



**HAL**  
open science

# L'automédication par les cannabinoïdes chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Maxime Sorin

► **To cite this version:**

Maxime Sorin. L'automédication par les cannabinoïdes chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04211537

**HAL Id: dumas-04211537**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04211537>**

Submitted on 19 Sep 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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITE**  
**UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

---

ANNEE 2022-2023

N°  
*(Complété par la scolarité)*

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**  
**Maxime Sorin**

---

*Présentée et soutenue publiquement le (21 juin 2023)*

**L'automédication par les cannabinoïdes chez des patients atteints de  
maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).**

**Présidente :** Pr Catherine ROULLIER, Professeur de pharmacognosie à l'université de Nantes

**Directeurs :** Pr Julien NIZARD, Médecin de la douleur et rhumatologue, Chef du service  
Douleurs, Soins Palliatifs et de Support

Dr Sarah LEJCZAK, Médecin généraliste et médecin de la douleur

**Membres du jury :** Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien d'officine

## 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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## Remerciements

### A mes directeurs de thèse :

Dr Sarah Lejczak, merci beaucoup d'avoir accepté de diriger ma thèse. Ta disponibilité, ta gentillesse, ta réactivité et ton implication m'auront énormément aidé tout au long de mon travail. Sans cet accompagnement très professionnel, je n'aurais pas pu mener à bien mon projet de thèse.

Pr Julien Nizard, je vous remercie pour la direction de ma thèse mais également pour mon intégration dans votre service de la douleur durant mon stage de septembre à novembre 2021. C'est grâce à ce stage que j'ai pu trouver le sujet de ma thèse.

### A ma présidente de Jury :

Pr Catherine Roullier, merci pour votre intérêt vis-à-vis de mon sujet en acceptant de présider mon jury de thèse et merci également pour vos enseignements à la faculté.

### A la pharmacie Quancard :

Merci, à toute l'équipe de la pharmacie de m'avoir très bien intégré parmi vous.

Je remercie particulièrement mon maître de stage, Olivier Quancard, d'avoir pris le temps de me former pour mon futur métier de pharmacien et d'avoir accepté de faire partie du jury.

### A mes amis :

Aux personnes du groupe « eheh les copains » dans lequel j'ai rencontré de vrais amis. Mention spéciale à Emma, Laurine, Yann et Jean qui sont venus me voir l'été dernier à Montréal, cœur sur vous. À toutes les soirées au Vestiaire (qui est devenu notre deuxième maison) et à toutes celles qu'on a passées à zoner à la coloc et à jouer à trackmania avec Arthur et Tim. Merci à vous, ces années à vos côtés resteront inoubliables.

Bien évidemment, je me dois de remercier le dernier quartile sans qui j'aurais quelques neurones en plus ... Malheureusement je ne pourrais pas citer notre devise ici, DÉSOLÉ.

Aux Vendéens, on se connaît depuis tout petits et même si on se voit moins souvent, on garde toujours cette complicité à chaque fois donc merci à vous pour ça !

Aux Nazairiens, merci pour ces belles années lycée que j'ai partagées à vos côtés. Je n'oublie pas tout ce qu'on a vécu ensemble. On n'a pas l'occasion de se voir tous les jours mais à chaque fois c'est un réel plaisir pour moi.

A ma famille :

Papa et maman, j'espère que vous êtes fiers de moi autant que je le suis de vous. Je ne vous remercierais jamais assez d'avoir fait autant de sacrifices et d'avoir donné votre maximum pour que l'on soit les plus épanouis possible. Si j'en arrive là aujourd'hui, c'est en très grande partie grâce à vous alors merci encore pour votre amour et votre soutien indéfectible.

Coco, je suis fier de la personne que tu es devenue. Tu es mon exemple en tant que grande sœur et si j'ai pu réussir ces études c'est aussi beaucoup grâce à toi et ton aide (Merci les fiches de révisions de PACES !). Je suis content que l'on se soit rapprochés ces dernières années et j'espère que ça va continuer comme ça !

Maryse, Jean-Luc, Soso, merci à vous pour votre soutien inconditionnel. Vous avez toujours été là pour moi et je vous en serais éternellement reconnaissant.

# Table des matières

<b>Liste des figures :</b>	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux :</b>	<b>9</b>
<b>Liste des abréviations :</b>	<b>10</b>
<b>Partie 1 Introduction</b>	<b>12</b>
1.1 Les douleurs chroniques	13
1.1.1 Définition douleur	13
1.1.2 Chiffres en France	14
1.2 Les MICI	15
1.2.1 Définition	15
1.2.2 Épidémiologie	16
1.2.3 Mécanisme d'action physiopathologique potentiellement responsable des MICI	20
1.2.4 Étiologie	20
1.2.4.1 La susceptibilité génétique	21
1.2.4.2 Les facteurs environnementaux	22
1.2.4.3 Le microbiote intestinal	24
1.2.4.4 Les anomalies immunologiques	25
1.2.5 Clinique	25
1.2.5.1 Localisations	26
1.2.5.2 Symptomatologie	28
1.2.6 Diagnostic et suivi	30
1.2.6.1 Cliniques	30
1.2.6.2 Endoscopiques	30
1.2.6.3 Imageries (44,47)	31
1.2.6.4 Biologiques (44),(45),(47),(48),(49),(50)	31
1.2.7 Traitements	32
1.2.7.1 Les règles hygiéno-diététiques	33
1.2.7.2 Les traitements pharmacologiques	33
1.2.7.3 La chirurgie	36
1.2.7.4 La modulation du microbiote	36
1.3 L'automédication en France	38
1.4 Le cannabis	40
1.4.1 Généralités sur le cannabis	40
1.4.1.1 Classification	40
1.4.1.2 Description	41
1.4.1.3 Histoire de la plante	43
1.4.2 Le système endocannabinoïde	43
1.4.2.1 Les récepteurs	43
1.4.2.2 Les endocannabinoïdes	46
1.4.3 Principaux composants	49
1.4.3.1 Cannabinoïdes de type THC	52
1.4.3.2 Cannabinoïdes de type CBD	53
1.4.3.3 Autres phytocannabinoïdes	53
1.4.4 Les cannabinoïdes de synthèse	54
1.4.5 L'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes	55
1.4.5.1 Les formes galéniques	55
1.4.5.2 Les voies d'administration	57
1.4.5.3 Usages thérapeutiques possibles	58
1.4.5.4 Effets indésirables	60
1.4.5.5 Interactions	61
1.4.6 Législation	63

1.4.6.1	France .....	63
1.4.6.2	Autres pays .....	65
<b>Partie 2</b>	<b>Article .....</b>	<b>66</b>
2.1	Introduction.....	66
2.2	Matériels et méthodes.....	69
2.3	Résultats.....	71
2.4	Discussion.....	81
<b>Partie 3</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>85</b>
<b>Annexes :</b>	<b>.....</b>	<b>87</b>
<b>Bibliographie :</b>	<b>.....</b>	<b>95</b>



## Liste des figures :

Figure 1: Incidence de la maladie de Crohn pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9).....	16
Figure 2 : Incidence de la RCH pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9).....	17
Figure 3 : Prévalence de la maladie de Crohn pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9)....	17
Figure 4 : Prévalence de la RCH pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9).....	18
Figure 5 : Incidence de la maladie de Crohn entre 1988 et 2008 selon l'âge et le sexe (10) ..	18
Figure 6 : Incidence de la RCH entre 1988 et 2008 selon l'âge et le sexe (10) .....	19
Figure 7 : Les acteurs clés des maladies inflammatoires de l'intestin (14).....	20
Figure 8 : Les déterminants génétiques, environnementaux et microbiens des MICI (17).....	22
Figure 9 : Localisation des atteintes digestives (36) .....	26
Figure 10 : Taxonomie vernaculaire du cannabis (74) .....	41
Figure 11 : Trichomes de Cannabis sativa L. à la 7ème semaine de floraison (76) .....	42
Figure 12 : Image au microscope électronique à balayage et microscopie à fluorescence de trichomes de Cannabis sativa (77).....	42
Figure 13 : Voies de transduction des récepteurs cannabinoïdes (84) .....	44
Figure 14 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain (87) .....	45
Figure 15: Les principales voies de biosynthèse et de dégradation du 2-AG et de l'AEA (89)	47
Figure 16 : Le système rétrograde endocannabinoïde (81) .....	48
Figure 17 : Représentation de l'effet d'entourage (92) .....	50
Figure 18 : Classification topologique des principaux types de squelettes de phytocannabinoïdes (93).....	51
Figure 19 : Les principaux phytocannabinoïdes présents dans Cannabis sativa L. (94) .....	52
Figure 20 : Photographie de fleurs séchées de Cannabis sativa L. ....	55
Figure 21: Photographie d'une plaquette de résine de Cannabis sativa L. ....	56
Figure 22 : Les différentes voies d'administration du Cannabis.....	58
Figure 23 : Liste des principales molécules impactées par les modifications métaboliques du cannabis (116).....	63
Figure 24 : Carte mondiale de la législation sur le cannabis (124) .....	65
Figure 25 : Nombre de participants selon la maladie (n=80) .....	72
Figure 26 : Pourcentage de participants présentant différents symptômes digestifs (n=80) .	73
Figure 27 : Pourcentage de participants présentant différents symptômes généraux (n=80)	73
Figure 28 : Pourcentage de consommateurs selon le mode de consommation (n=29) .....	75
Figure 29 : Pourcentage de participants ressentant une amélioration de leur qualité de vie et de leur stress par la consommation de cannabinoïdes selon le type de maladie (n=29) .....	78
Figure 30 : Pourcentage de consommateurs impactés selon l'effet indésirable (n=29) .....	79

Figure 31 : Avis des participants sur la prescription et l'automédication par cannabinoïdes  
(n=80) ..... 79

## **Liste des tableaux :**

Tableau 1: Différences entre maladie de Crohn et RCH (38) .....	27
Tableau 2 : Manifestations digestives des MICI .....	28
Tableau 3 : Manifestations extra-digestives des MICI .....	29
Tableau 4 : Signes généraux des MICI.....	29
Tableau 5 : L'effet des cannabinoïdes sur les enzymes métabolisantes et les transporteurs d'efflux (116).....	62
Tableau 6 : Données socio-professionnelles des participants .....	71
Tableau 7 : Pourcentage de consommateurs de cannabis et ses dérivés selon le profil des participants (n=29).....	74
Tableau 8 : Moyenne de l'amélioration des symptômes digestifs sur une échelle de 0 à 5 (n=29) .....	76
Tableau 9 : Moyenne de l'amélioration des symptômes généraux sur une échelle de 0 à 5 (n=29) .....	77

## **Liste des abréviations :**

**2-AG** : 2-arachidonoyl glycérol

**2-AG-éther** : 2 arachidonoyl glycérol éther

**4-ASA** : Acide 4-aminosalicylique

**5-ASA** : Acide 5-aminosalicylique

**5-HT1** : 5-hydroxy tryptamine

**AEA** : Anandamide

**AFIPA** : Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable

**AFMPS** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**AMP cyclique** : adénosine 3'5'monophosphate cyclique

**ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**ASCA** : Anticorps anti-*Sacharomyces cerevisiae*

**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**Ca-T** : canaux calciques de type T

**CB1/CB2** : Récepteurs cannabinoïdes de type 1/2

**CBC** : Cannabichromène

**CBDV** : Cannabidivarine

**CBE** : Cannabielsion

**CBG** : Cannabigérol

**CBL** : Cannabicyclol

**CBN** : Cannabinol

**CBND** : Cannabinodiol

**CBT** : Cannabitriol

**CBV** : Cannabivarine

**CDAI** : Crohn's disease activity index

**CIM** : Classification internationale des maladies

**CRP** : Protéine C réactive

**DADMS** : Denrée médicale destinée à des fins médicales spéciales

**DAG** : Diacylglycérol

**ECCO** : European Crohn and Colitis organisation

**EFSA** : Autorité européenne de sécurité des aliments

**FAAH** : Fatty acid amid hydrolase  
**Gamma-GT** : Gamma-glutamyltranspeptidase  
**HLA** : Antigènes des leucocytes humains  
**IASP** : International Association for the Study of Pain  
**IFN-gamma** : Interféron gamma  
**IL-12** : Interleukine-12  
**IL-2** : Interleukine 2  
**IL-23** : Interleukine-23  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**JAK** : inhibiteurs de Janus Kinase  
**KTASK-1** : canaux de fuite sensibles aux protons  
**MAGL** : Monoacylglycerol lipase  
**MAP kinases** : Mitogen-activated protein kinases  
**MC** : Maladie de Crohn  
**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
**NAPE** : N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine  
**NFS** : Numération formule sanguine  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**OTC** : Over the counter  
**PKA** : Protéine kinase A  
**RCH** : Rectocolite hémorragique  
**S1P** : Sphingosine-1-Phosphate  
**SEC** : Système endocannabinoïde  
**TGF-β2** : Transforming growth factor-bêta 2  
**THCV** : Δ9-tétrahydrocannabivarine  
**TMF** : Transplantation de microbiote fécal  
**TNF-β** : Facteur de nécrose tumorale Bêta  
**Treg** : T régulateurs  
**TRPV1** : Récepteur vanilloïde de type 1  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine  
**Δ8-THC** : Δ8-tétrahydrocannabinol  
**Δ9-THC** : Δ9-tétrahydrocannabinol

## Partie 1 Introduction

La maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique sont deux pathologies qui se regroupent sous le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). La prévalence de ces maladies ne cesse de s'accroître au cours de ces dernières décennies.

Les MICI sont à l'origine de symptômes principalement intestinaux pouvant associer des douleurs digestives voire extradiigestives chroniques. Les moyens thérapeutiques actuels visant à réduire l'intensité de ces symptômes sont jugés parfois insuffisants.

Dans un objectif d'améliorer leur qualité de vie et de les soulager, les patients ont parfois recours à l'automédication. Le cannabis apparaît pour les patients comme un élément de choix dans cette automédication, bien qu'il ne soit pas légal dans tous les pays.

Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans l'accompagnement et la détection d'interactions médicamenteuses chez ces patients.

Nous aborderons dans un premier temps les douleurs chroniques avant d'évoquer les MICI. Ensuite, nous développerons la place de l'automédication en France ainsi que les différents mécanismes du système endocannabinoïde.

La seconde partie de la thèse s'articule autour d'une enquête épidémiologique anonyme de terrain sur l'automédication par cannabis de certains patients souffrant de MICI via les réseaux sociaux.

## 1.1 Les douleurs chroniques

### 1.1.1 Définition douleur

La douleur se définit selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. ».

L'IASP complète cette définition par l'ajout de six notes :

- « La douleur est toujours une expérience personnelle, qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. »
- « La douleur et la nociception sont des phénomènes différents, la douleur ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels. »
- « Les individus apprennent le concept de douleur à travers leurs expériences de vie. »
- « Le rapport d'une personne sur une expérience douloureuse doit être respecté. »
- « Bien que la douleur joue généralement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien être psychologique et social. »
- « La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements permettant d'exprimer la douleur, l'incapacité à communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un être humain, ou un animal non humain, éprouve de la douleur. » (1)

Cette définition révisée permet de souligner le caractère multifactoriel et délétère de la douleur. Elle correspond à une expérience propre à chaque individu. La comparaison interindividuelle vis-à-vis de la douleur ne pourra donc pas être faite. En revanche, il est tout à fait acceptable de réaliser des comparaisons intra-individuelles.

Il est possible de différencier, selon la durée, deux types de douleurs :

- La douleur aigue, ayant pour rôle le maintien de l'intégrité de l'organisme face une situation d'agression physique, chimique ou thermique. Son objectif principal est donc de prévenir l'organisme d'un danger potentiel.
- La douleur chronique est « une douleur qui évolue depuis plus de 3 à 6 mois et qui peut devenir un syndrome, une maladie à part entière du fait d'un ensemble de répercussions, plus ou moins marquées, sur l'humeur, les activités (physiques, professionnelles...), le sommeil et le comportement du malade » F.Boureau  
Toute douleur rebelle à un traitement adapté peut évoluer vers un « Syndrome Douloureux Chronique ». (1)

La douleur chronique, définie par l'IASP comme une « douleur qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale et qui a perdu sa fonction d'alarme » permet toutefois de mieux comprendre l'origine du caractère chronique.

L'OMS a récemment reconnu la douleur chronique comme une maladie à part entière, entraînant une révision de la classification internationale des maladies (CIM). Cette classification distingue la douleur chronique **primaire** et **secondaire**. (2)

La douleur chronique primaire est associée à une détresse émotionnelle ou une incapacité fonctionnelle importante et les symptômes ne s'expliquent pas mieux par un autre diagnostic. C'est le cas de la douleur généralisée chronique, du syndrome douloureux régional complexe (anciennement appelé algodystrophie) ou bien de la céphalée primaire chronique.

La douleur chronique secondaire constitue le symptôme d'une maladie sous-jacente. C'est le cas notamment avec les douleurs de cancer ou bien les douleurs post-chirurgicales.

### 1.1.2 Chiffres en France

La douleur chronique touche environ 20% des adultes européens. (3) Cela concerne également près de 12 millions de français. La prévalence augmente avec l'âge et les femmes ainsi que les catégories socio-professionnelles les plus défavorisées se trouvent les plus impactées. C'est le cas également des personnes ayant subi des violences intrafamiliales. (4)

Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent une partie non négligeable des sujets douloureux chroniques. La douleur provoquée par ces maladies est modulée selon des pics inflammatoires, entraînant en réaction, des pics douloureux.



## 1.2 Les MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies rares qui regroupent la maladie de Crohn (entérocolite granulomateuse) ainsi que la rectocolite hémorragique (ou colite ulcérateuse). Ces maladies idiopathiques se caractérisent par une inflammation de la paroi digestive liée à une perturbation du système immunitaire intestinal.(5)

Le mécanisme d'apparition de ces pathologies semble aujourd'hui encore très mal compris. C'est pourquoi, au vu de l'état actuel des connaissances, aucun traitement curatif n'existe à ce jour. On parle ainsi de maladies « chroniques » en raison de leur caractère incurable.

Les MICI sont caractérisées par une alternance entre des périodes de poussées et de rémissions. La fréquence et l'intensité des périodes de crises pouvant varier selon les individus.

Durant les périodes de poussées on retrouve un état inflammatoire global, notamment au niveau des bilans sanguins, associé à un aspect macroscopique inflammatoire pouvant atteindre l'ensemble du système digestif entraînant une altération de l'état général.

La plupart des symptômes de ces deux maladies sont semblables avec principalement des troubles digestifs et parfois quelques symptômes extradiigestifs qui s'associent avec d'autres pathologies auto-immunes concomitantes.

### 1.2.1 Définition

**La maladie de Crohn** est une maladie inflammatoire chronique affectant le tractus gastro-intestinal. Elle peut atteindre tout l'appareil digestif de la bouche à l'anus mais également les articulations, la peau et les yeux. (6)

La **rectocolite hémorragique** est une maladie inflammatoire idiopathique entraînant une fragilité de la muqueuse du côlon et du rectum. Elle débute au niveau du rectum et peut s'étendre de manière proximale au niveau du côlon mais contrairement à la maladie de Crohn, elle n'atteint pas l'intestin grêle ni la partie haute du tractus digestif.

## 1.2.2 Épidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin font parties des pathologies mondialement répandues avec une prévalence en constante augmentation, constituant ainsi un enjeu majeur de santé publique.

En 2019, l'assurance maladie dénombre 273 100 personnes atteintes de MICI en France avec une majeure partie de personnes souffrant de la maladie de Crohn. (7)

En Europe, ce nombre s'élève à environ 2,5 millions dont 1,5 millions de patients ayant une rectocolite hémorragique et 1 million une maladie de Crohn. (8) C'est donc la RCH qui prédomine en Europe contrairement à la France.

En 2017, la revue scientifique « The Lancet » a publié un article se basant sur 147 études, permettant d'établir des cartes choroplèthes pour l'incidence et la prévalence des MICI dans le monde.

