-2):23-8.
55. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandor P. Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1 oct 2017;29(4):391-400.
56. Jakubovski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1739.
57. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 23 juin 2015;313(24):2456-73.
58. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* avr 2017;19(4):23.
59. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 17 juin 2008;178(13):1669-78.
60. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *Am J Med.* nov 2019;132(11):1266-70.
61. Brown, David T. Side Effects of Cannabis Use and Abuse. In: *Cannabis: The Genus Cannabis.* UK: CRC Press; 1998. (Medecinal and aromaic plants : industrial profiles; vol. 4).
62. Hand A, Blake A, Kerrigan P, Samuel P, Friedberg J. History of medical cannabis. *J Pain Manag.* 2016;9(4):387-94.
63. Thiebot P, Labat L. Les différents usages du cannabis : approche adaptée du biologiste toxicologue. *Rev Francoph Lab.* 1 oct 2021;2021(535):31-9.
64. Bausch Health, Canada Inc. Monographie de produit : CESAMET. 2019.
65. CANNABIS « THÉRAPEUTIQUE » : une appellation abusive et dangereuse [Internet]. *Caducee.net.* [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14450/cannabis-therapeutique-une-appellation-abusive-et-dangereuse.html>
66. EPIDYOLEX 100 mg/ml (cannabidiol) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol
67. OMEDIT NORMANDIE. Fiche conseil professionnel : MARINOL. 2022.
68. SATIVEX (cannabis (feuille et fleur de) riche en tétrahydrocannabinol) - Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361559/fr/sativex-cannabis-feuille-et-fleur-de-riche-en-tetrahydrocannabinol-traitement-des-symptomes-lies-a-une-spasticite-moderee-a-severe-due-a-une-sclerose-en-plaques