- **Incidence**

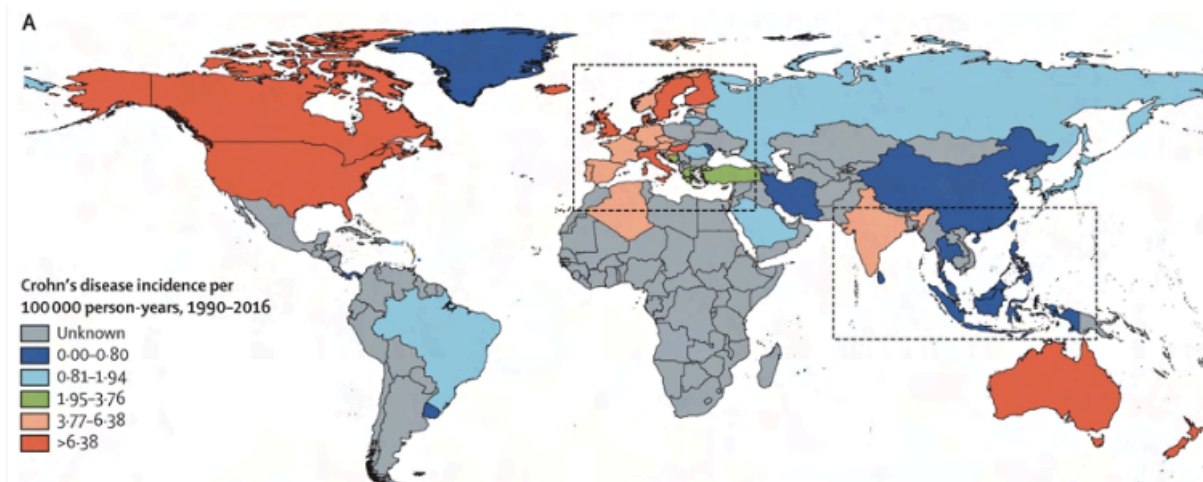


Figure 1: Incidence de la maladie de Crohn pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9)

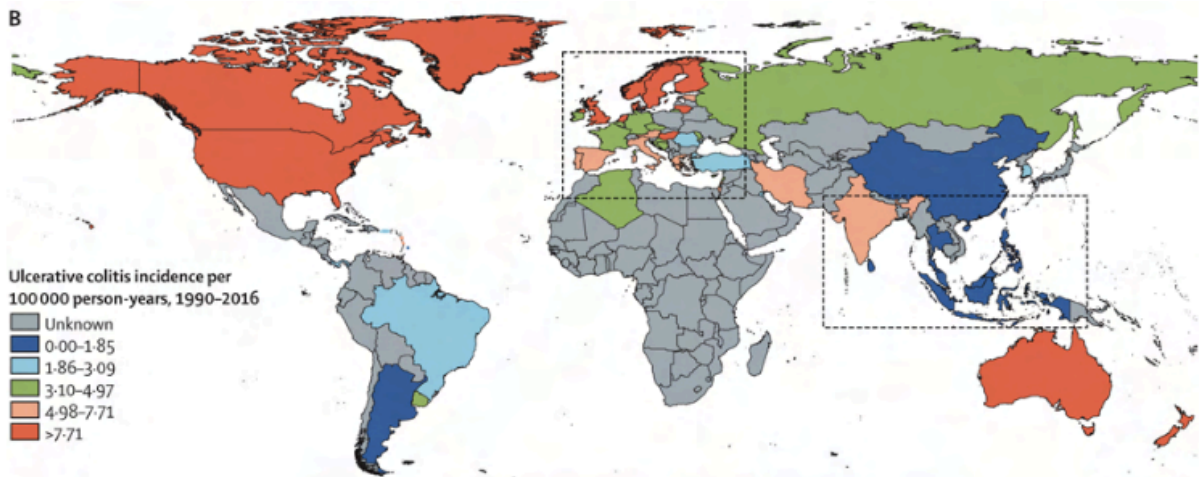


Figure 2 : Incidence de la RCH pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9)

Comme on peut le voir ci-dessus, les taux d'incidences les plus élevés sont retrouvés au niveau des pays occidentaux, correspondant notamment aux pays les plus développés. En revanche depuis 1990, selon l'étude, l'incidence des MICI dans ces pays semble se stabiliser contrairement aux pays nouvellement industrialisés (Asie, Amérique du sud et Afrique) qui sont confrontés à une hausse de l'incidence. Une des hypothèses serait la réduction des parasitoses digestives symbiotiques qui auraient un effet protecteur sur les muqueuses digestives. (9)

- **Prévalence**

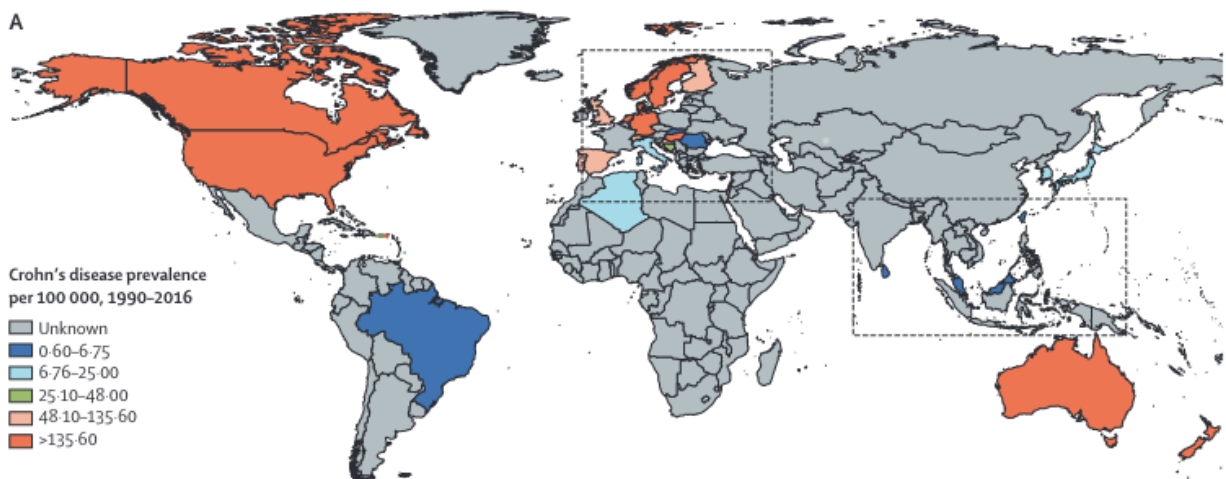


Figure 3 : Prévalence de la maladie de Crohn pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9)

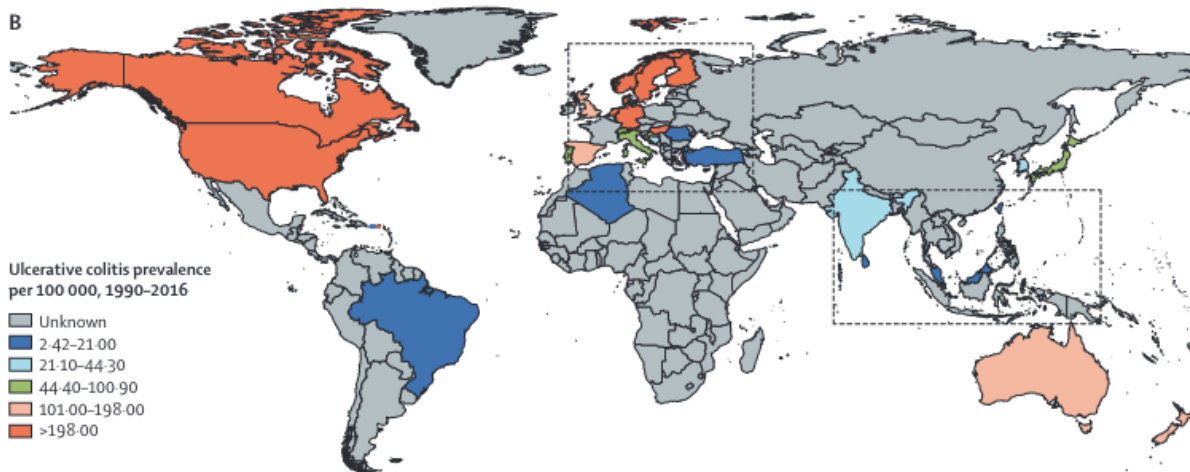


Figure 4 : Prévalence de la RCH pour 100 000 habitants de 1990 à 2016 (9)

Bien que l'incidence se stabilise dans les pays développés, la prévalence semble quant à elle augmenter. Cela peut s'expliquer de deux manières : une augmentation des taux de diagnostic ainsi qu'une diminution de la mortalité.

Concernant les pays nouvellement industrialisés, la prévalence reste encore relativement faible mais elle devrait augmenter en raison de l'augmentation de l'incidence.

Le registre d'EPIMAD permet d'étudier la variation de l'incidence selon deux principaux critères : l'âge et le sexe. (Figures 5 et 6)

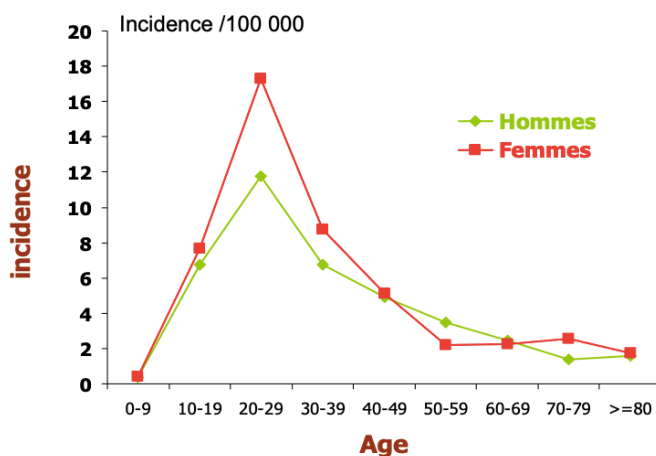


Figure 5 : Incidence de la maladie de Crohn entre 1988 et 2008 selon l'âge et le sexe (10)

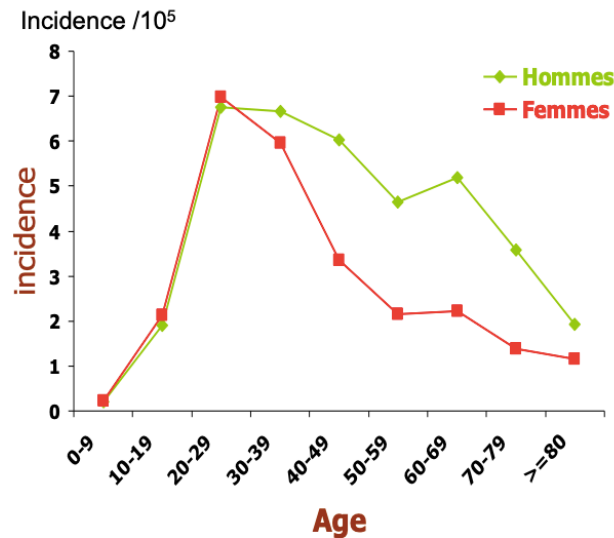


Figure 6 : Incidence de la RCH entre 1988 et 2008 selon l'âge et le sexe (10)

- **Le sexe** : la maladie de Crohn touche davantage les femmes même si l'écart reste relativement faible. La plus forte susceptibilité des femmes aux maladies auto-immunes peut s'expliquer notamment par un taux élevé d'œstrogènes. Concernant la RCH, elle semble toucher majoritairement les hommes après 30 ans.
- **L'âge** : Le diagnostic de la maladie de Crohn peut se faire à n'importe quel âge mais on relève toutefois un fort pic d'incidence chez les sujets jeunes ayant entre 20 et 30 ans. (Figure 6)

L'âge moyen d'apparition de la rectocolite hémorragique se situe aux alentours de 30 à 40 ans, mais l'incidence semble plus largement répartie que pour la maladie de Crohn avec notamment un autre pic d'incidence entre 50 et 60 ans. (10)

Les MICI représentent ainsi une des pathologies mondiales affectant les personnes relativement tôt dans leur vie. Cela implique de nombreux impacts sociaux et économiques pour les personnes touchées. Les malades devront apprendre à vivre avec leur maladie, c'est pourquoi il est intéressant de continuer les recherches sur ces pathologies et leurs traitements afin d'apporter aux patients la meilleure qualité de vie possible.

### 1.2.3 Mécanisme d'action physiopathologique potentiellement responsable des MICI

Aujourd'hui encore, les mécanismes d'action de ces maladies semblent mal connus. Il est toutefois supposé que les MICI sont le résultat d'une réponse inappropriée et continue du système immunitaire face à des microbes commensaux chez un hôte génétiquement sensible. Cela permet ainsi de classer ces maladies en tant que maladies auto-immunes. L'inflammation incontrôlée qui en résulte est à l'origine de nombreuses lésions. (11)

### 1.2.4 Étiologie

Bien que toutes les causes de ces maladies ne semblent pas encore connues, de nombreuses études ont pu établir une corrélation entre l'exposition à différents facteurs de risque et l'apparition des MICI.

Parmi ces facteurs de risque, on retrouve notamment la susceptibilité génétique, le microbiote intestinal, les facteurs environnementaux, la perméabilité de la barrière intestinale ainsi que les anomalies immunologiques. (5) (12) (13) C'est la coexistence de ces différents facteurs qui a une incidence sur l'apparition et la progression de la maladie. (14)

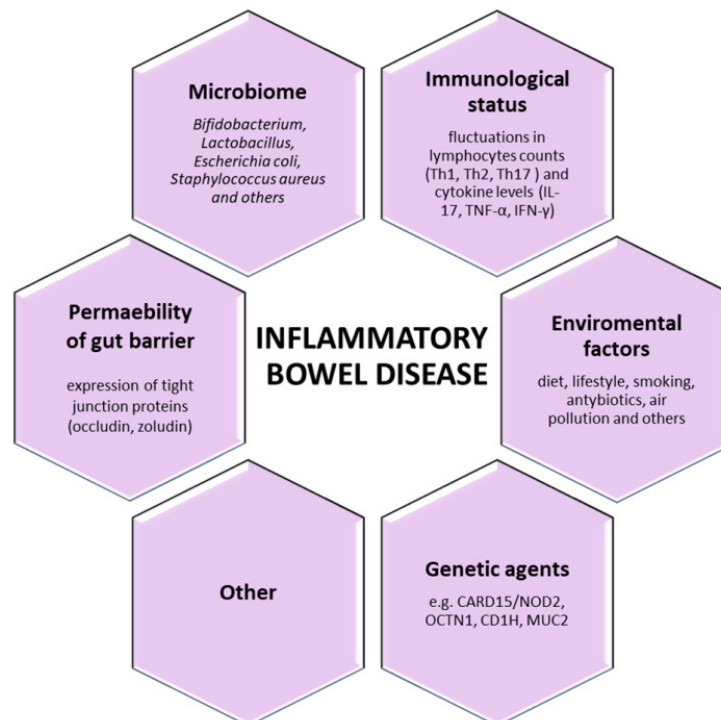


Figure 7 : Les acteurs clés des maladies inflammatoires de l'intestin (14)

#### 1.2.4.1 La susceptibilité génétique

Chez 5 à 20% des patients, il est possible de mettre en évidence une variation génétique à l'origine de la maladie. (15)

Des études d'association à l'échelle du génome ont déterminé la présence de 201 loci associés aux MICI, dont 38 récemment découverts. (13),(16)

Parmi ces loci, 41 sont spécifiques de la maladie de Crohn et 30 spécifiques de la rectocolite hémorragique. Cependant, la plupart des sites (68%) sont associés à la fois à l'apparition de la rectocolite hémorragique mais également de la maladie de Crohn. On observe donc une forte similitude génétique concernant l'apparition de ces deux maladies, suggérant des voies pathophysiologiques similaires. (13)

En outre, 70% des loci associés aux MICI sont également partagés avec d'autres troubles à médiation immunitaire tels que le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde ou bien le psoriasis. (17)

La composante héréditaire est plus importante pour la MC avec un taux de concordance chez des jumeaux monozygotes de 30 à 58 % contre 10 à 15% pour la RCH.

Le risque relatif de développer la maladie est jusqu'à cinq fois plus élevé que la normale chez une personne dont un parent au premier degré est atteint. (13), (18)

Cependant, en dehors de rares familles dont plusieurs membres sont atteints de MICI, le risque qu'un enfant né d'un père ou d'une mère atteint de MICI développe lui-même la maladie un jour n'est que de 1% environ. Ce risque évolue à 33% dans le cas où les deux parents en sont atteints.(19)

Les MICI ne sont donc pas à proprement parler des maladies héréditaires dans la mesure où ce n'est pas un seul gène qui est à l'origine de la maladie mais bien plusieurs gènes de prédisposition qui augmentent le risque de la développer.

### 1.2.4.2 Les facteurs environnementaux

Les nouvelles tendances épidémiologiques dans les pays en développement suggèrent que les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans la promotion de l'inflammation intestinale chez les individus génétiquement sensibles. (13)

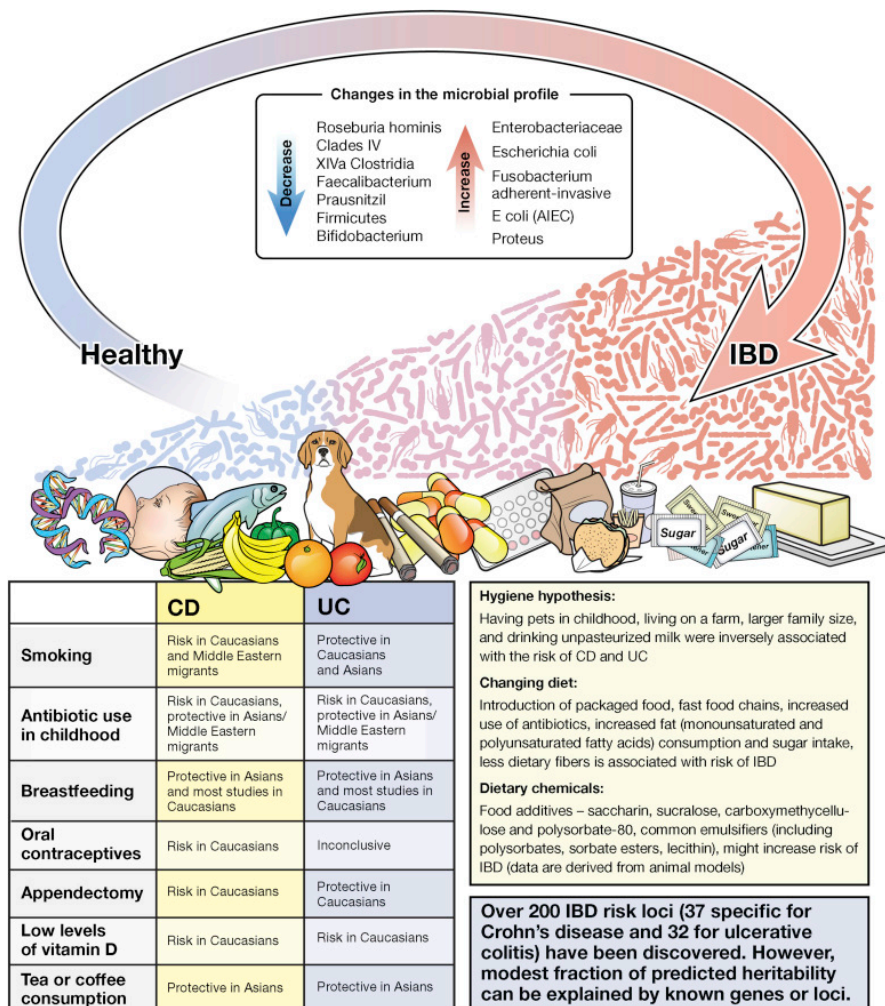


Figure 8 : Les déterminants génétiques, environnementaux et microbiens des MICI (17)

Le plus important d'entre eux semble être **l'alimentation**. En effet, l'incidence des MICI en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord depuis les années 1950 coïncide avec l'introduction et la consommation d'aliments emballés et de fastfoods.

Le changement des modes de consommation alimentaires dans les pays nouvellement développés confirme cette hypothèse. (17) Ainsi, on pense que le régime alimentaire occidental pauvre en fruits et légumes et riche en graisses et en sucres contribue fortement au développement des MICI. (20)



L'étude précise des aliments en cause est relativement complexe cependant, il est possible de déterminer des groupes d'aliments concernés.

La surconsommation de protéines et de graisses animales ainsi que de cholestérol peut entraîner une légère augmentation du risque de MICI. C'est le cas également pour les monosaccharides, les sucreries et les édulcorants. (20), (21)

Les fibres quant à elles semblent avoir un rôle protecteur vis-à-vis des MICI, notamment pour la MC. Cet effet semble d'autant plus marqué que les fibres viennent de sources fruitières. (20)

Concernant les **vitamines et minéraux**, la carence en vitamine D constitue un facteur de risque (Figure 8). Le magnésium et la vitamine C contribuent pour leur part à la protection contre les MICI d'où l'intérêt d'enrichir sa consommation en jus de fruits et agrumes.(20)

**L'alcool** est selon certaines études protecteur vis-à-vis de la RCH même si cet effet s'annule si une consommation de tabac est associée. Il ne semble pas y avoir d'incidence sur la MC. (20), (14).

Le **tabagisme** augmente considérablement le risque de développer et d'aggraver la MC. À contrario, il protège contre le développement de la RCH et en réduit la gravité. (22) Ce phénomène peut s'expliquer de différentes manières. La première étant l'altération des phénotypes des cellules dendritiques conduisant à une altération de la fonction moléculaire et des récepteurs.

La seconde, se base sur l'exposition au monoxyde de carbone (CO) contenu dans la fumée de cigarette. Ce dernier empêche la maturation des cellules dendritiques et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires et la prolifération des cellules T effectrices alors qu'il stimule la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires.

Pour finir, c'est la variabilité et la diminution de la diversité du microbiote intestinal chez les fumeurs qui influenceraient la susceptibilité au développement et à l'évolution des MICI.

Cela expliquerait alors les effets bénéfiques sur la RCH même si les raisons pour lesquelles cela n'est pas le cas pour la MC sont encore inconnues. (22)

**La pollution de l'air** semble jouer un rôle important dans l'apparition précoce des MICI et peut avoir un impact sur le nombre d'admissions à l'hôpital chez les patients atteints. (14), (23).

**Le stress** est un facteur très souvent retrouvé chez les patients atteints de MICI mais son rôle déclenchant n'a pas encore été totalement démontré. L'hypothèse principale repose sur le fait que l'afflux de cellules inflammatoires, lié à un stress préalable, dans la barrière intestinale entraîne des lésions permettant le passage d'antigènes vers les couches sous-muqueuses normalement stériles. Cela a pour conséquence une activation de la cascade immunitaire destructrice. (24)

**L'appendicectomie** est également un facteur environnemental associé dans de nombreuses études aux MICI. Les observations tendent à penser que l'appendicectomie réduit le risque de développer une RCH, notamment chez les patients de moins de 20 ans ayant subi une opération en raison d'une inflammation aiguë. Ce n'est pas le cas en revanche avec la maladie de Crohn dont un risque accru de la développer a été évoqué récemment, particulièrement chez les femmes ayant subi l'appendicectomie il y a plus de 20 ans. (25),(26)

Pour ce qui est des **antibiotiques**, bien qu'ils constituent une classe thérapeutique majeure pour la santé humaine, ils représentent un danger pour les communautés microbiennes intestinales. Le rétablissement de cette flore polymicrobienne à la suite du traitement antibiotique est individualisé et parfois incomplet, prédisposant les utilisateurs à un risque de maladie chronique à long terme. (27), (28).

#### 1.2.4.3 Le microbiote intestinal

De nombreuses études ont démontrées que le microbiote intestinal est différent chez les patients atteints de MICI par rapport à des sujets sains témoins. Ce dernier est constitué de bactéries, virus, champignons et protozoaires et contient ainsi cent fois plus de gènes que le génome de son hôte. C'est le côlon qui contient la plus grande diversité des espèces. (28)

Le microbiote intestinal possède différents rôles majeurs dans le maintien de l'homéostasie : la nutrition, le développement immunitaire, le métabolisme ainsi que la défense contre les agents pathogènes. (28),(29)

Il a été relevé que chez les patients atteints de MICI, en comparaison aux sujets sains, les espèces suivantes sont plus nombreuses : les protéobactéries (notamment les *E. coli* invasifs adhérents), les Pasteurellaceae, les Veillonellaceae, les espèces de *Fusobacterium* et *Ruminococcus gnavus*. Ces dernières étant à l'origine de phénomènes inflammatoires.

À contrario, les groupes IV et XIVa de *Clostridium*, les *Bacteroides*, *Suterella*, *Roseburia*, les espèces de *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii* sont moins nombreuses et sont associées à un caractère anti-inflammatoire.(28), (30)

Cela laisse entrevoir plusieurs approches thérapeutiques comme les probiotiques et prébiotiques afin de reconstituer les bactéries anti-inflammatoires et leurs substrats ou bien les antibiotiques et la phagocytose des bactéries inflammatoires surexprimées ou toxiques. La transplantation de microbiote fécal constitue également une thérapeutique de plus en plus étudiée. (28)

#### 1.2.4.4 Les anomalies immunologiques

Il a été décrit une polarisation des lymphocytes auxiliaires vers Th1 pour la MC ou Th2 pour la RCH. Les lymphocytes Th correspondent à des sous-types de lymphocytes auxiliaires.

Les lymphocytes Th1 sont à l'origine de la production de l'IFN- $\gamma$ , de l'Il-2 et du TNF- $\beta$ , principalement associés à la destruction des bactéries intracellulaires.

Les lymphocytes Th2 quant à eux produisent des interleukines 4,5,6 et 13 liées aux réactions allergiques.

Pour les deux maladies, les lymphocytes Th17 semblent jouer un rôle important avec la production notamment de l'Il-17 reconnue comme pro-inflammatoire.(14), (31)

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) permettent normalement de contrôler les cellules Th et d'éviter la surexpression de leurs produits. Cependant, ils sont en quantité réduite chez les patients souffrants de MICI, expliquant la perte de tolérance vis-à-vis du microbiote et l'initiation de processus inflammatoire. Les Treg peuvent être induits au contact de substances nutritionnelles digérées comme l'acide rétinoïque. (14), (28)

Comme on le remarque, l'étiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne repose pas seulement sur des facteurs isolés, mais c'est le cumul et l'interaction entre ces différents facteurs qui semble être à l'origine de leur apparition.

#### 1.2.5 Clinique

La RCH et la MC sont toutes deux caractérisées par une inflammation du tube digestif à l'origine des troubles digestifs observés. Cependant, la localisation de l'inflammation et des lésions ainsi que certains symptômes permettent de les distinguer plus facilement. (32)

### 1.2.5.1 Localisations :

Comme vu précédemment, la MC se caractérise par des lésions pouvant aller de la bouche jusqu'à l'anus. Cependant, certaines localisations sont plus fréquentes : (33)

- **Iléon terminal** : 50% des cas
- **Côlon et rectum** : 30% des cas
- **Ano-périnéale** : 30% des cas

Concernant la RCH, les lésions se répartissent uniquement entre le côlon et le rectum. (34)  
Selon cette répartition, il existe différentes formes de rectocolites hémorragiques : (35)

- **Rectite ulcéreuse** si atteinte uniquement du rectum.
- **Proctosigmoïdite** si atteinte du rectum et du côlon sigmoïde.
- **Colite gauche** si atteinte du rectum, colon sigmoïde et du côlon descendant.
- **Pancolite** si atteinte du rectum et de l'ensemble du côlon.

Dans 60% des cas, les lésions ne se répartissent qu'entre le rectum et le côlon sigmoïde.

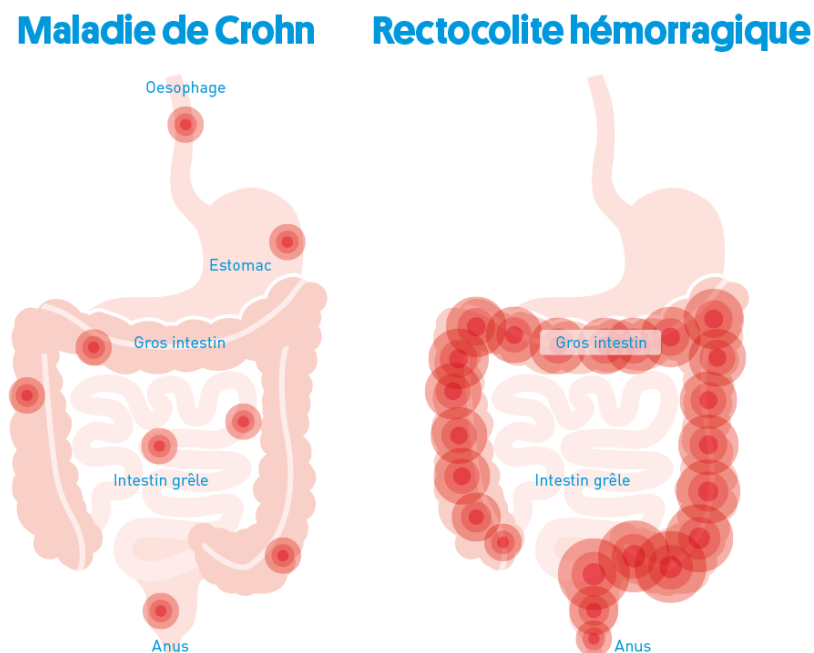


Figure 9 : Localisation des atteintes digestives (36)

De plus, la totalité des couches de l'intestin peuvent être touchées pour la MC alors que c'est seulement le cas de la partie superficielle pour la RCH. (32)

D'un point de vue histologique, les deux entités de MICI se caractérisent par une anomalie de la muqueuse ainsi que de la paroi. Certains éléments discriminants permettent ainsi de les distinguer.

Tableau 1: Différences entre maladie de Crohn et RCH (38)

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Topographie	<b>Atteinte possible de l'ensemble du tube digestif</b> Lésions anopérinéales quasi spécifiques	<b>Rectum ± côlon</b> : l'inflammation peut remonter plus ou moins haut, réalisant, au maximum, une pancolite. Possible atteinte bifocale (rectum + caecum)
Macroscopie muqueuse	– <b>Lésions discontinues</b> avec intervalles de muqueuse saine – <b>Ulcérations aphtoides</b> , ulcération en rail	– <b>Lésions continues</b> , sans intervalle de muqueuse saine – Muqueuse friable, pseudo-polypes
Microscopie muqueuse	– <b>Atteinte discontinue variable</b> d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif – Présence de <b>granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose ++++</b>	– <b>Atteinte continue, homogène</b> sur tous les fragments biopsiques d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif – Absence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire ++++ – <b>Abcès cryptiques</b> , diminution de la mucosécrétion
Macroscopie paroi	– Sténoses – Fistules – Épaississement de la paroi	– Paroi non épaissie – Absence de sténoses ou fistules
Microscopie paroi	Inflammation <b>transmurale</b> avec : – granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires – ulcérations fissuraires – <b>hyperplasie lymphoïde</b>	Inflammation <b>superficielle</b> avec <b>ulcérations superficielles</b>

#### Au niveau de la muqueuse :

On relève une atteinte discontinue avec des intervalles de muqueuse saine entre les lésions pour la **MC**. Il y a également dans 30% des cas la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose.

La muqueuse observée chez un patient atteint de **RCH** est marquée par une continuité et une homogénéité des lésions. La présence de micro-abcès cryptiques est en faveur d'une poussée de RCH. Cependant, ce n'est pas un critère spécifique à cette dernière car ils sont également présents avec la MC mais en quantité moindre. (37)

#### Au niveau de la paroi :

La paroi intestinale au cours de la **MC** est épaissie. Les ulcérations peuvent être relativement profondes et provoquer l'apparition de fistules faisant communiquer de manière anormale deux organes entre eux. Le tissu cicatriciel induit par l'inflammation de la paroi est responsable de la présence de sténoses qui se définissent par un rétrécissement d'une partie

de l'intestin et pouvant engendrer des complications telle que l'occlusion intestinale. (37),(38), (39)

### 1.2.5.2 Symptomatologie

Au niveau de la symptomatologie, les MICI sont à l'origine de trois types de symptômes : digestifs, extradigestifs et généraux. (33),(40),(41),(42)

Les MICI sont caractérisées par des périodes de poussées durant lesquelles on observe les différents types de symptômes, entrecoupées de périodes de rémissions.

Tableau 2 : Manifestations digestives des MICI

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<b>Manifestations digestives</b>	Diarrhées, Stéatorrhées, Rectorragie, Constipation	
	Nausées, Vomissements	
	Douleurs abdominales (similaires à celles de l'appendicite en cas d'iléocolite)	Syndrome rectal associant <u>épreinte</u> (sensation douloureuse de corps étranger intra-rectal), <u>ténesme</u> (tension douloureuse calmée par la défécation) et <u>faux besoins</u> .
	Halitose (Mauvaise haleine)	
	Éructation incontrôlée	
	Brûlures d'estomac et reflux acides	
	Dysphagie (Difficulté à avaler)	
	Dyspepsie (difficulté à digérer), Gaz, Ballonnements	
	Douleurs ano-périnéales	

Les manifestations digestives sont de loin celles qui sont les plus fréquentes. Les troubles digestifs causés par la MC sont plus nombreux en raison des différentes localisations des lésions. Les douleurs abdominales sont très fortes et peuvent mimer celles ressenties avec une appendicite aiguë.

Les diarrhées glairo-sanglantes sont répandues dans les deux maladies, bien qu'elles soient présentes majoritairement dans la RCH. L'association de ce type de diarrhée plus de 6 fois par jour avec des critères clinico-biologiques comme la fièvre, l'anémie, la tachycardie et un syndrome inflammatoire doit faire penser à une colite aigue grave. Cette dernière est à

l'origine de complications potentiellement mortelles telles que la perforation, l'hémorragie digestive ou bien la colectasie. (5),(33)

Tableau 3 : Manifestations extra-digestives des MICI

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<b>Manifestations extra-digestives</b>	<u>Rhumatologique</u> : Spondylarthrite ankylosante, arthrites périphériques	
	<u>Hépatique</u> : Stéatose, Cholangite sclérosante (RCH surtout)	
	<u>Dermatologique</u> : Aphtes, Érythèmes noueux, Pyoderma gangrenosum	
	<u>Hématologique</u> : Anémie par carence en fer ou en vitamine B12	
	<u>Ophthalmologique</u> : Uvéite, Épisclérite, Iritis	

La pathogénie dépend de l'extension des réponses immunitaires de l'intestin. La fréquence de ces manifestations extra-digestives se situe aux alentours de 40% des patients atteints de MICI. La plupart des études ont révélées que les femmes étaient celles qui étaient le plus victimes de ce type de ces manifestations extra-digestives. C'est le cas également pour les patients avec une MICI à début précoce.

Concernant la maladie intestinale chronique provoquant le plus de symptômes extra-digestifs, les études sont très controversées, c'est pourquoi pour l'instant aucune des deux n'est plus mise en avant que l'autre.(43)

Tableau 4 : Signes généraux des MICI

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<b>Signes généraux</b>	Perte ou prise de poids	
	Pâleur, dyspnée (anémie)	
	Fièvre	
	Difficultés mnésiques (Pertes de mémoire, troubles de la concentration)	
	Asthénie (Fatigue chronique)	
	Troubles du sommeil	
	Douleurs musculaires	
	Anxiété, Dépression	

Les signes généraux sont retrouvés chez toutes les MICI avec une plus ou moins forte prévalence. Les plus retrouvés sont l'amaigrissement ainsi que la fatigue. (44)

La symptomatologie des MICI est donc très large et variable et peut être à l'origine de complications très graves. Ces différentes manifestations, qu'elles soient digestives ou non ont un fort impact sur la qualité de vie du patient.

### 1.2.6 Diagnostic et suivi

Le diagnostic repose sur un panel d'arguments cliniques, anatomopathologiques, endoscopiques, radiologiques et biologiques.

#### 1.2.6.1 Cliniques

Le premier critère diagnostic est évidemment clinique. Afin de caractériser au mieux les symptômes, le diagnostic s'effectue en période de poussée. (45)

Les signes digestifs sont les plus majoritairement représentés et permettent ainsi d'orienter le diagnostic potentiel vers une MICI.

Ce seront majoritairement les douleurs abdominales, les diarrhées ainsi que l'amaigrissement qui iront en faveur d'une MC alors que la rectorragie orientera davantage vers une RCH. (33)

Si les symptômes semblent typiques d'une MICI, il faut toutefois éliminer les diagnostics différentiels à l'aide d'examens complémentaires.

Les principaux diagnostics différentiels sont : (46)

- Les colites infectieuses
- La colite pseudomembraneuse liée à une infection à *Clostridium difficile*
- L'iléite aiguë à *Yersinia enterocolitica*
- Les infections sexuellement transmissibles
- La tuberculose intestinale

#### 1.2.6.2 Endoscopiques

L'examen de référence est l'iléocoloscopie totale avec réalisation d'au moins deux biopsies en zone pathologique et en zone saine. Cela permet d'avoir un aperçu de l'étendue des lésions et de les caractériser d'un point de vue macro et microscopique.



Les atteintes rectales continues avec une limite nette iront en faveur d'une RCH alors que les lésions discontinues avec présence de sténoses ou fistules seront typiques de la MC. (33,47)

Une endoscopie oeso-gastro-duodénale est recommandée chez les patients souffrant de symptômes digestifs hauts.

Il est possible de réaliser un bilan par vidéocapsule endoscopique lors d'une suspicion de MC avec une iléocoloscopie normale. (47) Ce dernier est cependant contre-indiqué en cas de sténose.

#### 1.2.6.3 Imageries (44,47)

La radiologie est utile dans la visualisation des lésions en amont et dans le diagnostic des complications abdominales : perforation, abcès, occlusion intestinale. La prescription des examens se fait selon le type de la maladie et la localisation.

L'échographie abdominale est intéressante dans le suivi des patients ayant une atteinte iléale du fait de son accessibilité et de son caractère non irradiant.

L'imagerie par scanner abdominopelvien et l'entéro-IRM permettent une bonne visualisation des trajets fistuleux, des ulcérations et des sténoses. Le scanner étant irradiant, l'entéro-IRM sera privilégié dans le bilan initial de la MC.

L'IRM pelvien sera utilisé en cas de suspicion d'atteinte ano-périnéale.

#### 1.2.6.4 Biologiques (44),(45),(47),(48),(49),(50)

Un bilan biologique complet permet non pas d'établir un diagnostic mais d'éliminer les causes infectieuses ou parasitaires. Il met en évidence un phénomène inflammatoire et est utile pour l'évaluation du retentissement de la maladie et l'adaptation du traitement.

La première étape systématique est la recherche de toxines de *Clostridium difficile* dans les selles via une coproculture afin d'éliminer une colite pseudomembraneuse.

Une numération formule sanguine (NFS) va permettre la détection d'une anémie (baisse de l'hémoglobine) ou bien d'une hyperleucocytose (augmentation des globules blancs). L'anémie peut être d'origine diverse : par carence en fer (ferriprive), en vitamine B12 ou B9. Ainsi, les

dosages du fer et des vitamines B9 et B12 devront être intégrés au bilan biologique pour traiter adéquatement une anémie potentielle.

La CRP (C-Réactive Protéine) est une protéine libérée par le foie en cas d'inflammation aigüe ou chronique. Un taux élevé est corrélé à la sévérité de la maladie de Crohn. Cela n'est pas le cas pour la RCH.

Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines) est réalisé pour rechercher une éventuelle cholangite sclérosante primitive, constituant une des manifestations extra-digestives possibles.

Un dosage de l'albumine ainsi que des vitamines ADEK est nécessaire pour évaluer l'état nutritionnel du patient.

Le dosage immunologique des anticorps ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) et ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) permet d'orienter vers le type de maladie intestinale. Un taux élevé d'ANCA est associé à la RCH avec une sensibilité de 31% et une spécificité de 86%. Les anticorps ASCA seront associés quant à eux à la MC avec une sensibilité de 27% et une spécificité de 95%. (48), (50)

La calprotectine fécale semble être un marqueur pertinent de l'inflammation intestinale, car elle n'est pas affectée par l'inflammation se produisant à l'extérieur de l'intestin. Elle n'est pas spécifique des MICI mais permet d'éliminer un simple trouble fonctionnel intestinal. Sa valeur peut avoir un caractère prédictif des poussées inflammatoires.

Un bilan biologique régulier est recommandé afin d'assurer une bonne tolérance et une bonne efficacité du traitement en cours.

### 1.2.7 Traitements

Les MICI sont des maladies dites incurables, c'est pourquoi on parle de maladies chroniques. Cependant, les diverses thérapeutiques actuelles permettent dans la grande majorité des cas un contrôle durable de la maladie, apportant par ailleurs une qualité de vie plus acceptable pour le patient.

Les différentes thérapeutiques sont les règles hygiéno-diététiques, les thérapeutiques pharmacologiques et enfin la chirurgie.

Le choix de la thérapeutique par le médecin se fait selon le type de MICI, l'étendue et la gravité des lésions, mais également le profil du patient. (51) Un consensus du « European Crohn and Colitis Organisation » (ECCO) a défini les premières recommandations dans la prise en charge des MICI. (52),(53)

#### 1.2.7.1 Les règles hygiéno-diététiques

Elles incluent différentes règles de vie à mettre en place par le patient lui-même afin de l'aider à réduire la gravité des poussées ainsi que la fréquence des récidives.

La première d'entre elles est l'arrêt du tabac, notamment pour les patients atteints de la MC. L'éviction des anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être réalisée par la même occasion. La renutrition et la supplémentation en nutriments, vitamines et oligoéléments est un défi important permettant de pallier les risques de déficiences et carences, observés suite à une mauvaise absorption intestinale. (33) C'est dans cette optique de renutrition que le Modulen<sup>®</sup>, une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) peut être utilisée pour la maladie de Crohn. Ce dernier apporte des protéines entières, des lipides, des glucides, des vitamines, minéraux et oligoéléments adaptés et ne contient pas de lactose, gluten et fibres. La formule est également riche en TGF- $\beta$ 2 ayant un effet anti-inflammatoire. Ce produit est utilisé chez l'enfant de plus de 5 ans et permettrait l'induction d'une période de rémission dans 70% des cas. (54),(55)

#### 1.2.7.2 Les traitements pharmacologiques

Ils occupent une place considérable dans la prise en charge des MICI.

Les **salicylés** sont les molécules les plus anciennement utilisées pour le traitement des MICI, avec comme chef de file la sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>). En raison de sa balance bénéfique/risque défavorable (troubles digestifs et réactions allergiques), de nouvelles molécules ont été développées, permettant une amélioration de la tolérance médicamenteuse. Ce sont les aminosalicylés (4-ASA et 5-ASA). Parmi ces molécules, on retrouve la mésalazine (Fivasa<sup>®</sup>, Pentasa<sup>®</sup>) ou l'olsalazine (Dipentum<sup>®</sup>). Leur utilisation est retrouvée majoritairement pour la RCH. (51), (56)

Les **corticoïdes** exercent également une action anti-inflammatoire. On les utilise uniquement pour le traitement des poussées. Ils peuvent être utilisés par voie orale ou rectale, permettant

une bonne adaptation selon le type de lésion. Les principales molécules prescrites sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et le budésonide (Entocort®, Mikicort®) pour la voie orale et la bétaméthasone (Betnesol®) en solution pour la voie rectale. Leur utilisation est toutefois souvent remise en question en raison des effets indésirables observés comme la prise de poids, les vergetures, les œdèmes, l'augmentation de la pilosité, l'acné, l'insomnie par surexcitation, l'atrophie des muscles, une hypertension artérielle, une intolérance aux sucres ainsi que des troubles endocriniens et osseux résultant d'un dérèglement des surrénales. La corticodépendance fait également partie des effets non souhaités et est observée chez 30% des patients atteints de MC. Cela s'explique par une rechute dans les trois mois suivants l'arrêt des corticoïdes. La plupart de ces effets indésirables ne sont cependant retrouvés que pour des traitements à forte dose et au long cours. (51), (57)

Autre classe de médicament majeure, utilisée dans le traitement de fond, les **immunosuppresseurs** (modulant le système immunitaire) et les **antimitotiques** (empêchant la multiplication cellulaire) sont de plus en plus utilisés contre les MICI. Différentes molécules sont à disposition telles que le méthotrexate (Metoject®), l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®), la ciclosporine (Néoral®) ou bien le tacrolimus (Advagraf®). La prise de ces traitements requiert de nombreuses surveillances, notamment sanguine et rend le patient plus sensible aux diverses infections. Les vaccins vivants atténués (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, fièvre jaune) sont formellement contre-indiqués sous ce type de traitement. Leur pleine efficacité n'est parfois retrouvée qu'au bout de plusieurs semaines/mois.(58)

Une nouvelle famille de médicaments a été commercialisée récemment pour les personnes atteintes de RCH. Ce sont les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) et qui comprennent par exemple le tofacitinib (Xeljanz®) et l'udapacitinib (Rinvoq®). Ils ont pour principaux avantages, leur rapidité d'efficacité ainsi que leur utilisation par voie orale. (59)

Les modulateurs des récepteurs S1P ont également été commercialisés il y a peu de temps. Ils agissent par une liaison aux récepteurs de sphingosine 1-phosphate, entraînant une régulation de leur activité. Cette régulation a pour conséquence la séquestration des lymphocytes dans les organes lymphoïdes périphériques. (60)

Les **biothérapies** sont des médicaments hautement sélectifs produits à partir de cellules ou de micro-organismes. Aussi bien utilisées en traitement de poussées que de fond, elles ont révolutionné la prise en charge des MICI. Elles sont généralement administrées par injection ou perfusion intraveineuse en raison des protéines qu'elles contiennent. Leurs effets

indésirables sont moins nombreux que pour les immunosuppresseurs du fait du ciblage sur certaines cellules. Trois classes de biothérapies sont utilisées dans la prise en charge des MICI : les anti-TNF, les anti-intégrines ainsi que les anti-interleukines. (61), (62),(63)

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux dont la cible est une protéine impliquée dans le processus inflammatoire : le TNF- $\alpha$ . Ce dernier est produit par les cellules inflammatoires dans l'objectif de lutter contre certaines infections. Trois anti-TNF sont actuellement utilisés dans le traitement des MICI : L'infliximab (Remicade<sup>®</sup>), l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>) ainsi que le golimumab (Simponi<sup>®</sup>). Ils peuvent persister jusqu'à 2 ou 3 mois dans l'organisme après l'injection avant d'être détruits. Les anti-TNF sont souvent utilisés en seconde intention à la suite des échecs des immunosuppresseurs et/ou de la corticothérapie. Ils peuvent cependant être utilisés en première ligne en cas de forme grave ou compliquée.