Plan détaillé

| | |
|--|-----------|
| SOMMAIRE | 1 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 3 |
| TABLE DES FIGURES | 4 |
| TABLE DES TABLEAUX | 5 |
| INTRODUCTION | 7 |
| I. HISTOIRE DU CANNABIS | 9 |
| I.1 ORIGINE..... | 9 |
| I.1.1 <i>Premières traces du cannabis au Néolithique</i> | 9 |
| I.1.2 <i>Premières utilisations à l'Antiquité</i> | 10 |
| I.1.2.1 En Chine..... | 10 |
| I.1.2.2 En Inde..... | 10 |
| I.1.2.3 En Europe | 11 |
| I.1.2.4 En Égypte ancienne | 11 |
| I.1.2.5 Par la civilisation gréco-romaine | 12 |
| I.2 UTILISATION DU CANNABIS AU FIL DES SIECLES | 13 |
| I.2.1 <i>Au Moyen-âge (476-1492)</i> | 13 |
| I.2.1.1 Au Proche-Orient..... | 13 |
| I.2.1.2 En Europe | 13 |
| I.2.1.3 De l'Afrique à l'Amérique | 14 |
| I.2.2 <i>Aux Temps modernes (1492-1789)</i> | 14 |
| I.2.2.1 A la Renaissance (1492-1589)..... | 14 |
| I.2.2.2 Aux XVII ^{ème} et XVIII ^{ème} siècle..... | 14 |
| I.2.3 <i>A l'époque contemporaine</i> | 15 |
| II. BOTANIQUE ET CULTURE DU CANNABIS SATIVA | 19 |
| II.1 CLASSIFICATION BOTANIQUE | 19 |
| II.2 DESCRIPTION BOTANIQUE | 20 |
| II.2.1 <i>Appareil végétatif</i> | 20 |
| II.2.2 <i>Appareil reproducteur</i> | 21 |
| II.2.2.1 Mâle | 21 |
| II.2.2.2 Femelle..... | 21 |
| II.3 CULTURE DU CANNABIS | 22 |
| II.3.1 <i>En extérieur</i> | 23 |
| II.3.2 <i>En intérieur</i> | 23 |
| III. COMPOSITION CHIMIQUE DU CANNABIS SATIVA | 25 |
| III.1 EXTRACTION DES COMPOSANTS | 25 |
| III.1.1 <i>Extraction par solvant organique</i> | 25 |
| III.1.2 <i>Extraction par un fluide supercritique (EFS)</i> | 26 |
| III.2 LES COMPOSANTS DE CANNABIS SATIVA..... | 27 |
| III.2.1 <i>Les phytocannabinoïdes</i> | 27 |
| III.2.1.1 Cannabidiol (CBD)..... | 27 |
| III.2.1.2 Tétrahydrocannabinol (THC) | 30 |
| III.2.1.3 Cannabichromène (CBC)..... | 31 |
| III.2.1.4 Cannabigérol (CBG) | 31 |
| III.2.1.5 Cannabinol (CBN) | 32 |
| III.2.1.6 Δ^9 -tétrahydrocannabivarine (Δ^9 -THCV)..... | 32 |
| III.2.2 <i>Les terpénoïdes</i> | 34 |
| III.2.2.1 Δ -limonène | 34 |
| III.2.2.2 β -myrcène | 35 |
| III.2.2.3 α -pinène | 35 |
| III.2.2.4 Δ -linalol..... | 35 |
| III.2.2.5 β -caryophyllène | 36 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| III.2.2.6 | L'oxyde de caryophyllène | 36 |
| III.2.2.7 | Phytol | 36 |
| III.2.2.8 | β-amyrine | 37 |
| III.2.2.9 | Nérolidol | 37 |
| III.2.3 | <i>Autres composants</i> | 38 |
| III.2.3.1 | Les flavonoïdes | 38 |
| III.3 | LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE | 39 |
| III.3.1 | <i>Les endocannabinoïdes</i> | 39 |
| III.3.1.1 | N-arachidonoyl-éthanolamide (AEA) ou anandamide | 40 |
| III.3.1.2 | 2-arachidonyl-glycérol (2-AG) | 40 |
| III.3.2 | <i>Les récepteurs cannabinoïdes</i> | 41 |
| III.3.2.1 | Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 : CB1 | 41 |
| III.3.2.2 | Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 : CB2 | 42 |
| IV. | L'UTILISATION DU CANNABIS EN THERAPEUTIQUE | 43 |
| IV.1 | LEGISLATION | 43 |
| IV.1.1 | <i>En France</i> | 43 |
| IV.1.2 | <i>Dans les autres pays</i> | 44 |
| IV.1.2.1 | Canada | 44 |
| IV.1.2.2 | Etats-Unis | 45 |
| IV.1.2.3 | Pays-Bas | 46 |
| IV.2 | INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 47 |
| IV.2.1 | <i>Anorexie</i> | 47 |
| IV.2.2 | <i>Anxiété</i> | 49 |
| IV.2.3 | <i>Asthme</i> | 50 |
| IV.2.4 | <i>Cancérologie</i> | 50 |
| IV.2.5 | <i>Douleur</i> | 50 |
| IV.2.6 | <i>Glaucome</i> | 55 |
| IV.2.7 | <i>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)</i> | 56 |
| IV.2.8 | <i>Nausées et vomissements</i> | 57 |
| IV.2.9 | <i>Pathologies cardiovasculaires</i> | 63 |
| IV.2.10 | <i>Pathologies neurologiques</i> | 64 |
| IV.2.10.1 | Epilepsie | 64 |
| IV.2.10.2 | Maladie d'Alzheimer | 67 |
| IV.2.10.3 | Maladie de Parkinson | 68 |
| IV.2.10.4 | Psychose | 70 |
| IV.2.10.5 | Sclérose en plaques (SEP) | 71 |
| IV.2.10.6 | Syndrome de Gilles de la Tourette | 74 |
| IV.2.11 | <i>Troubles du sommeil</i> | 75 |
| IV.3 | EFFETS INDESIRABLES | 78 |
| IV.4 | INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES | 78 |
| IV.5 | PRECAUTIONS D'EMPLOI | 80 |
| IV.6 | CONTRE-INDICATIONS | 80 |
| IV.7 | LES PREPARATIONS UTILISABLES EN THERAPEUTIQUE | 81 |
| IV.7.1 | <i>Fleurs séchées</i> | 81 |
| IV.7.2 | <i>Huile de cannabis</i> | 81 |
| IV.7.3 | <i>Préparation magistrale</i> | 81 |
| IV.8 | LES SPECIALITES EXISTANTES | 82 |
| IV.8.1 | <i>CESAMET®</i> | 82 |
| IV.8.1.1 | Composition | 82 |
| IV.8.1.2 | Indication | 82 |
| IV.8.1.3 | Présentation | 82 |
| IV.8.1.4 | Posologie | 82 |
| IV.8.1.5 | Conditions de prescriptions et délivrance | 82 |
| IV.8.2 | <i>EPIDYOLEX®</i> | 82 |
| IV.8.2.1 | Composition | 82 |
| IV.8.2.2 | Indications | 82 |
| IV.8.2.3 | Présentation | 82 |
| IV.8.2.4 | Posologie | 83 |