Le vedolizumab (Entyvio<sup>®</sup>) appartient à la famille des anti-intégrines. Il agit en bloquant l'intégrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$ , permettant l'acheminement des lymphocytes vers le tissu inflammatoire du tube digestif. Sa persistance dans l'organisme est de 3 à 4 mois et son AMM a été obtenue pour des cas de poussées modérées à sévères de patients adultes atteints d'une MC ou d'une RCH après échec des autres thérapeutiques conventionnelles et des anti-TNF- $\alpha$ .

L'ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) appartient quant à lui aux anti-interleukines. Cet anticorps monoclonal est dit « bivalent » car il va cibler deux cytokines du système immunitaire : l'interleukine-12 (Il-12) et l'interleukine-23 (Il-23). Ces dernières sont des substances chimiques messagères à l'origine du recrutement de globules blancs dans l'intestin. L'ustekinumab est indiqué depuis 2016 dans le traitement de la MC en cas d'échec aux autres biothérapies citées précédemment. Son efficacité semble être démontrée également pour la RCH mais il ne possède pas encore d'AMM pour cette indication.

Les **antibiotiques** peuvent être utilisés pour traiter et prévenir les infections intestinales causées par des bactéries. Deux d'entre eux occupent une place majeure : le métronidazole (Flagyl<sup>®</sup>) et la ciprofloxacine (Ciflox<sup>®</sup>). Toutefois, leur utilisation est restreinte en raison du bénéfice modeste apporté ainsi que des nombreux effets indésirables rapportés comme les troubles digestifs (diarrhées/constipation), un effet antabuse ou bien une inflammation des tendons. (64)

### 1.2.7.3 La chirurgie

Elle s'avère nécessaire lorsque la maladie est continue et active et que le traitement médicamenteux est inefficace. L'objectif de la chirurgie est de retirer l'organe ou une partie de l'organe atteint.

La coloproctectomie totale (ablation du côlon et du rectum) avec anastomose iléo-anale peut être considérée comme curative chez les patients atteints de RCH. Cela expose cependant le patient à des potentielles complications post-opératoires : fistule anastomotique ou inflammation du réservoir (pochite).

Le traitement chirurgical de la maladie de Crohn est plus complexe car les lésions sont plus étendues. Ainsi, on ne parlera pas de traitement curatif mais symptomatique. Plusieurs interventions peuvent être envisagées selon la localisation des lésions. En cas d'atteinte de l'intestin grêle, une résection iléo-caecale ou une stricturoplastie (traitement des sténoses) sera réalisée. En cas de MC colorectale, l'intervention la plus souvent réalisée sera une colectomie subtotala avec anastomose iléo-rectale. Considérant le risque de récurrence toujours présent, la chirurgie de la MC doit être limitée au maximum. (33),(65)

### 1.2.7.4 La modulation du microbiote

Comme vu précédemment, la dérégulation du microbiote intestinal joue une place importante dans l'apparition des MICI. La prise en charge de cette dérégulation laisse entrevoir de nombreuses possibilités thérapeutiques. La modulation du microbiote fécal a un intérêt dans le cadre des MICI car les micro-organismes vivants apportés vont prendre le relai des bactéries déficientes.

La première source de modulation du microbiote est l'apport de **probiotiques et prébiotiques**. Les probiotiques sont selon l'OMS « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets bénéfiques sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». Les prébiotiques sont « des substrats utilisés sélectivement par les micro-organismes de l'hôte, exerçant un effet bénéfique sur la santé ». L'effet anti-inflammatoire dépend fortement des souches et de la dose choisie. Un traitement personnalisé est nécessaire et doit prendre en compte la gravité, la composition du microbiote ainsi que les aspects environnementaux et génétiques. Le fait de prendre des probiotiques permet notamment d'allonger la durée de rémission en évitant les récurrences. (14), (66)

La **transplantation de microbiote fécal (TMF)** est une autre piste pour corriger la dysbiose observée dans les MICI. Elle consiste à introduire une préparation de matières fécales issues

d'une personne saine dans le tube digestif d'un patient afin de reconstituer sa flore intestinale et de l'aider à lutter contre les bactéries pathogènes. Actuellement, la transplantation de microbiote fécal n'est indiquée que pour les infections récidivantes à *Clostridium difficile* mais certaines études ont montré qu'elle peut induire une rémission chez des patients atteints de MICI. Cependant, les données sur l'efficacité et la sécurité à long terme de la TMF dans les MICI sont insuffisantes à l'heure actuelle. (67),(68)

Le panel d'options thérapeutiques contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est relativement vaste. Toutefois, certains patients choisissent l'automédication puisqu'aucun des traitements symptomatiques cités précédemment ne les soulage.

### 1.3 L'automédication en France

L'automédication, également connue sous le nom d'auto-traitement, est une pratique de plus en plus courante en France, où les individus utilisent des médicaments sans prescription médicale pour traiter leurs symptômes de santé.

L'automédication apparaît comme une option de plus en plus populaire pour les patients, car elle leur permet d'avoir un certain degré d'autonomie dans leur prise en charge de la santé, tout en économisant du temps et de l'argent en évitant de consulter un professionnel de santé.

Cependant, elle comporte aussi de nombreux risques : prise de médication inadaptée, surdosage, interactions médicamenteuses ou encore le retardement d'une prise en charge appropriée d'une pathologie sous-jacente. Dans l'objectif de réduire ces risques, le gouvernement français a adopté une réglementation stricte pour encadrer la vente de médicaments OTC (Over the counter), c'est à dire les médicaments en vente libre. Cette réglementation impose notamment au pharmacien une obligation de conseil et réglemente la publicité de ces produits.

Ainsi, l'automédication en France est un sujet relativement complexe et controversé nécessitant une sensibilisation et une responsabilisation de la part des consommateurs, tout en garantissant l'accès à des médicaments sûrs et efficaces.

Selon un sondage réalisé par Harris interactive pour l'AFIPA (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable), environ huit français sur dix déclarent avoir acheté des produits d'automédication en 2018. (69)

Les thérapeutiques les plus utilisées en automédication sont les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les médicaments contre la toux, les rhinopharyngites ou angines, les médicaments contre les troubles digestifs, les vitamines et les compléments alimentaires.

Les patients atteints de MICI pratiquent eux aussi fréquemment l'automédication pour pallier l'urgence lors de manifestations digestives. Les anti-diarrhéiques tel que le loperamide (Imodium®) ou bien les antispasmodiques musculotropes tel que le phloroglucinol (Spasfon®) constituent les médicaments les plus utilisés. (71)



Il est important de rappeler que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, non salicylés, pour le traitement des affections inflammatoires chez ce type de patient est fortement déconseillée en raison d'un risque de rechute chez près de 20% des sujets. (71)

Dans un objectif de soulagement des symptômes et d'une amélioration de leur qualité de vie, de nombreux malades ont recours chaque année à l'utilisation de dérivés du cannabis sous différentes formes galéniques.

## 1.4 Le cannabis

### 1.4.1 Généralités sur le cannabis

#### 1.4.1.1 Classification

Le genre *Cannabis* est une plante appartenant à la famille des Cannabaceae tout comme le houblon (*Humulus L.*) et à l'ordre des Rosales. Le terme de *Cannabis sativa* (chanvre cultivé) a probablement été utilisé pour la première fois par L. Fuchs dans son herbier en 1542 sans distinction d'espèces. (72) Certains s'accordent cependant à dire que son nom provient du botaniste Carl Von Linné dans son ouvrage « *Species plantarum* » de 1753. Il s'agit d'une plante haute ayant une hauteur de 3 à 5 m avec des feuilles assez longues et étroites.

Les premières distinctions botaniques ne se feront qu'en 1785 par Jean-Baptiste Lamarck qui décrit une seconde espèce au sein du genre *Cannabis* : le *Cannabis indica*, une plante originaire d'Inde et qui possède des propriétés psychotropes. Les plantes sont plus courtes et trapues que les souches de *Cannabis sativa*. Les feuilles sont plus larges et plus courtes.

En 1924, le botaniste russe Janischewsky publie au sujet d'une nouvelle espèce de Cannabis : le *Cannabis ruderalis*, présent à l'état sauvage en Russie et en Asie centrale. (73) Les plantes sont plus petites que celles citées précédemment et ne dépassent généralement pas 1m de hauteur. Les feuilles sont plutôt larges et courtes également.

Actuellement, les botanistes peinent à s'accorder sur la classification de la plante mais les études tendent à regrouper ces trois espèces comme différentes variétés d'une seule et même espèce : *Cannabis sativa L.* (74)

Ainsi on obtient la classification suivante selon « Catalogue of life » : (75)

- *Cannabis sativa subsp. indica* (Chanvre indien)
- *Cannabis sativa subsp. sativa* (Chanvre cultivé)
- *Cannabis sativa subsp. ruderalis* (Chanvre sauvage)

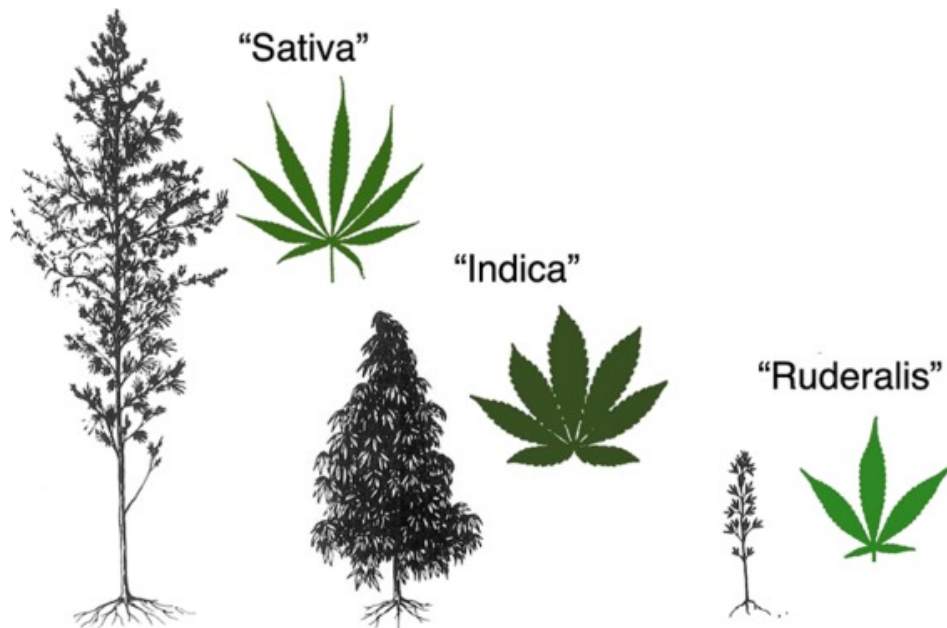


Figure 10 : Taxonomie vernaculaire du cannabis (74)

#### 1.4.1.2 Description

Le cannabis est une plante annuelle dioïque (composée de plants mâles et femelles) pouvant atteindre jusqu'à plus de six mètres de hauteur. Les plants femelles produisent des fleurs qui seront séchées dans un objectif de consommation récréative ou médicinale. Les plants mâles produisent du pollen pour féconder les fleurs femelles et produire des graines.

Les feuilles sont vertes, palmées et disposées de manière opposées sur la tige. Elles sont composées en général de 5 à 7 folioles dentées et pointues.

Les folioles sont recouvertes de petits poils sécréteurs appelés trichomes (Figures 11 et 12). Ils sont à l'origine de la sécrétion de composés actifs, notamment les cannabinoïdes et les terpènes. On les retrouve en très grand nombre sur les fleurs femelles.

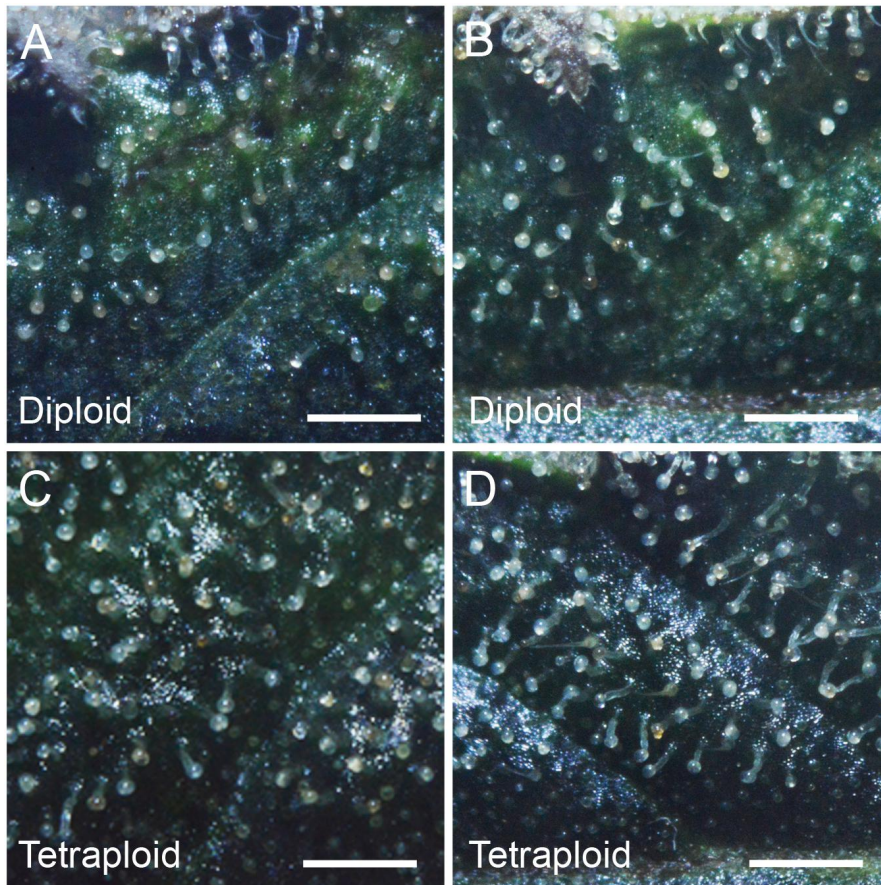


Figure 11 : Trichomes de *Cannabis sativa* L. à la 7ème semaine de floraison (76)

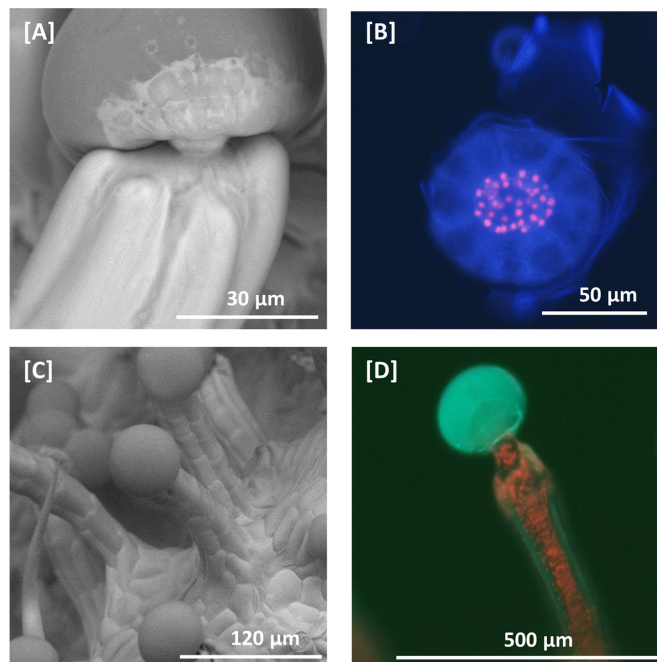


Figure 12 : Image au microscope électronique à balayage et microscopie à fluorescence de trichomes de *Cannabis sativa* (77)

### 1.4.1.3 Histoire de la plante

Le cannabis ou chanvre est une plante contenant plus de 100 composés actifs appelés cannabinoïdes. C'est en Asie que l'on retrouve les premières preuves archéologiques de son utilisation, datant de plus de 5000 ans avant JC. Elle apparaît ainsi comme l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'Homme pour ses diverses propriétés.

En Chine, le cannabis était utilisé pour ses fibres dans la fabrication de textiles, de cordages et de papiers mais également pour ses propriétés médicinales et psychoactives. En Inde, l'exploitation du cannabis se faisait dans le cadre de pratiques religieuses et médicinales. Il y est toujours utilisé à des fins spirituelles. Au fil des siècles, il est introduit dans les autres régions du monde, notamment en Europe, en Afrique et en Amérique. (78)

Il devient cependant un sujet de controverse au cours du 20<sup>ème</sup> siècle en raison de son utilisation récréative. En 1961, il est classé en tant que produit stupéfiant au niveau international par la convention sur les drogues narcotiques des Nations-Unies. (79)

## 1.4.2 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC) est un réseau très vaste et complexe. Il est composé à la fois de cannabinoïdes endogènes, de récepteurs cannabinoïdes ainsi que d'enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation des endocannabinoïdes. Le SEC est influencé par de nombreuses voies de signalisation. Bien qu'encore mal connu aujourd'hui, le SEC est de plus en plus étudié en raison des potentiels thérapeutiques qu'il offre. (80)

### 1.4.2.1 Les récepteurs

Les endocannabinoïdes constituent des ligands aux récepteurs cannabinoïdes et sont directement fabriqués par le corps humain. De nombreux récepteurs ont été identifiés et clonés mais deux d'entre eux sont majoritairement décrits dans la littérature : (81)

- Le récepteur aux cannabinoïdes de type 1 (**CB1**) découvert au début des années 1990, initialement dans le cerveau du rat puis chez l'Homme. (82)
- Le récepteur aux cannabinoïdes de type 2 (**CB2**) découvert en 1993. (83)

Les deux types de récepteurs sont des protéines transmembranaires couplées aux protéines G de type Gi/Go. Le couplage à la protéine Gi/Go est à l'origine de différentes voies de transduction pouvant être engagées après action des endocannabinoïdes. (84),(85)

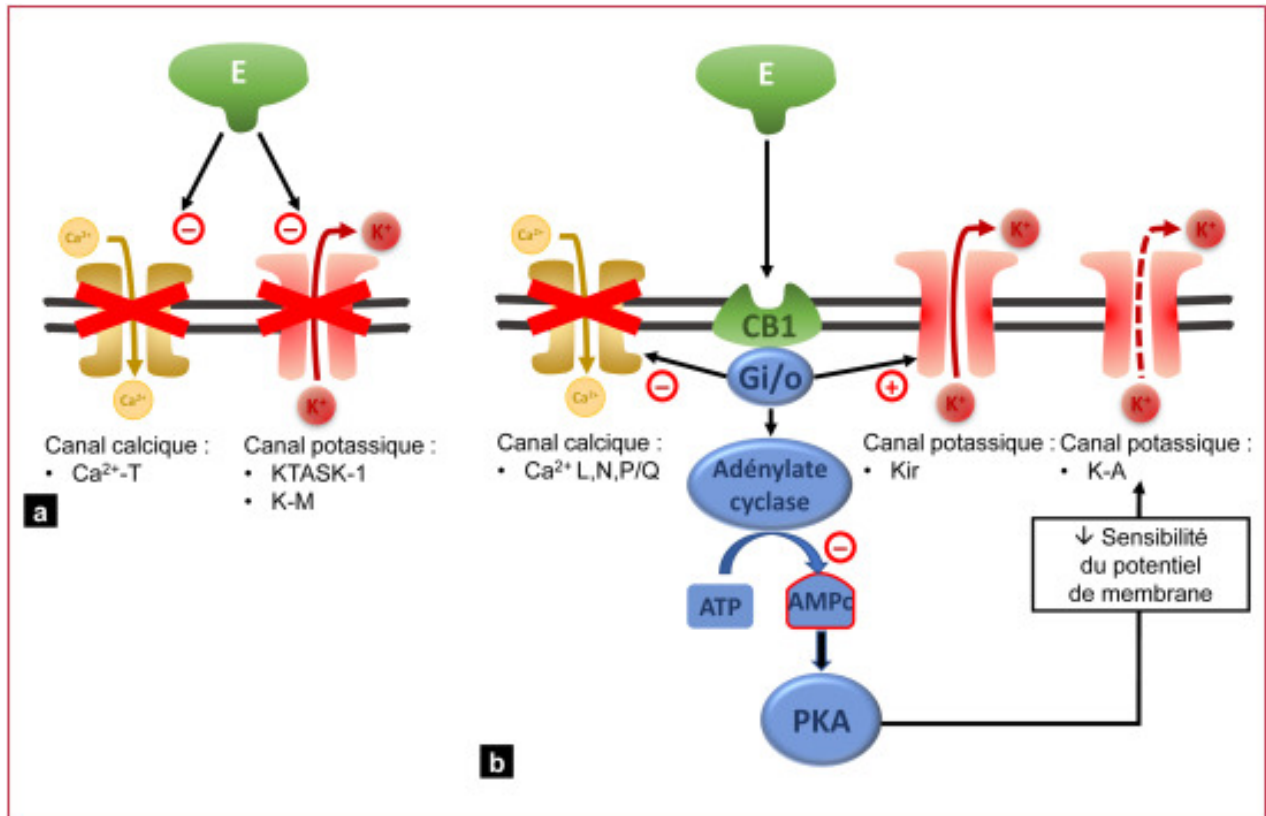


Figure 13 : Voies de transduction des récepteurs cannabinoïdes (84)

La première d'entre elles aboutissant à une inhibition de l'adénylate cyclase et par conséquent une baisse de l'AMP cyclique et de la protéine kinase A (PKA). In fine il y aura une diminution de la sensibilité au potentiel de membrane des canaux potassiques de type A (K<sub>A</sub>). (86)

Cette protéine Gi/Go peut également de manière indirecte sans passer par l'adénylate cyclase inhiber les canaux calciques de type L, N et P/Q ou bien activer les canaux potassiques de type Kir.(86)Une stimulation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAP kinase) est également possible.

Enfin, il existe une action directe inhibitrice des récepteurs cannabinoïdes sur les canaux ioniques (84):

- Les canaux calciques de type T (Ca-T)
- Les canaux potassiques de type M (K-M) et canaux de fuite sensibles aux protons (KTASK-1)

Les récepteurs CB1 et CB2 présentent une homologie de 44%. Les deux types de récepteurs sont présents dans tout le corps, mais en concentrations différentes dans les tissus et organes.

CB1 est majoritairement exprimé dans les neurones du système nerveux central mais également dans les tissus périphériques tels que les muscles, le foie, les reins, les poumons ou bien le tractus gastro-intestinal.

CB2 est retrouvé principalement au niveau du système immunitaire et en moindre proportion dans le système nerveux central et les tissus périphériques tels que la peau, les os et le système digestif.

La répartition de ces récepteurs dans le corps peut varier en fonction de nombreux critères comme l'âge ou le sexe.

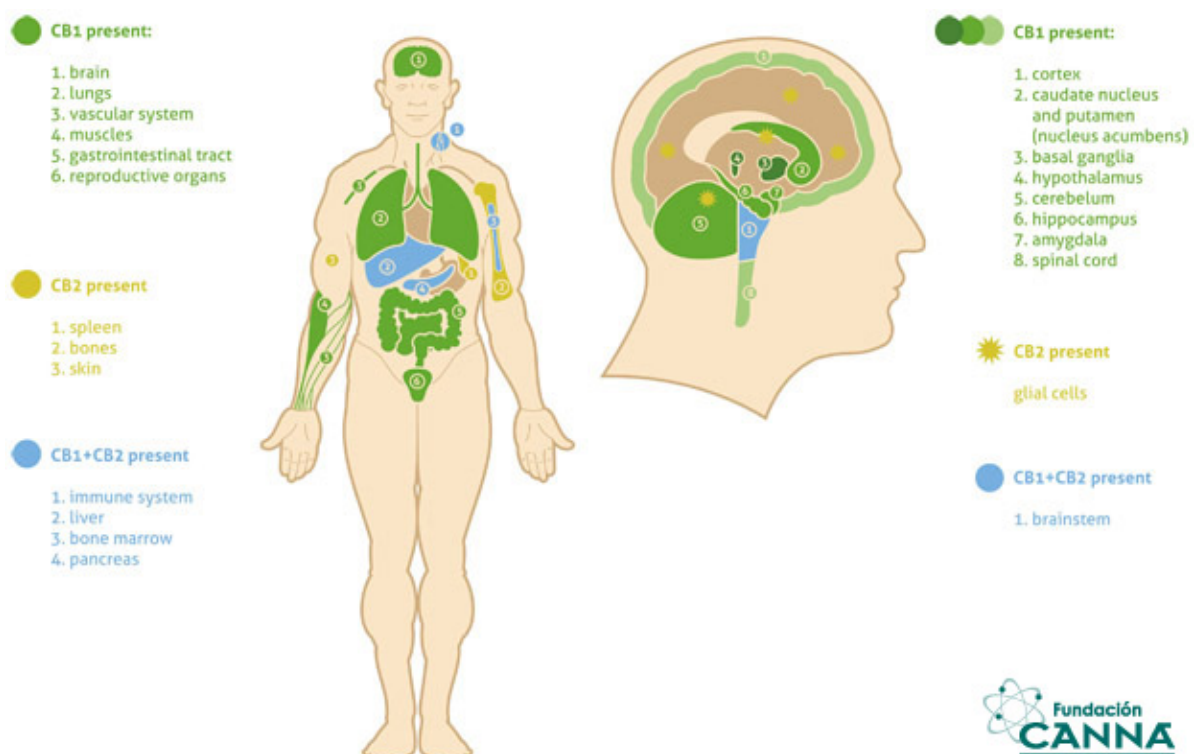


Figure 14 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain (87)

#### 1.4.2.2 Les endocannabinoïdes

L'identification du premier récepteur cannabinoïde a conduit rapidement en 1992 à la découverte de son premier agoniste endogène (l'anandamide). Cinq endocannabinoïdes ont pu être identifiés : l'anandamide (AEA), le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), le 2-arachidonoyl glycérol éther (2-AG-éther) ainsi que deux autres proches de la structure de l'anandamide. La plupart des études se concentrent sur deux d'entre eux : l'AEA et le 2-AG.

Ce sont des composés lipidiques produits à partir du clivage de certains acides gras membranaires, en particulier l'acide arachidonique. Leur affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 est différente. Le 2-AG possède une affinité plus élevée pour CB2 que pour CB1, probablement parce qu'il est produit au niveau des cellules immunitaires, lieu de forte expression des CB2. En revanche, l'anandamide a une meilleure affinité pour CB1 que pour CB2, en raison probablement de son lieu de synthèse qui est le système nerveux central. (86) L'AEA est considéré comme un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes alors que le 2-AG apparaît comme un agoniste complet.

L'anandamide semble également posséder une affinité pour le récepteur vanilloïde de type 1 (TRPV1) qui est le récepteur à la capsaïcine (une molécule contenue dans le piment). Ainsi, il est impliqué dans la transmission du signal douloureux. (88)

Malgré leur similarité structurelle, ils sont synthétisés et dégradés par des voies différentes et possèdent des rôles physiologiques distincts.



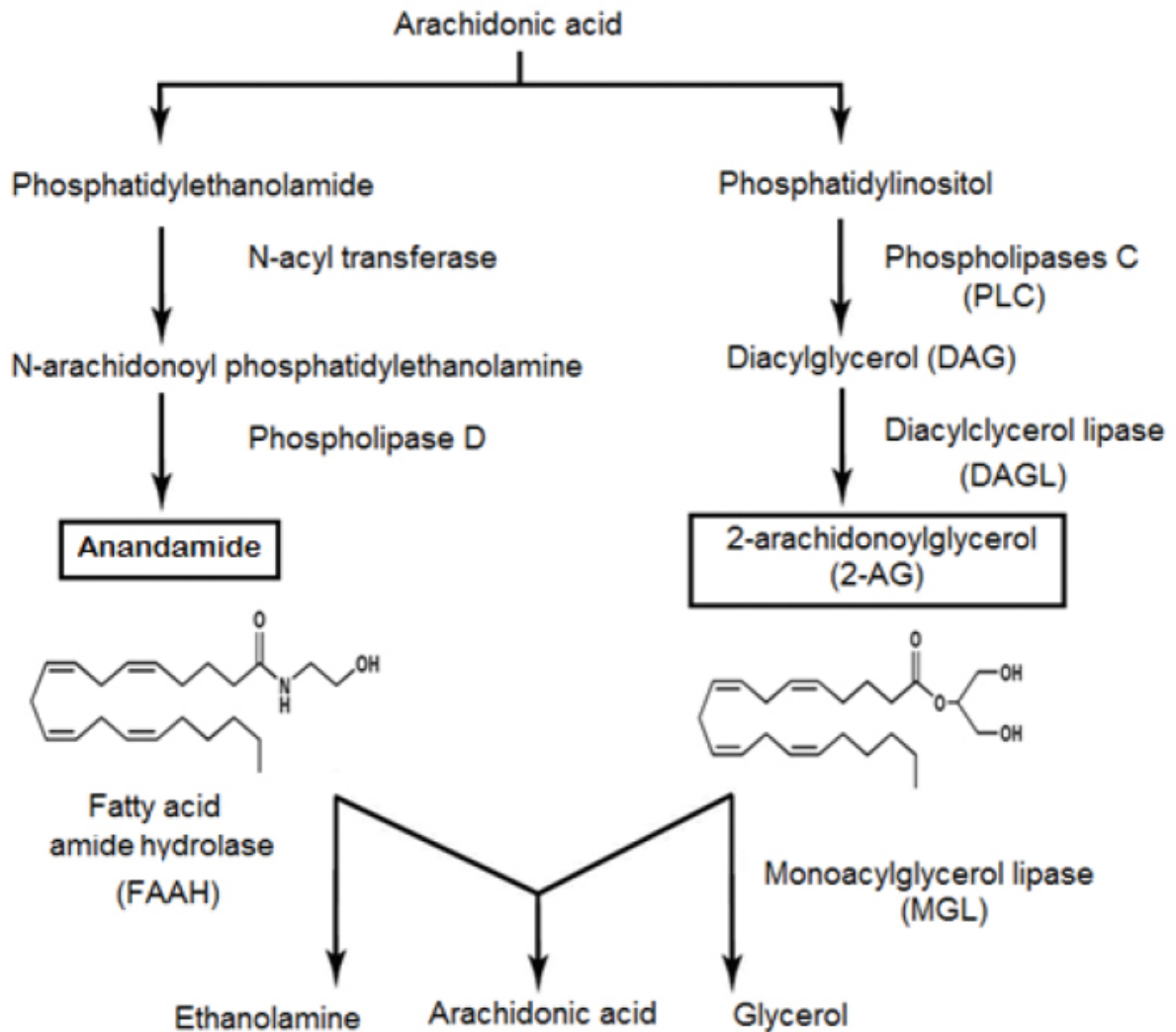


Figure 15: Les principales voies de biosynthèse et de dégradation du 2-AG et de l'AEA (89)

La synthèse des endocannabinoïdes se fait à la demande, permettant un contrôle étroit des voies de signalisation. (86) L'acide arachidonique apparaît comme un précurseur de la synthèse de ces deux endocannabinoïdes. (Figure 15)

La fabrication de l'anandamide fait intervenir la phosphatidyléthanolamide puis la N-arachidonoyl phosphatidyléthanolamine (NAPE). Ces réactions sont catalysées successivement par deux enzymes : la N-acyl transférase et la phospholipase D. C'est l'hydrolase des amides d'acides gras qui assure la dégradation de l'anandamide en éthanolamine et acide arachidonique. (85)

La synthèse du 2-AG fait intervenir deux nouvelles enzymes : (81), (85)

- La phospholipase C permettant le passage du phosphatidylinositol au diacylglycérol (DAG).
- La diacylglycérol lipase permettant l'obtention du 2-AG à partir du DAG.

C'est la monoacylglycerol lipase (MAGL) qui assure la dégradation du 2-AG en acide arachidonique et glycérol.

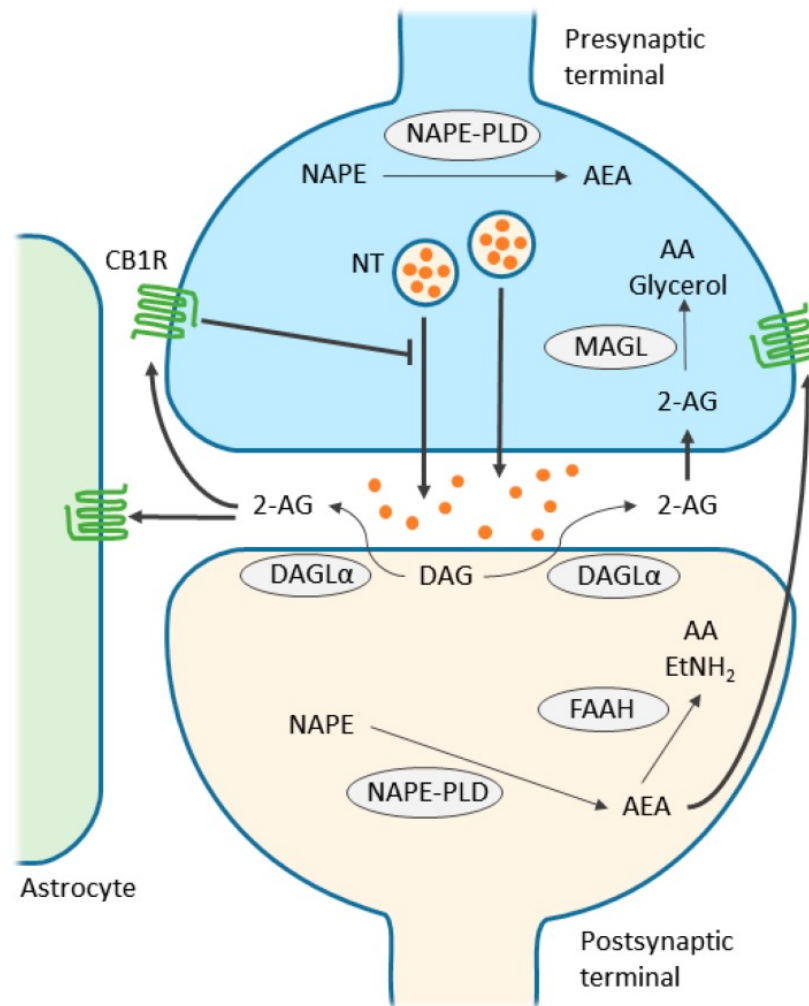


Figure 16 : Le système rétrograde endocannabinoïde (81)

Les endocannabinoïdes sont produits par les terminaux postsynaptiques lors de l'activation neuronale. Cette propriété lipophile, leur permet la traversée de la membrane de façon rétrograde pour venir se fixer sur les récepteurs CB1 au niveau présynaptique. Cette fixation entraîne une inhibition de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique via la suppression de l'influx calcique. In fine, cette inhibition entraîne une réduction de la durée du potentiel d'action et de la fréquence de décharge neuronale. Il s'agit d'une mise sous silence transitoire, pendant quelques dizaines de secondes, des neurones exprimant le CB1.(86) On

parle de plasticité synaptique car le résultat dépend de l'activité de la synapse exprimant CB1. Il y aura une suppression de la transmission excitatrice ou bien inhibitrice. (80)

Le 2-AG est également capable d'activer d'autres CB1, situés au niveau des astrocytes. Cela a pour conséquence une libération de glutamate à l'origine d'une excitation neuronale. Le surplus de 2-AG libéré dans la fente synaptique est dégradé par la MAGL au niveau présynaptique.

L'anandamide produit en postsynaptique, peut lui aussi activer d'autres cibles tel que le canal TRPV1 vu précédemment. (81)

### 1.4.3 Principaux composants

Les feuilles et sommités fleuries de cannabis produisent plus de 500 composés différents se répartissant en 18 classes chimiques différentes. Parmi ces composés, on y retrouve plus de 100 phytocannabinoïdes. (85) Les autres classes principales de composés sont les terpènes et les flavonoïdes.

Les terpènes sont des huiles aromatiques donnant au cannabis son arôme et sa saveur. Ils sont également responsables des effets thérapeutiques et psychoactifs du cannabis. Les terpènes majoritairement présents dans la plante sont le limonène, le pinène, le myrcène, le carophyllène et l'humulène. (90)

Les flavonoïdes sont des composés aromatiques polyphénoliques. Ce sont des pigments végétaux responsables de la couleur des plantes. Ils sont en partie responsables des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la plante. Les principaux flavonoïdes retrouvés sont les cannflavines A, B et C, l'apigénine, la quercétine, le kaempférol et la lutéoline. (91)

Les terpènes et les flavonoïdes participent au renforcement de l'activité des phytocannabinoïdes. On parle « d'effet d'entourage ». (92)

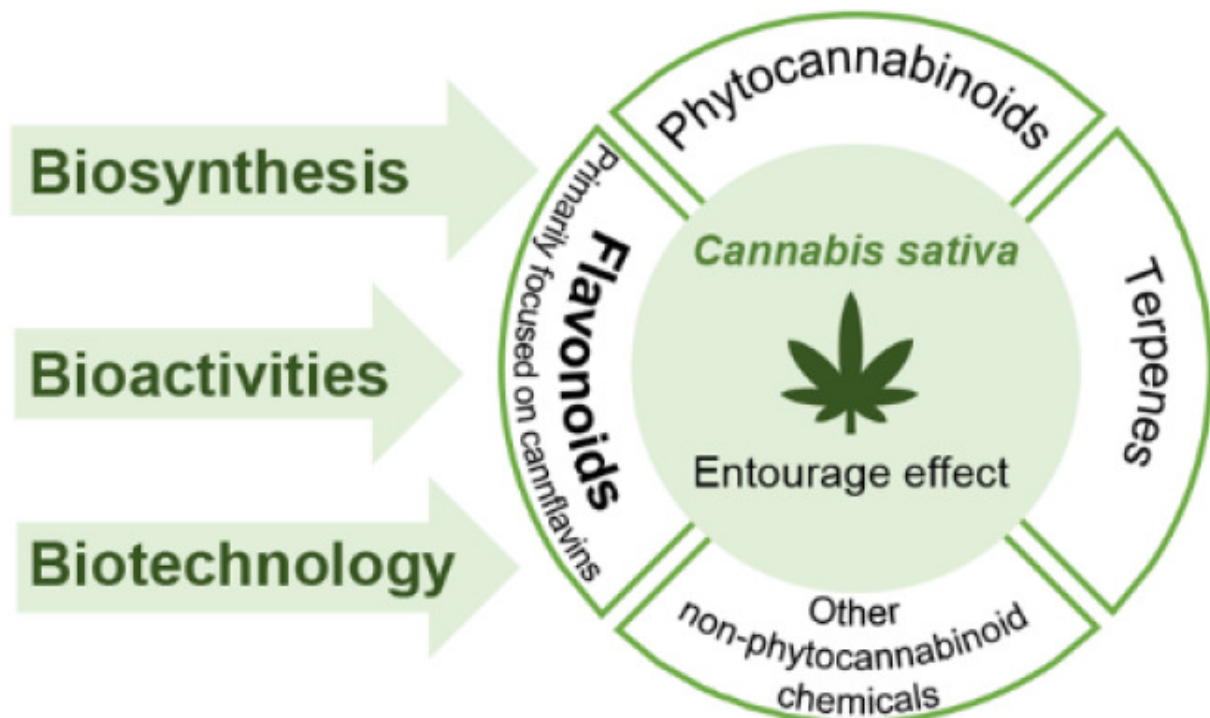


Figure 17 : Représentation de l'effet d'entourage (92)

C'est au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle que les premières pistes concernant les composés actifs du cannabis voient le jour. Mais ce n'est qu'en 1964, que les travaux du chimiste israélien Mechoulam permettent d'isoler et d'identifier le principal composé actif du cannabis : le  $\Delta^9$ -THC. (86),(93)

D'un point de vue structurel, les phytocannabinoïdes sont des polycétides isoprénylés et résorcinylés. De nombreux facteurs tels que la variété du cannabis, les conditions du sol, les conditions climatiques ou bien les techniques de culture font varier la proportion de ces phytocannabinoïdes dans la plante. (85)

La variabilité des phytocannabinoïdes est liée aux différences sur les trois parties : le résidu isoprényle, le noyau résorcinylé et la chaîne latérale. De plus, ces composés peuvent aussi bien se retrouver sous forme d'acide monocarboxylique inactif que sous forme décarboxylée active. Lors de la pyrolyse du cannabis, les composés initialement présents sont dégradés en de nombreux autres composés, rendant encore plus complexe la compréhension des effets de chaque molécule. (85)

On peut distinguer en fonction de la structure chimique, plusieurs groupes de phytocannabinoïdes. (Figure 18)

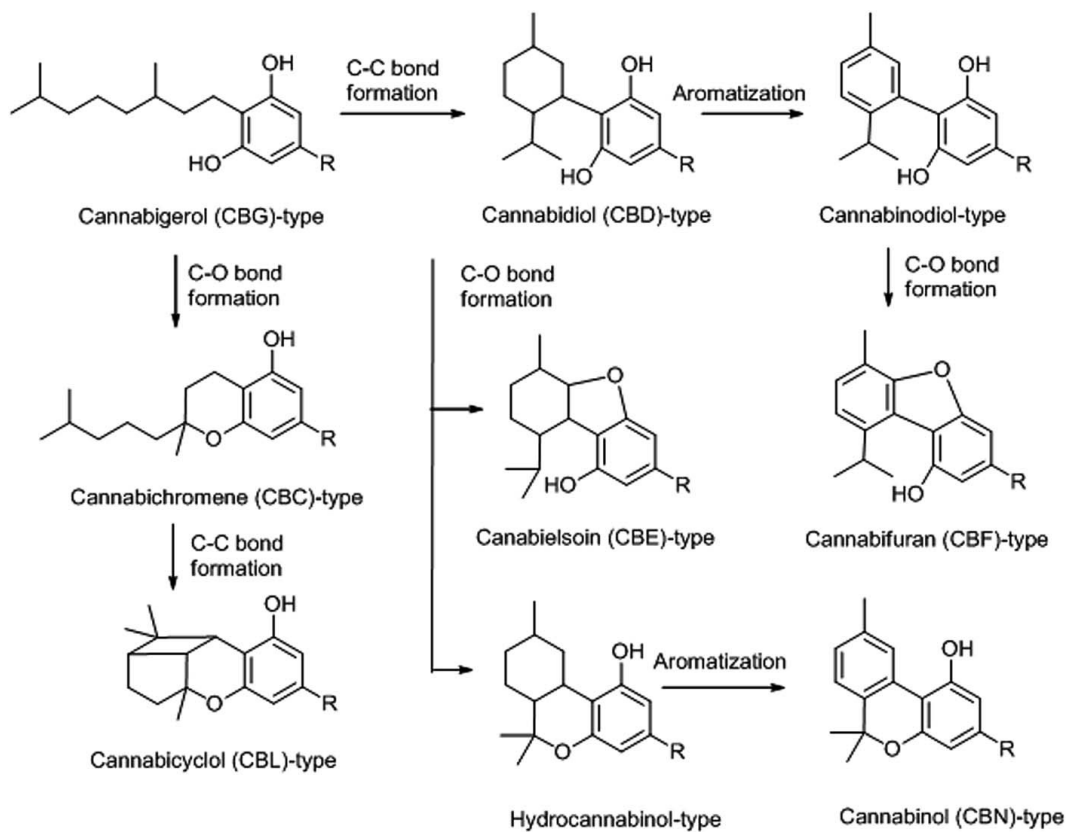


Figure 18 : Classification topologique des principaux types de squelettes de phytocannabinoïdes (93)

C'est à partir de ces groupes structuraux que l'on retrouve les cannabinoïdes les plus abondants dans la plante, dont le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), le cannabinoïde (CBN), le cannabidiol (CBD), le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC), la  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine (THCV), la cannabivarine (CBV) et la cannabidivarine (CBDV) (Figure 19). Malgré leur faible présence dans la plante, d'autres phytocannabinoïdes tels que le cannabinodiol (CBND), le cannabielsion (CBE), le cannabicyclol (CBL) et le cannabitriol (CBT) ont également fait l'objet d'études au cours des dernières décennies. (Figure 18)