| | | |
|----------------------------|--|-----------|
| IV.8.2.5 | Conditions de prescriptions et de délivrance | 83 |
| IV.8.3 | MARINOL® | 83 |
| IV.8.3.1 | Composition | 83 |
| IV.8.3.2 | Présentation | 83 |
| IV.8.3.3 | Indications | 83 |
| IV.8.3.4 | Posologie | 83 |
| IV.8.3.5 | Conditions de prescription et de délivrance | 84 |
| IV.8.4 | SATIVEX® | 84 |
| IV.8.4.1 | Composition | 84 |
| IV.8.4.2 | Présentation | 84 |
| IV.8.4.3 | Indications | 84 |
| IV.8.4.4 | Posologie | 84 |
| IV.8.4.5 | Conditions de prescription et de délivrance | 84 |
| CONCLUSION | | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 87 |
| PLAN DETAILLE | | 91 |

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : SCHMITTLIN Céline

Thèse soutenue le 13 janvier 2023

Titre de la thèse :

Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique

Résumé :

Le cannabis est une plante historique avec les premières traces de présence retrouvées au Néolithique et les premières utilisations remontant à l'Antiquité pour ses nombreuses vertus appréciées par diverses populations. Ses vertus sont essentiellement dues aux phytocannabinoïdes retrouvés dans les trichomes, mais également grâce à d'autres composants comme les terpénoïdes et les flavonoïdes agissant par l'effet d'entourage. Les cannabinoïdes vont agir dans le corps en stimulant de multiples récepteurs et notamment ceux du système endocannabinoïde engendrant divers effets pouvant avoir un potentiel intérêt en thérapeutique. Cependant, l'association du cannabis à une drogue et son usage récréatif abusif ont entraîné une législation sévère qui tend néanmoins à s'assouplir pour son usage thérapeutique dans de nombreux pays. En France, avec l'expérimentation lancée en mars 2021, la législation pourrait également changer. Pourtant les indications du cannabis thérapeutique sont nombreuses, que ce soit pour les douleurs, les nausées et vomissements ou encore l'épilepsie. Ces indications nécessitent cependant d'être poursuivies par manque de données pertinentes, tout en tenant compte des potentiels effets indésirables et interactions médicamenteuses. Le cannabis peut être utilisé sous la forme de fleurs séchées, d'huile ou de préparation magistrale. Les différentes spécialités : CESAMET®, EPIDYOLEX®, MARINOL® et SATIVEX®, présentes sur le marché ne sont que les prémices de l'utilisation du cannabis en thérapeutique.

Mots clés : *Cannabis sativa*, THC, CBD, système endocannabinoïde, thérapeutique, médicament