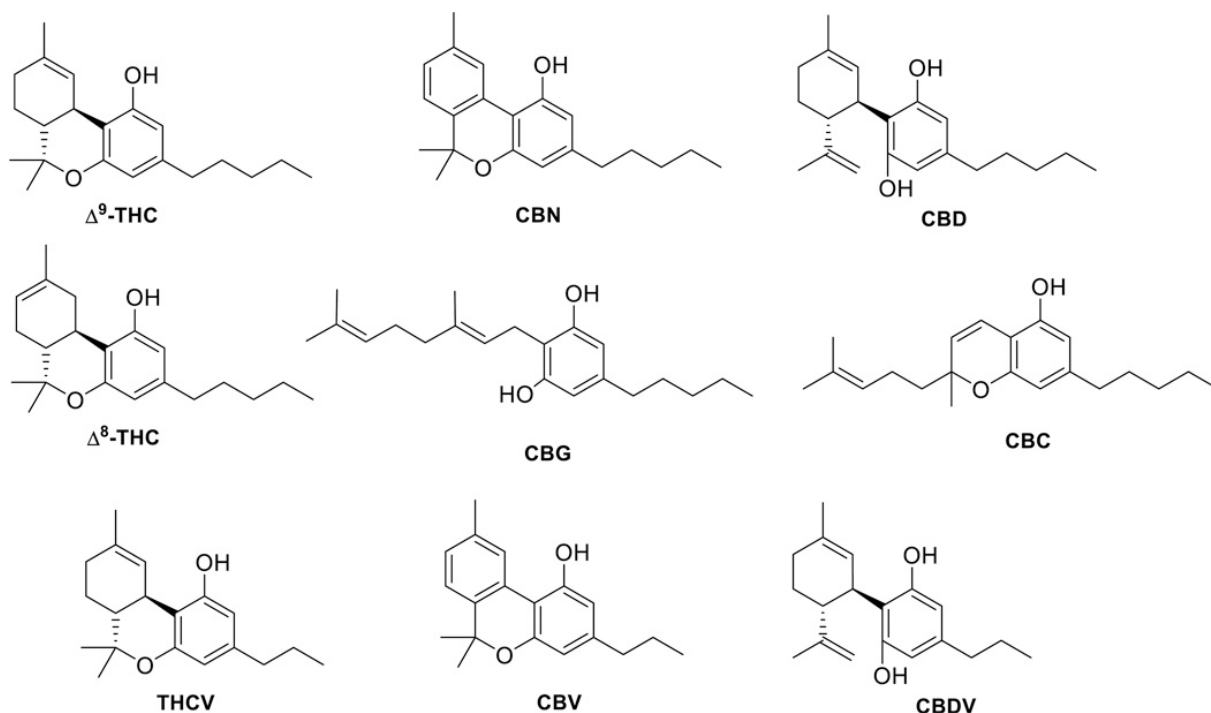


Figure 19 : Les principaux phytocannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa* L. (94)

#### 1.4.3.1 Cannabinoïdes de type THC

Le **Δ<sup>9</sup>-THC** (Δ<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinol) est considéré comme le chef de file des composants de la plante de cannabis. Il est en grande partie responsable des effets psychoactifs associés à la consommation de cette plante. D'après de nombreuses études, il possède diverses autres propriétés et apparaît comme : analgésique, relaxant musculaire, antiémétique, antispasmodique, orexigène, bronchodilatateur, antioxydant, antiprurigineux et anti-inflammatoire puissant. Le Δ<sup>9</sup>-THC est également connu pour ses effets de « high » ou d'euphorie.

Son isomère, le **Δ<sup>8</sup>-THC** (Δ<sup>8</sup>-tétrahydrocannabinol), que l'on retrouve en moindre proportion, semble posséder un profil pharmacologique similaire, bien qu'il apparaisse chimiquement plus stable. (95)

Ils sont tous deux agonistes partiels des récepteurs CB1 et CB2. Cela leur confère un profil mixte agoniste-antagoniste selon l'expression des récepteurs et la présence d'autres cannabinoïdes.

Le **THCV** (Δ<sup>9</sup>-tétrahydrocannabivarine) est un analogue du Δ<sup>9</sup>-THC. Bien qu'il ne diffère du Δ<sup>9</sup>-THC que par sa longueur de chaîne alkyle lipophile, il possède des propriétés psychotropes 4 à 5 fois moins puissantes que le Δ<sup>9</sup>-THC mais une étude a récemment démontré son rôle dans

la suppression de l'hyperalgésie induite et de l'inflammation. Son activité sur les récepteurs cannabinoïdes est variable : une action antagoniste sur les récepteurs CB1 et une action agoniste partiel sur les récepteurs CB2. (94)

#### 1.4.3.2 Cannabinoïdes de type CBD

Le **CBD** apparaît aujourd'hui comme l'un des cannabinoïdes les plus étudiés, derrière le THC. Il ne possède pas de propriétés psychoactives contrairement aux composés de type THC. Il est considéré comme un modulateur allostérique négatif des récepteurs CB, inhibant ainsi de manière indirecte l'activation de ces récepteurs par les agonistes tels que le 2-AG ou le  $\Delta^9$ -THC. Cette modulation allostérique négative peut expliquer pourquoi seulement certains récepteurs sont activés par les agonistes.

Le CBD possède de nombreuses autres cibles non-cannabinoïdes. Par exemple, il agit en tant qu'agoniste du récepteur nociceptif TRPV1, induisant une désensibilisation rapide de ce dernier. La désensibilisation de ce récepteur permet une atténuation de la douleur. Son action peut s'étendre aux autres récepteurs TRPV notamment TRPV2, TRPV3 et TRPV4. Cela laisse entrevoir les effets thérapeutiques potentiels du CBD qui semble analgésique, neuroprotecteur, anticonvulsivant, antiémétique ou antipsychotique. (95)

Le cannabidiol est également un agoniste in vivo et in vitro des récepteurs 5-HT1 A. cela suggère une possible utilisation thérapeutique contre les troubles psychiatriques ou les troubles de l'humeur. (96),(97)

#### 1.4.3.3 Autres phytocannabinoïdes

Le **CBN** (Cannabinol) est un métabolite oxydé du THC. Il ne possède qu'une faible affinité pour les CB1 et CB2, environ 10% de celle du THC. Ses propriétés psychoactives sont donc relativement moindres. (93),(94)

Le **CBG** (Cannabigérol) est tout comme le CBN en quantité plus faible que le THC et le CBD. Il est considéré comme un cannabinoïde non psychoactif. Son affinité pour les récepteurs CB est faible mais il affecte le SEC par sa capacité à inhiber l'absorption de l'anandamide. Il a également été démontré que le CBG bloque les récepteurs 5-HT1 A et agit comme agoniste du récepteur adrénergique  $\alpha_2$ , suggérant un effet analgésique. (85),(94)

Le **CBC** (Cannabichromène) est l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants de la plante. Il ne semble pas posséder d'affinité pour les récepteurs CB, mais tout comme le CBG, il

influence le SEC via l'inhibition de l'absorption de l'AEA. Il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique faible. (94)

La **CBV** (cannabivarine) est considérée comme mineure car présente en faible quantité dans la plante. De plus, elle ne possède pas de propriétés psychoactives. (94)

A l'instar de la CBV, la **CBDV** (cannabidivarine) est dépourvue de propriétés psychoactives et possède une très faible affinité pour les récepteurs CB. (94)

Ces phytocannabinoïdes bien que présents en plus faible proportion que le THC et le CBD participent eux aussi à « l'effet d'entourage », expliquant les effets variables entre l'utilisation de la plante entière ou bien de molécules isolées.

#### 1.4.4 Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse sont des dérivés créés en laboratoire, imitant les effets des cannabinoïdes naturellement présents dans la plante comme le  $\Delta 9$ -THC ou le CBD. Ces dérivés de synthèse ont été produits initialement en tant qu'outil de recherche sur le système endocannabinoïde. L'affinité de ces molécules pour les récepteurs cannabinoïdes pouvant être très élevée, les chercheurs ont alors vu derrière l'étude du SEC, la possibilité de créer de nouveaux agents thérapeutiques.

Les principales molécules sont le CPP55,940 ; HU-210 ; JWH-018 mais il en existe encore bien d'autres. Ces substances ont été développées dans le but de créer des médicaments offrant les avantages thérapeutiques des cannabinoïdes naturels, tout en limitant un maximum les effets indésirables associés, souvent liés aux autres substances contenues dans la plante. Cependant, une consommation récréative de ces substances est apparue dans les années 2000 et de nombreux effets indésirables ont été recensés.

La forte consommation récréative des substances est liée à leur absence de détectabilité dans les tests urinaires de routine ainsi qu'aux effets psychoactifs intenses. Des cas d'hospitalisations ont été recensés secondairement à la consommation de ces produits associant notamment une cardiotoxicité, une insuffisance rénale aigüe, une psychose, voire dans de rares cas le décès du consommateur. C'est d'autant plus le cas avec des drogues synthétisées clandestinement comme le « spice » ou « K2 », qui inquiète beaucoup les autorités de santé depuis quelques années. (98),(99)

Le Marinol® (dronabinol), le Syndros® (dronabinol) le Cesamet® (nabilone) sont des médicaments analogues synthétiques du  $\Delta 9$ -THC. Le Marinol® possède depuis 2003 une



autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour trois indications : les douleurs neuropathiques après échec de toutes les autres thérapeutiques, les nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie et pour l'anorexie chez les patients atteints de VIH.(100)

Le nabilone est utilisé pour la réduction des nausées et vomissements chez les patients atteints de cancers. (101)

## 1.4.5 L'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes

### 1.4.5.1 Les formes galéniques

Que ce soit pour une utilisation médicale ou bien récréative, de nombreuses formes galéniques se sont développées au fil des années.

Ces formes galéniques peuvent se classer en différentes catégories : les produits bruts, les produits concentrés ainsi que les produits transformés.

Les produits bruts contiennent les sommités fleuries, c'est-à-dire les fleurs non pollinisées et les feuilles apparaissant au stade floral. Dans cette catégorie, on peut retrouver des jus de chanvre frais composés essentiellement de cannabinoïdes sous forme acide, la forme non psychoactive. On y retrouve également les fleurs de chanvre séchées et affinées. Elles sont couramment appelées d'autres manières : weed, herbe, beuh, ganja... (Figure 20) Enfin, les produits bruts sont composés de quelques médicaments à base de sommités fleuries titrées et standardisées. (101)



Figure 20 : Photographie de fleurs séchées de *Cannabis sativa L.*

Les produits transformés se composent principalement de la résine de cannabis, aussi appelée « haschich », « shit », « chichon ». L'extraction de cette résine très riche en cannabinoïdes se fait par un procédé mécanique. Le résultat obtenu est une pâte malléable dont la couleur varie du jaune au noir et dont la concentration en THC se situe en moyenne aux alentours de 15% voir jusqu'à 30% parfois. (102) (Figure 21)



*Figure 21: Photographie d'une plaquette de résine de Cannabis sativa L.*

Le beurre infusé aussi appelé beurre de Marrakech fait lui aussi partie de la catégorie des produits transformés. Il est obtenu par infusion de sommités fleuries dans du beurre et de l'eau avant filtration. La teneur en THC est très variable.

Enfin, on retrouve dans cette catégorie, les médicaments à base d'extraits titrés et standardisés de sommités fleuries. Parmi ces médicaments, on retrouve le Sativex® et l'Epidiolex®.

Le Sativex® (Nabiximols) est un produit à base de THC et de CBD avec un rapport d'environ 1:1. Il est utilisé sous forme de spray destiné à être pulvérisé sur la muqueuse buccale dans le but de soulager les douleurs liées au cancer et la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) des patients adultes n'ayant pas répondu aux autres traitements. En France, son AMM n'a été obtenue que pour la sclérose en plaques, cependant pour des raisons économiques, il n'a jamais été commercialisé.

L'Epidiolex® (Cannabidiol) fait également partie de cette catégorie de produits d'extraction naturelle. Il se compose de plus de 98% de CBD et de moins de 0,15% de THC. Il se présente sous forme d'une solution administrée par voie orale (type sirop) dans la prise en charge de deux formes d'épilepsies infantiles sévères : le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. (85),(103)

Pour finir, ce sont les produits concentrés que l'on peut aussi retrouver sur le marché illégal. Il s'agit des produits les plus fortement dosés en cannabinoïdes. Cette catégorie se compose des teintures mères et extractions ainsi que des différents concentrés solides.

Les teintures mères et huiles résultent de l'extraction à l'alcool des sommités fleuries ou de la résine de cannabis. La proportion de THC et de CBD varie selon les produits mais peut être relativement élevée.

Les concentrés solides s'obtiennent soit par pression et chaleur, soit par pression au butane ou au CO<sub>2</sub>. Après évaporation du solvant, un concentré de cannabinoïdes est obtenu. Les extraits finaux peuvent varier : wax, shatter, BHO ... (101)

#### 1.4.5.2 Les voies d'administration

Le cannabis peut être administré de différentes manières : par voie respiratoire, par voie orale et sublinguale, par voie topique et enfin par voie rectale.

La voie la plus couramment utilisée est la voie respiratoire par inhalation (joint, pipe ou bang) ou par vaporisation à l'aide d'un vaporisateur. Cette voie de consommation est associée à de nombreux effets indésirables tels que la toux et l'inhalation de produits de combustion. Elle procure des effets plus rapides, plus brefs et avec une forte biodisponibilité des cannabinoïdes.

Concernant la voie orale, elle permet un déclenchement plus lent des effets et de manière plus prolongée. L'administration de cannabinoïdes accompagnés d'un repas riche en graisses comme c'est le cas pour le « space cake » (pâtisserie à laquelle on a ajouté du cannabis), augmenterait considérablement le passage systémique.

L'administration oromucosale, sublinguale ou nasale de cannabinoïdes donne des effets rapides (15 minutes environ) et durables (de l'ordre de 6 à 8 heures).

La voie topique par l'intermédiaire de patchs ou de crèmes est encore insuffisamment connue, bien qu'elle se développe de plus en plus. Elle offre une biodisponibilité très variable selon le site d'application et une absorption lente. (104)

Enfin, c'est la voie rectale qui peut être utilisée. La muqueuse rectale ne permettant pas une biodisponibilité du  $\Delta^9$ -THC, c'est son dérivé synthétique qui est le plus couramment utilisé avec des pics de concentrations dans un délai de 2 à 8 heures. (85),(104)

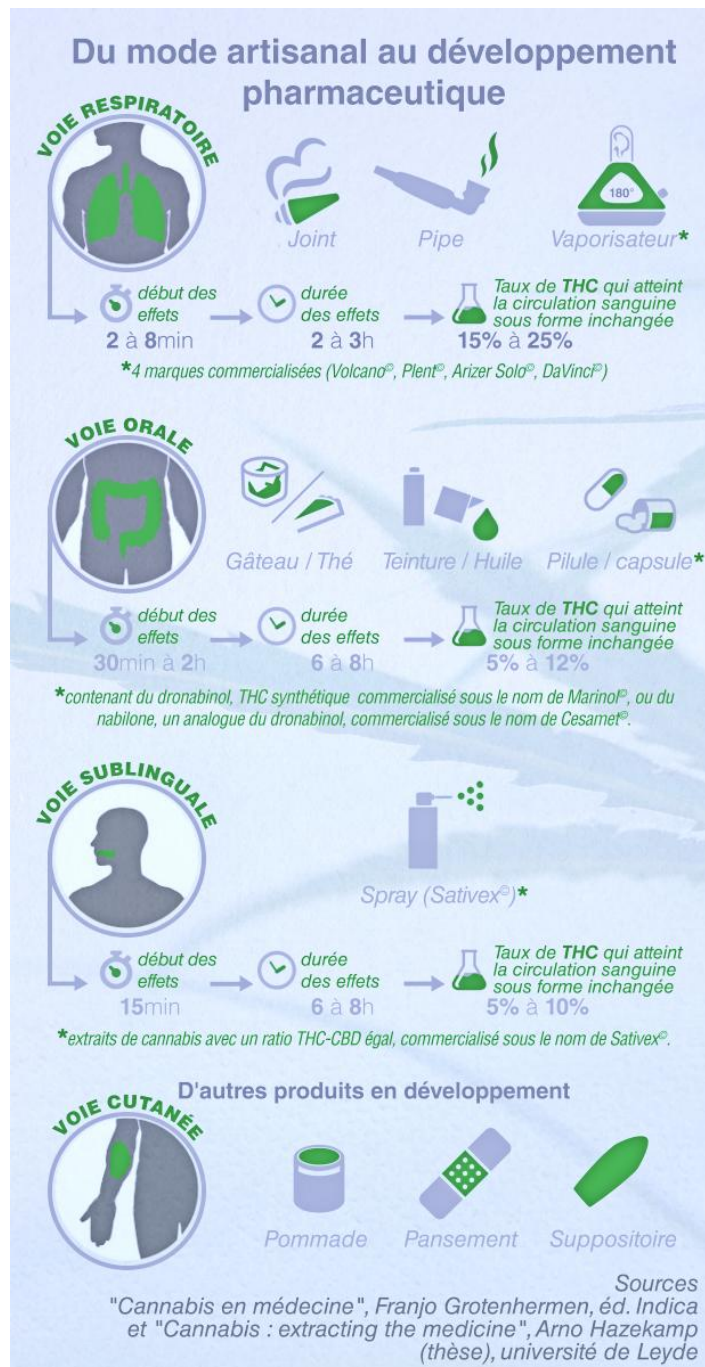


Figure 22 : Les différentes voies d'administration du Cannabis

### 1.4.5.3 Usages thérapeutiques possibles

De par sa large répartition dans le corps humain et ses nombreuses propriétés, le système cannabinoïde a fait l'objet de beaucoup de recherches dans le domaine médical ces dernières années.

Parmi les premières propriétés étudiées, on retrouve la capacité orexigène. Les cannabinoïdes sont fréquemment utilisés pour lutter contre l'anorexie ou bien les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies et les trithérapies VIH. L'action orexigène est induite par une activation des récepteurs CB1 par les cannabinoïdes. La capacité antiémétique est valable non seulement pour les nausées secondaires à une chimiothérapie mais également les nausées d'anticipation. (85),(103)

La propriété la plus étudiée concerne la régulation de la douleur. En effet, il est avéré que le cannabis joue un rôle essentiel dans les voies de traitement de la douleur aux niveaux spinal, supraspinal et périphérique. Cette capacité antalgique semble s'appliquer pour les douleurs aiguës mais également pour les douleurs chroniques, bien qu'elles soient plus complexes et impliquent l'interaction de composantes sensorielles, affectives et cognitives. Cette propriété est notamment utilisée pour soulager les douleurs cancéreuses mais aussi les douleurs neuropathiques de certaines maladies chroniques, notamment la SEP. (85),(103),(105)

Comme vu précédemment avec l'Epidiolex<sup>®</sup>, les cannabinoïdes possèdent des propriétés antiépileptiques. Cet effet est davantage mis en avant pour le CBD qui est présent dans l'Epidiolex<sup>®</sup> que pour le THC pouvant être anticonvulsivant mais aussi pro-convulsivant. (106)

La capacité anti-inflammatoire du cannabis est aussi le sujet de nombreuses études. L'activité anti-inflammatoire est due notamment au  $\Delta$ 9-THC et au CBD via la régulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et la régulation de la réponse immunitaire. Cette propriété anti-inflammatoire est mise en avant dans de nombreuses études sur des maladies inflammatoires telle que la maladie de Crohn. (85),(107),(108)

Pour étudier le rôle anti-inflammatoire des cannabinoïdes dans les MICI, une inflammation des muqueuses a été induite chimiquement chez des modèles murins. Les niveaux d'expressions des composants du système endocannabinoïde étaient plus élevés que dans le tissu sain, notamment les récepteurs CB1, CB2 et l'AEA, suggérant un rôle homéostatique du SEC dans l'intestin. Il a alors été rapporté que l'activation de ces récepteurs par des agonistes tel que le  $\Delta$ 9-THC réduisait l'inflammation induite. Le CBD aurait également induit une réduction des lésions du côlon, des espèces réactives de l'oxygène et de l'activité de la FAAH. Ces données soutiennent le système endocannabinoïde en tant que cible thérapeutique dans les MICI. (137)

Concernant la régulation du sommeil, il a été rapporté par la littérature que la consommation de cannabis apportait de légères améliorations mais il existe encore très peu de preuves convaincantes sur l'amélioration significative des troubles du sommeil. De plus, l'arrêt de

cette consommation peut provoquer un effet rebond et induire une perturbation du sommeil. Le risque de somnolence diurne est également à prendre en compte. (109), (110)

L'incidence du cannabis sur l'anxiété semble varier selon la dose consommée. De faibles doses de THC sont associées à un effet anxiolytique alors que des doses plus élevées seraient anxiogènes. Cependant, ces substances seraient susceptibles d'améliorer l'anxiété ou la dépression relative à leur pathologie chronique. Il a été démontré de manière concluante à travers diverses études que le CBD pouvait réduire les comportements anxieux liés à de nombreux troubles. (85),(111),(112)

La spasticité musculaire est un des autres symptômes qu'il est possible de prendre en charge par une consommation de cannabinoïdes. Les données suggèrent que le cannabis inhalé et que le CBD par voie orale permettent une amélioration de la dystonie (Contractions musculaires involontaires prolongées). (85)

#### 1.4.5.4 Effets indésirables

Bien que les cannabinoïdes offrent un large panel de possibilités thérapeutiques, leur consommation peut être associée à de nombreux effets indésirables à court et long terme.

Parmi les effets à court terme, on recense la confusion, la fatigue, des troubles de l'attention et de la mémoire, une incoordination motrice, des hallucinations, une baisse de la tension artérielle, une accélération du rythme cardiaque, des vertiges ou bien une sensation de bouche sèche (xérostomie). Les effets sur la mémoire et l'attention peuvent également être observés sur le long terme. (97)

A long terme, des effets de tolérance (besoin d'augmenter la dose pour obtenir le même effet) et de dépendance ont été recensés chez les consommateurs réguliers. Cette dépendance est bimodale : la dépendance physique et la dépendance psychique (addiction). La dépendance physique se caractérise par un syndrome de sevrage comportant les symptômes suivants : irritabilité, insomnie, nausées, frissons, sueurs nocturnes, anxiété. Ce syndrome survient dans les premiers jours suivant l'arrêt du cannabis et peuvent durer plusieurs semaines. L'addiction se caractérise par une continuité de la consommation malgré la connaissance des effets néfastes sur la santé, un état de manque ou un besoin impérieux et irrésistible de consommer. Les personnes commençant à consommer du cannabis dès l'adolescence, ont 2 à 4 fois plus de chances de présenter des symptômes de dépendance au cannabis dans les deux ans par rapport aux personnes commençant à l'âge adulte.(85),(113),(114)

Le cannabis étant souvent consommé par voie inhalée, il y a une exposition de la personne à de nombreux irritants pulmonaires comparables à ceux présents dans le tabac. L'exposition aux goudrons est même trois à quatre fois supérieure pour le cannabis et cinq fois pour le monoxyde de carbone avec pour conséquences, une augmentation de la prévalence de maladies respiratoires aiguës ou de toux chroniques. Les données suggèrent cependant que le risque de développer un cancer du poumon est plus faible avec la marijuana qu'avec le tabac mais ce n'est pas encore clair étant donné que la consommation de cigarettes contenant à la fois du tabac et de la marijuana est un facteur de confusion potentiel. (85),(115)

La sphère cardiovasculaire peut elle aussi être touchée avec une possible augmentation des AVC et infarctus du myocarde. (85),(115)

Les effets du cannabis sur le système immunitaire sont très variables selon la dose, la voie d'administration, la fréquence d'utilisation et selon l'individu lui-même par la variabilité du système HLA (Antigènes des leucocytes humains). Il s'agit de molécules disposées à la surface des cellules permettant une reconnaissance par le système immunitaire. Ainsi, le cannabis peut être immunostimulateur ou bien immunosuppresseur selon ces variables, ce qui peut s'avérer délétère chez les personnes déjà immunodéprimées. (85),(115)

La majeure partie des effets indésirables concerne le système nerveux central. Il existe notamment un lien avec la schizophrénie chez des personnes génétiquement prédisposées. Une connectivité neuronale altérée au niveau du précuneus (zone du lobe pariétale du cortex) et des réseaux préfrontaux et sous-corticaux a également été retrouvée chez des adultes ayant fumé du cannabis de manière régulière durant leur adolescence. Ces zones sont impliquées dans la vigilance, l'apprentissage et la mémoire et leur altération semble être associée à l'apparition de troubles cognitifs, de troubles bipolaires, de pensées suicidaires ou bien de syndrome amotivationnel. (85),(115)

#### 1.4.5.5 Interactions

Outre ses nombreux effets indésirables, le cannabis peut interagir avec de nombreux médicaments. On parle d'interaction pharmacodynamique lorsque les effets thérapeutiques ou indésirables de deux molécules se superposent. Ce type d'interaction est facilement prévisible. Les interactions pharmacocinétiques concernent une molécule qui va modifier les caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination) d'une autre molécule.

En termes de pharmacodynamique, une certaine vigilance est nécessaire lors d'une consommation concomitante de cannabinoïdes et d'opioïdes ou de benzodiazépines en raison de leur effet dépresseur central.

Les cannabinoïdes sont très largement métabolisés par les cytochromes au niveau hépatique et intestinal. Ils sont notamment impliqués dans une forte inhibition de ces mêmes cytochromes et dans une moindre mesure à une induction de ceux-ci avec le cannabis inhalé. (85)(Tableau 5)

*Tableau 5 : L'effet des cannabinoïdes sur les enzymes métabolisantes et les transporteurs d'efflux (116)*

<b>Cannabinoids</b>	<b>CYP P450 isoenzymes</b>	<b>UGTs</b>	<b>Modulation of efflux transporter expression</b>
CBD	Inhibition of CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, and CYP2D6	Inhibition of UGT1A9 and 2B7	Deregulation of Pgp, BCRP, and MRP1-4 transporter expression
THC	Inhibition of CYP3A4, CYP2D6, and CYP2C9	THC-OH, THC-COOH (metabolites) can compete with glucuronidation pathways	
CBN	Inhibition of CYP3A4, CYP2D6, and CYP2C9	Inhibition of UGT1A7, 1A8, and 1A9	

Cette régulation du métabolisme par les cannabinoïdes implique une vigilance vis-à-vis des drogues métabolisées par les enzymes concernées. Parmi ces drogues, on retrouve des médicaments à marge thérapeutique étroite comme la ciclosporine (immunosuppresseur) ou bien la clozapine (neuroleptique).

Il est donc primordial de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses chez une personne consommant des cannabinoïdes. Pour cela, le *Penn State College of Medicine* a réalisé une plateforme nommée « CANN-DIR » permettant de détecter les interactions en renseignant les médicaments utilisés et les cannabinoïdes consommés. (117)



Narrow Therapeutic Index (NTI) Medication	Enzyme/Metabolism	Narrow Therapeutic Index (NTI) Medication	Enzyme/Metabolism
acenocoumarol (VKA)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	mycophenolic acid	UGT1A9, UGT2B7
alfentanil	CYP3A, CYP3A4	nortriptyline	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4
aminophylline	CYP1A2, CYP3A4	paclitaxel	CYP2C8, CYP3A4
amiodarone	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4	phenobarbital	CYP2C19
amitriptyline	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4	phenprocoumon (VKA)	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4
amphotericin B	Protein Binding (PB)	phenytoin	CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19
argatroban	CYP3A4	pimozide	CYP1A2, CYP3A, CYP3A4
busulfan	CYP3A4	propofol	UGT1A9
carbamazepine	CYP1A2, CYP3A4, UGT2B7	quinidine	CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4
clindamycin	CYP3A4	sirolimus	CYP3A, CYP3A4
clomipramine	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, UGT2B7	tacrolimus	CYP3A, CYP3A4
clonidine	CYP1A2, CYP3A4	temsirolimus	CYP3A4
clorindione (VKA)	CYP3A4	theophylline	CYP1A2, CYP3A4
cyclobenzaprine	CYP1A2, CYP3A4	thiopental	CYP2C19
cyclosporine	CYP3A4	tianeptine	CYP3A4
dabigatran etexilate	UGT1A9, UGT2B7	trimipramine	CYP2B6
desipramine	CYP1A2, CYP2B6	valproic acid	CYP2C9, UGT1A9, UGT2B7
dicoumarol (VKA)	CYP2C9	warfarin (VKA)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
digitoxin	CYP3A4		
dihydroergotamine	CYP3A4		
diphenadione (VKA)	CYP3A4		
dofetilide	CYP3A4		
dosulepin	CYP2B6		
doxepin	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		
ergotamine	CYP3A4		
esketamine	CYP2B6, CYP3A4		
ethinyl estradiol (Oral Contraceptives)	UGT1A9, UGT2B7		
ethosuximide	CYP2E1, CYP3A4		
ethyl biscoumacetate (VKA)	CYP3A4		
everolimus	CYP3A, CYP3A4		
fentanyl	CYP3A4		
fluidione (VKA)	CYP2C9, CYP3A4		
fosphephenytoin	CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		
imipramine	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4		
levothyroxine	CYP3A4		
lofepramine	CYP2B6		
melitracen	CYP2B6		
meperidine	CYP2B6, CYP3A4		
mephenytoin	CYP1A2, CYP2C19		



Figure 23 : Liste des principales molécules impactées par les modifications métaboliques du cannabis (117)

## 1.4.6 Législation

### 1.4.6.1 France

Selon l'article R5132-86 du code de la santé publique, « la production, y compris la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi sont interdites lorsqu'elles portent sur :

- Le cannabis, sa plante et sa résine, les produits qui en contiennent ou ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, sa plante ou sa résine ;
- Les tétrahydrocannabinols, naturels ou synthétiques, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités et les produits qui en contiennent. » (118)

Les sanctions appliquées peuvent être très différentes selon le cas :

- Une amende forfaitaire de 200 € par un agent public en cas de possession de petites quantités ou de consommation. Cette amende pouvant être minorée à 150 € ou majorée à 450€ selon le délai de paiement.
- En cas de contestation de l'amende forfaitaire ou de détention de grandes quantités de drogues, une peine maximale d'un an d'emprisonnement et une amende de 3750 € peuvent être prononcées.
- La cession ou l'offre illicite de cannabis à une personne en vue de sa consommation personnelle est punie de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende.
- Le trafic, la production, l'importation, l'exportation illicites de cannabis sont soumis à des peines beaucoup plus graves, pouvant aller jusqu'à 7 500 000€ d'amende et la réclusion criminelle à perpétuité. (119)

Le 29 décembre 2022, le Conseil d'État a annulé l'arrêté du 30 décembre 2021 interdisant la vente de feuilles et de fleurs de cannabis contenant un taux de THC inférieur à 0,3% en reconnaissant l'absence d'effets psychotropes et d'effets nocifs sur la santé du CBD. Ainsi, la vente et la consommation de CBD sous toutes ses formes est de nouveau légale en France à partir du moment où le taux de THC ne dépasse pas le seuil légal. Le CBD étant considéré comme un nouvel aliment, les denrées alimentaires (y compris les compléments alimentaires) en contenant doivent être évaluées et autorisées par l'EFSA (Agence européenne de sécurité alimentaire) pour être mises sur le marché.

De mars 2021 à mars 2023, à titre expérimental, le cannabis thérapeutique peut être autorisé dans certaines situations : des douleurs neuropathiques réfractaires aux autres thérapies, des épilepsies pharmaco-résistantes, en oncologie, en situation palliative et pour traiter la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou autres maladies du système nerveux central. La prescription initiale est réservée à un médecin spécialiste dans l'un de ces domaines et ayant suivi une formation en ligne obligatoire. Trois produits sont disponibles avec des dosages variables dans le cadre de l'expérimentation et délivrés sous forme d'huiles, de fleurs séchées à inhaler ou de comprimés sublinguaux.(120),(121)

### 1.4.6.2 Autres pays

D'un point de vue récréatif, le Colorado est devenu le premier État au monde à légaliser le cannabis récréatif par référendum en 2012. Il a été suivi par de nombreux pays tels que l'Uruguay ou le Canada. En Europe, depuis 2021, Malte est le seul pays à légaliser cette consommation. Les personnes y sont autorisées à transporter jusqu'à 7 grammes sur eux, posséder une quantité allant jusqu'à 50 grammes et cultiver jusqu'à 4 plants à leur domicile. Aux Pays-Bas, la possession de cannabis à usage personnel n'est pas légale mais simplement tolérée depuis 1976 dans les coffeeshops contrairement à ce que l'on pourrait penser. (122)

La consommation de cannabis à usage thérapeutique est quant à elle autorisée dans 21 des 28 pays européens et dans de nombreux autres pays dans le monde. Le nombre de ces pays autorisant le cannabis thérapeutique est amené à s'accroître dans les prochaines années.

La Belgique autorise l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques uniquement pour les patients atteints de certaines affections spécifiques et sévères. Les patients éligibles doivent obtenir une autorisation préalable de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Le Sativex® est le seul médicament autorisé. (123)

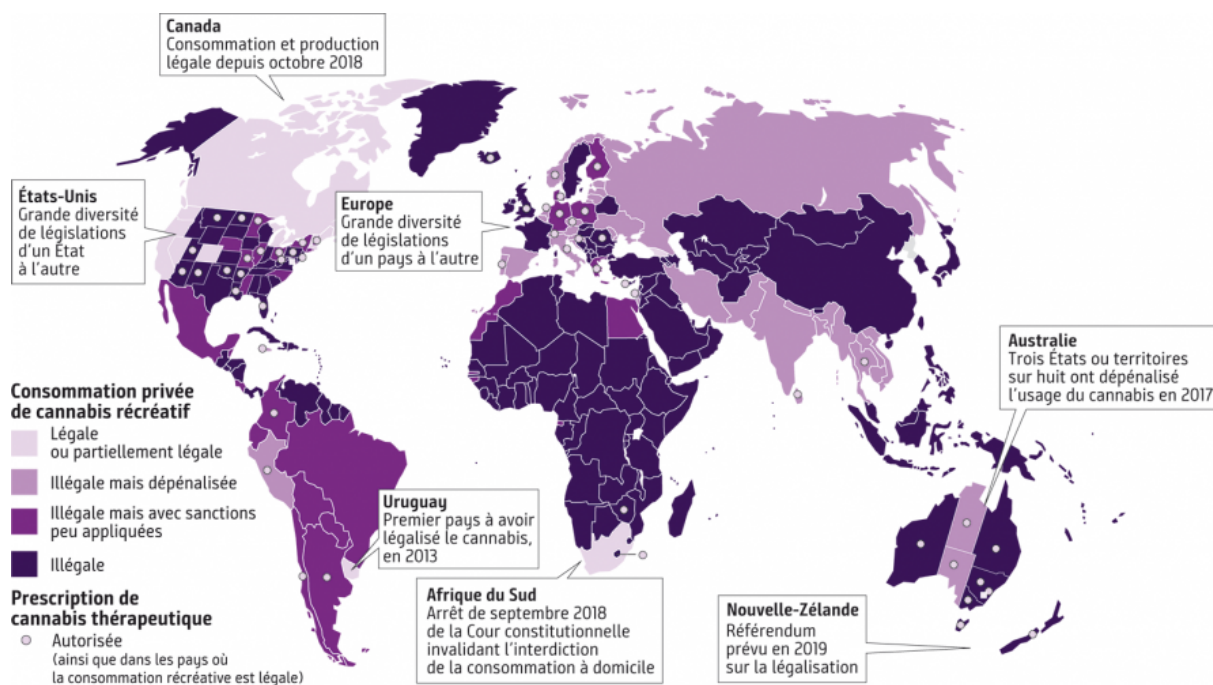


Figure 24 : Carte mondiale de la législation sur le cannabis (124)

## Partie 2 Article

### 2.1 Introduction

Avec près de 12 millions de français concernés soit quasiment 20% de la population, la douleur chronique d'intensité modérée à sévère résistante aux antalgiques classiques est au cœur de nombreuses recherches.(125) Cette souffrance a un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients, influençant de nombreux aspects de leur quotidien tels que :

- La capacité physique, avec une diminution de la mobilité et de l'indépendance.
- L'aspect émotionnel, avec une augmentation de la frustration, de l'anxiété et de la dépression.
- La qualité du sommeil qui se trouve altérée et à l'origine d'une irritabilité et de performances cognitives réduites.
- La diminution des interactions sociales, voire l'isolement social.
- L'aspect professionnel, avec une augmentation de la fréquence et de la durée des arrêts de travail ainsi que des difficultés financières. (126)

Parmi cette population de douloureux chroniques, on trouve des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comprenant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La douleur abdominale est un symptôme présent chez 70% d'entre eux lors de la phase aigüe de la maladie. Cette douleur peut être provoquée par une inflammation aigüe, une sténose, une fistule, un abcès, une obstruction ou bien une dysmotilité intestinale. Une des stratégies principales pour soulager cette douleur est donc de réduire l'inflammation intestinale via différentes thérapeutiques. Cependant, malgré un arsenal thérapeutique très large, cela ne suffit pas toujours à contenir les douleurs abdominales et 20 à 50% des patients déclarent même souffrir de douleurs chroniques lors des périodes de rémission. (127),(128)

Face à un manque de solutions efficaces pour soulager leurs douleurs et autres symptômes (comme les nausées, les diarrhées ou la perte de poids), beaucoup de ces patients ont recours à l'automédication, sans pour autant en informer leur médecin ou pharmacien.

Au vu de l'évolution constante de la législation autour des cannabinoïdes, beaucoup de patients se tournent vers le cannabis et ses dérivés dans un contexte d'automédication. Du fait de ses nombreuses propriétés revendiquées, un nouveau marché est en plein essor en France avec l'augmentation du nombre de boutiques faisant aujourd'hui la promotion du CBD

voir d'autres produits moins légaux. Bien souvent, il s'agit d'une vente directe aux patients sans suivi médical ou pharmaceutique.

Parmi les propriétés revendiquées du cannabis, nombreuses sont celles qui peuvent être intéressantes dans la prise en charge des symptômes associés aux MICI. Les plus recherchées sont les capacités anti-inflammatoires, antalgiques, anxiolytiques et orexigènes. Celles-ci permettraient de soulager une portion non négligeable des symptômes retrouvés chez ces patients.

Dans la littérature, depuis une dizaine d'années, on voit apparaître de plus en plus d'études sur l'utilisation de cannabinoïdes chez les patients souffrant de MICI.

L'équipe de Lal a publié en 2011 une étude retrouvant que 51% de leurs 100 patients atteints de RCH et 48% de leurs 191 patients atteints de la MC avaient déjà eu recours au cannabis au cours de leur vie. (129)

Une enquête épidémiologique menée chez plus de 2 000 000 de patients atteints de MICI à l'aide d'une database américaine a montré que ces derniers étaient plus susceptibles de consommer de la marijuana ou du haschisch comparativement aux témoins sains (67,3% contre 60,0%). (130)

Enfin, l'étude américaine de Phatak et al. publiée en 2017, a interrogé 53 patients âgés de 18 à 21 ans dans une clinique pédiatrique spécialisée dans les MICI sur leur consommation de cannabis et ses dérivés. Parmi les 37 personnes ayant déclaré une consommation de cannabinoïdes récente ou passée, 70% n'en ont pas informé leur médecin. (131)

La majorité des patients s'automédiquent dans le but de soulager leurs symptômes, notamment la diarrhée, les douleurs abdominales ou bien la perte d'appétit. Il a en effet été relevé d'après une méta-analyse publiée sur *Cureus Journal of Medical Science*, incluant des articles allant de 2012 à 2022, que la plupart de ces patients perçoivent une meilleure qualité de leur vie et de leur santé. Cela passe notamment par une amélioration du score d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), du sommeil, de la dépression, de la capacité à travailler mais aussi par une diminution de la douleur physique voire même une rémission complète avec l'administration de cigarettes contenant du THC dans certains cas. (132)

En Europe, une étude a pu recueillir des données sur l'utilisation du cannabis dans la prise en charge des MICI dans la population allemande par l'intermédiaire d'une enquête transversale menée en 2021. D'après celle-ci, 4,3% des 417 répondants ont déclaré avoir consommé du cannabis pour soulager leurs symptômes. (133) Hormis cette étude germanique, très peu de données sont disponibles en Europe sur le sujet et notamment en France ou en Belgique.

L'objectif de notre étude épidémiologique est d'évaluer l'automédication par cannabis via différents dérivés et formes galéniques dans plusieurs pays francophones de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) par le biais d'un auto-questionnaire distribué via plusieurs associations de patients.

Dans les objectifs secondaires, notre étude s'intéresse à l'impact positif ou non des différents cannabinoïdes utilisés par les patients selon leur MICI et les symptômes qu'ils présentent.

## 2.2 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une enquête épidémiologique, non interventionnelle et rétrospective du 22 février 2023 au 1<sup>er</sup> avril 2023.

Pour cette étude, un auto-questionnaire de 20 questions a été mis à disposition sur l'espace public pour les patients atteints de MICI. (Annexe 1)

La diffusion du questionnaire s'est faite via le réseau social Facebook sur les groupes suivants :

- « Vivre avec le Crohn » (6781 membres)
- « Rectocolite hémorragique » (2995 membres)
- « Maladie de Crohn : la vie des crohniens » (9822 membres)
- « Notre MICI, notre combat » (814 membres)

Au total, ces groupes rassemblent plus de 20 000 personnes francophones souffrant de MICI.

La réponse au questionnaire s'est faite de manière totalement anonyme et volontaire via le logiciel LimeSurvey®, affilié à l'université de Nantes. Les données d'enquête/réponse sont stockées dans une base de données séparée avec un nom d'utilisateur/mot de passe distinct pour chaque instance de LimeSurvey Cloud.

Les critères d'inclusion étaient : tout patient âgé de 18 ans et plus, et atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Il n'y a pas de critères d'exclusion étant donné la liberté d'accès par le grand public à ce questionnaire.

Les données recueillies concernaient les données relatives aux informations socioprofessionnelles des patients (pays de résidence, âge, sexe, situation socioprofessionnelle), à leur pathologie (type de maladie, symptômes généraux et intestinaux et traitements) ainsi qu'à leur consommation éventuelle de cannabinoïdes (type de substance consommée, fréquence, mode d'obtention, amélioration potentielle des symptômes et de la qualité de vie). L'objectif principal était d'évaluer la consommation de cannabinoïdes chez une population de patients atteints de MICI. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'impact de la consommation de cannabinoïdes chez les patients consommateurs.

Lors de l'élaboration de cette étude, plusieurs requêtes de dossier pour l'aval de comités d'éthique de protection des personnes ont été effectués. A ce jour, aucune n'a reçu de réponse. Les délais administratifs en France prennent une place prépondérante et sont un frein majeur à l'avancée de la Recherche. Le questionnaire a donc été publié sur l'espace public virtuel sans aval administratif car toutes les données récoltées sont sur base de volontariat et sont totalement anonymisées.

La taille de l'échantillon des consommateurs de cannabis est inférieure à 30 personnes sans groupe contrôle, les résultats concernant l'amélioration des symptômes ne seront donc pas statistiquement interprétables.



## 2.3 Résultats

Un total de 96 personnes a répondu au questionnaire en ligne. Parmi ces 96 personnes, 80 d'entre elles ont répondu à toutes les questions et 16 ont complété le questionnaire de manière partielle. Pour la suite de l'étude, seules les 80 réponses complètes seront analysées.

Tableau 6 : Données socio-professionnelles des participants

	Nombre de patients (n=80)
<b>Sexe</b>	
Femme	66 (82,5%)
Homme	14 (17,5%)
<b>Âge</b>	
Moins de 20 ans	0 (0%)
20 à 30 ans	20 (25,0%)
31 à 40 ans	22 (27,5%)
41 à 50 ans	18 (22,5%)
51 à 60 ans	16 (20,0%)
61 à 70 ans	3 (3,8%)
Plus de 70 ans	1 (1,2%)
<b>Pays</b>	
France	55 (68,8%)
Belgique	24 (30,0%)
Suisse	1 (1,2%)
<b>Situation socio-professionnelle</b>	
Étudiant	6 (7,5%)
En activité professionnelle	56 (70,0%)
Au chômage	5 (6,2%)
A la retraite	3 (3,8%)
Père/Mère au foyer	1 (1,2%)
En invalidité	6 (7,5%)
En arrêt maladie	3 (3,8%)

Le tableau 6 illustre une forte proportion de femmes ayant répondu au questionnaire (82,5%, soit 66 personnes). L'âge des participants s'étend de manière plutôt linéaire entre 20 et 60 ans.

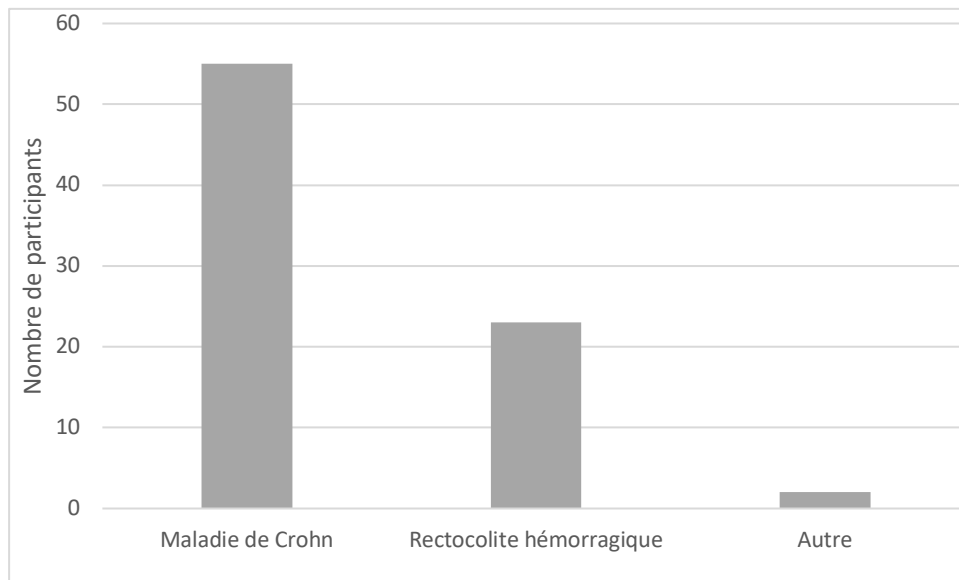


Figure 25 : Nombre de participants selon la maladie (n=80)

Avec un total de 55 (n total = 80), les patients atteints de la maladie de Crohn représentent 68,75% des répondants. Les personnes atteintes de la RCH sont au nombre de 23 (n total = 80) soit 28,75% et les personnes atteintes d'une autre MICI (colites indéterminées) au nombre de 2, ce qui représente 2,5% de l'effectif total des 80 répondants.

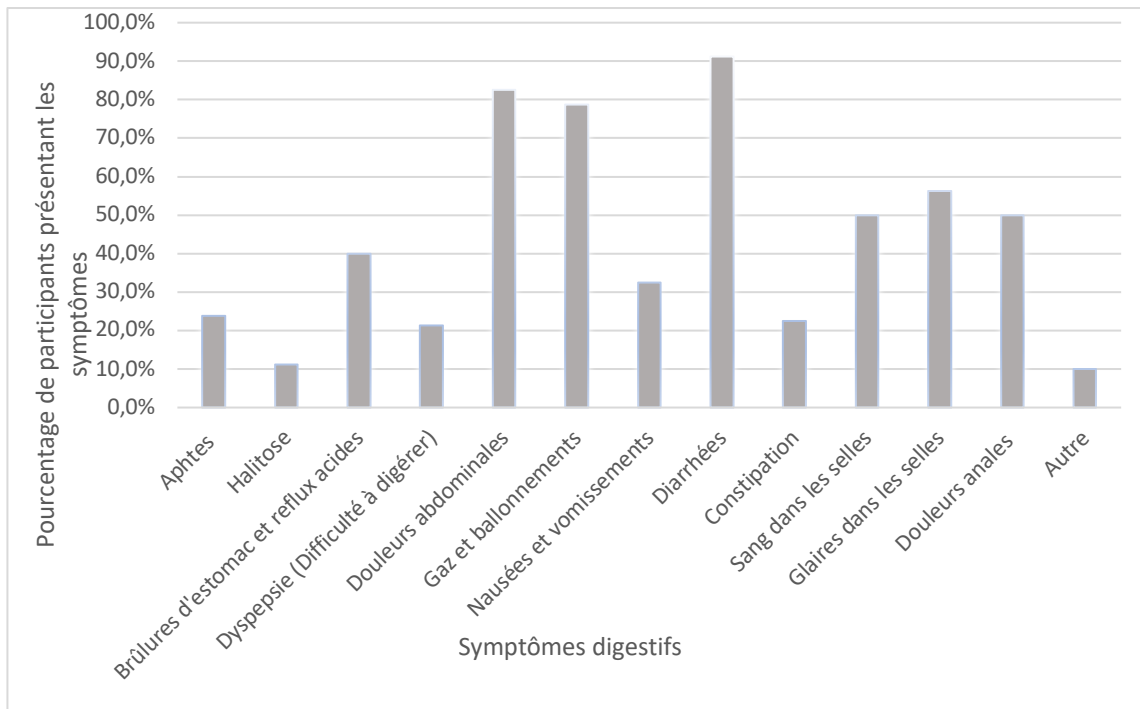


Figure 26 : Pourcentage de participants présentant différents symptômes digestifs (n=80)

Concernant les symptômes intestinaux observés, une majeure partie des 80 patients présente des diarrhées (91,3%, soit 73 personnes), des douleurs abdominales (82,5%, soit 66 personnes) ainsi que des gaz et ballonnements (78,8%, soit 63 personnes). (Figure 26)

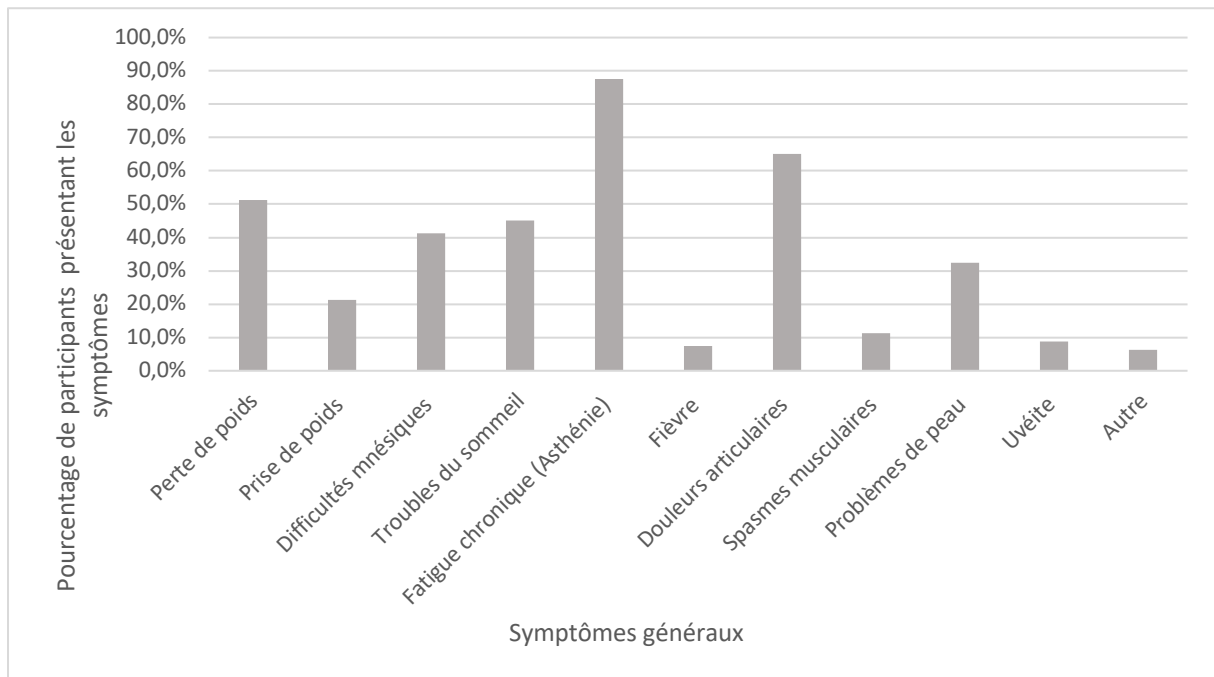


Figure 27 : Pourcentage de participants présentant différents symptômes généraux (n=80)

Une grande hétérogénéité de symptômes généraux est observée sur nos 80 répondants, avec une très forte proportion de patients souffrant d’asthénie (87,5%, soit 70 personnes), de douleurs articulaires (65%, soit 52 personnes), de perte de poids (51,3%, soit 41 personnes) ou de troubles du sommeil (45%, soit 36 personnes). (Figure 27)

Concernant la médication standard, la plupart des 80 participants prennent un traitement chronique dans le cadre de leur MICI (72 personnes). Les immunosuppresseurs sont les médicaments les plus fréquemment cités (Humira®, Stelara®, Entyvio®, Hyrimoz®, Remicade®).

Les résultats de la consommation de cannabinoïdes sont présentés dans le tableau 7 :

*Tableau 7 : Pourcentage de consommateurs de cannabis et ses dérivés selon le profil des participants (n=29)*

<b>Nombre de personnes ayant déjà eu recours aux produits à base de cannabis (n=29/80)</b>	
<b>Sexe</b>	
<b>Femme</b>	24/66 (36,4%)
<b>Homme</b>	5/14 (35,71%)
<b>Pays</b>	
<b>France</b>	21/55 (38,2%)
<b>Belgique</b>	8/24 (33,3%)
<b>Type de MICI</b>	
<b>Crohn</b>	21/55 (38,2%)
<b>RCH</b>	6/23 (26,1%)

Au niveau de la consommation de cannabinoïdes, 36,2%, soit 29 personnes sur les 80 participants ont déclaré avoir déjà consommé au cours de leur vie des produits à base de cannabis.

Ce tableau illustre une consommation relativement similaire entre les hommes et les femmes avec pour chacun un peu plus d’un tiers de consommateurs. En effet, sur le total de 66 femmes participant à l’étude parmi les 80 répondants, 24 d’entre elles (soit 36,4%) sont

consommatrices de cannabis. Chez les 14 hommes participant à l'étude, 5 d'entre eux (soit 35,71%) ont mentionné une consommation actuelle ou passée de cannabis et ses dérivés.

Il en est de même pour la France et la Belgique qui partagent une consommation à peu près équivalente. Les patients atteints d'une maladie de Crohn semblent consommer davantage que ceux atteints d'une RCH.

La fréquence de consommation est très variable parmi les répondants. Près de la moitié des 29 consommateurs ont une consommation quotidienne ou pluriquotidienne (48,3%, soit 14 personnes), 10,3% consomment de manière mensuelle (soit 3 personnes) et 34,5% (soit 10 personnes) moins d'une fois par mois.

La composition des substances utilisées était pour 26 des 29 consommateurs à base de CBD uniquement, pour 2 personnes à base de THC pur et pour 4 d'entre eux un mélange THC/CBD.

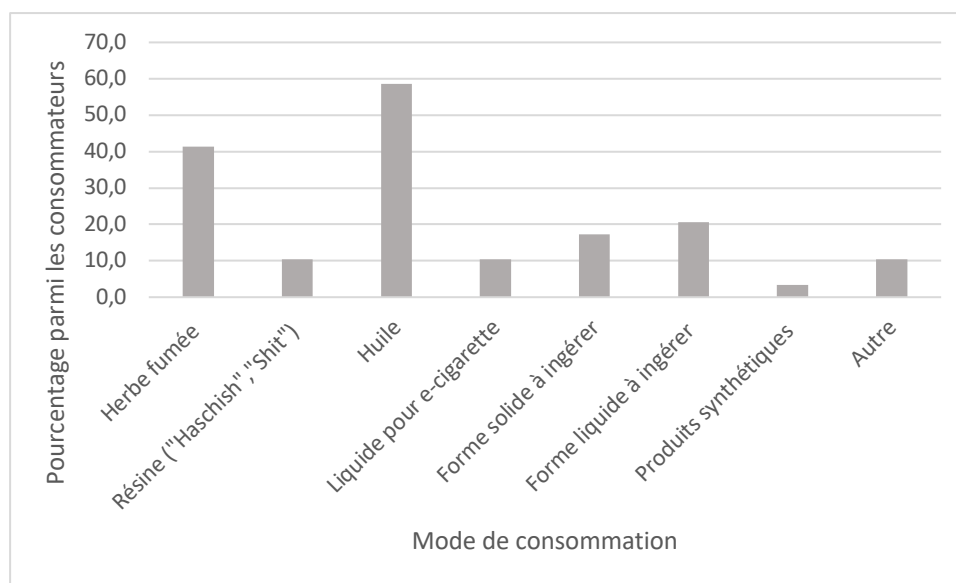


Figure 28 : Pourcentage de consommateurs selon le mode de consommation (n=29)

La figure 28 indique les modes de consommations les plus utilisés chez les 29 consommateurs. Les modes les plus courants sont l'huile (58,6%, n=17) et l'herbe fumée (41,4%, n=12). Dans une moindre mesure, on retrouve les formes liquides et solides à ingérer et enfin la résine de cannabis puis les produits synthétiques.

Il est important de mentionner qu'une grande partie des 29 consommateurs se sont fournis dans une boutique de CBD/pharmacie (48,3%, n=14) ou bien directement sur internet (41,4%,

n=12) et qu'aucun d'entre eux ne s'est fourni à l'aide d'une prescription. Cela signifie que la totalité des consommations représente une automédication.

*Tableau 8 : Moyenne de l'amélioration des symptômes digestifs sur une échelle de 0 à 5 (n=29)*

	<b>Crohn</b>	<b>RCH</b>
<b>Symptômes digestifs</b>		
<b>Aphtes</b>	0,86	NA*
<b>Halitose</b>	0	NA
<b>Éructation</b>	0	NA
<b>Brûlures d'estomac</b>	0,91	NA
<b>Dyspepsie</b>	0,90	NA
<b>Gaz et ballonnements</b>	1,95	0,83
<b>Nausées et vomissements</b>	1	NA
<b>Glaire dans les selles</b>	1,14	0,25
<b>Douleurs anales</b>	2,17	0,33

\*NA = Non applicable en raison d'un nombre de réponses insuffisantes

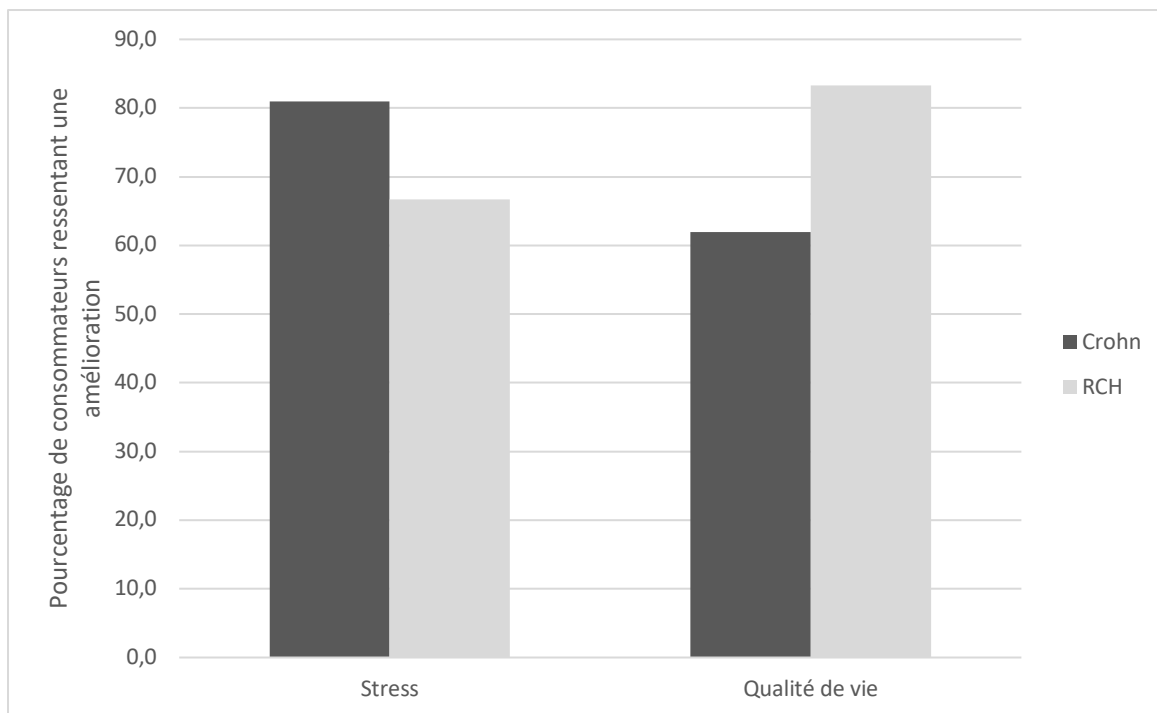
Bien que nous n'ayons pu analyser l'amélioration des douleurs abdominales, du sang dans les selles, de la constipation et des diarrhées dans notre étude, l'amélioration des autres symptômes digestifs (Tableau 8) par la prise de cannabinoïdes reste modérée avec une amélioration nette uniquement des douleurs anales (amélioration moyenne de 2,17 points sur 5) ainsi que des gaz et ballonnements (amélioration moyenne de 1,95 points sur 5) chez des personnes atteintes de la maladie de Crohn (n=21). La prise de cannabinoïdes ne semble cependant pas favorable à une diminution de l'halitose ou des éructations et dans une moindre mesure à une diminution des aphtes, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées/vomissements et des glaires dans les selles.

Tableau 9 : Moyenne de l'amélioration des symptômes généraux sur une échelle de 0 à 5 (n=29)

<b>Symptômes généraux</b>	
<b>Perte de poids</b>	1,58
<b>Prise de poids</b>	1,33
<b>Difficultés mnésiques</b>	0,73
<b>Troubles du sommeil</b>	3,6
<b>Asthénie</b>	1,52
<b>Fièvre</b>	1,5
<b>Douleurs articulaires</b>	2,82
<b>Spasmes musculaires</b>	3,7
<b>Problèmes de peau</b>	0,44
<b>Uvéite</b>	0

L'amélioration des symptômes généraux des MICI s'est avérée plus marquée chez les 29 consommateurs avec notamment une diminution des spasmes musculaires (amélioration moyenne de 3,7 points sur 5), une diminution des troubles du sommeil (amélioration moyenne de 3,6 points sur 5) et une diminution des douleurs articulaires (amélioration moyenne de 2,82 points sur 5).

La perte de poids semble être compensée légèrement par une prise de cannabinoïdes (amélioration de 1,58 points sur 5).



*Figure 29 : Pourcentage de participants ressentant une amélioration de leur qualité de vie et de leur stress par la consommation de cannabinoïdes selon le type de maladie (n=29)*

La figure 29 illustre l'impact des cannabinoïdes sur l'amélioration de la qualité de vie et du stress des 29 consommateurs. On y remarque que le stress a été réduit chez plus de 80% des patients atteints de la MC (n=21) et chez plus de 66% des patients souffrant de RCH (n=6). Quant à la qualité de vie, elle est elle aussi augmentée chez une large partie des consommateurs (plus de 60% des patient atteints de la MC (n=21) et plus de 80% des patients atteints de RCH (n=6)).



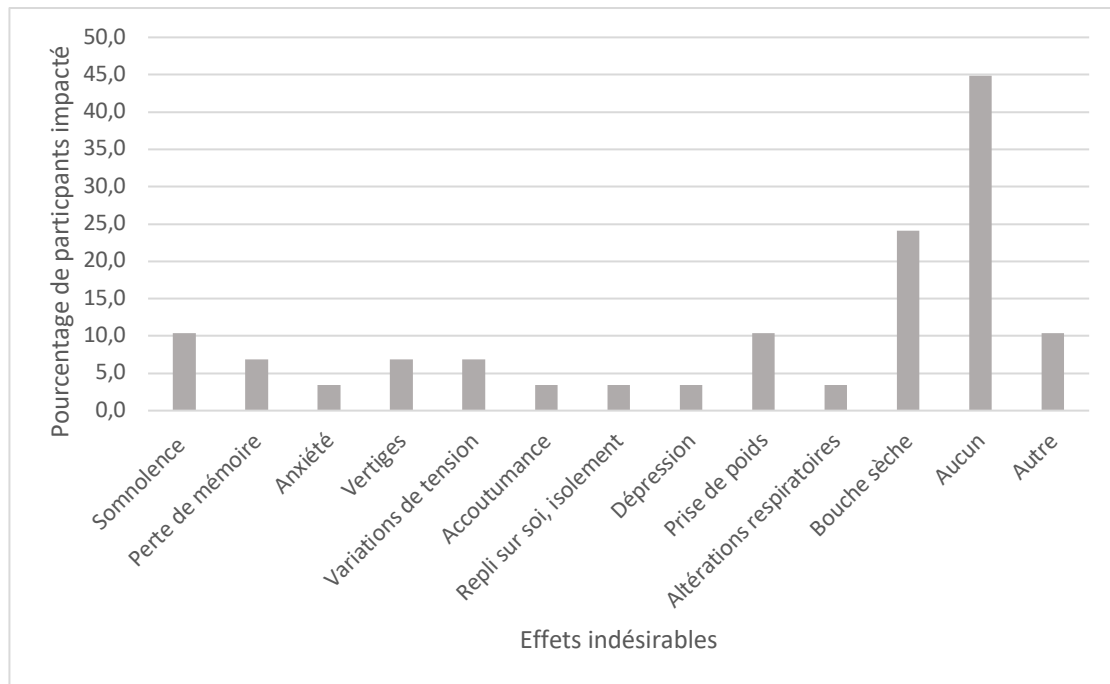


Figure 30 : Pourcentage de consommateurs impactés selon l'effet indésirable (n=29)

Près de 45% des consommateurs (13 patients sur les 29) déclarent ne présenter aucun effet indésirable. Les effets secondaires majoritairement décrits sont la bouche sèche (24,1%, n=7), la somnolence (10,3%, n=3) ainsi que la prise de poids (10,3%, n=3). Dans les réponses « autres », on retrouve la « constipation » et « la perte d'efficacité » (= accoutumance).

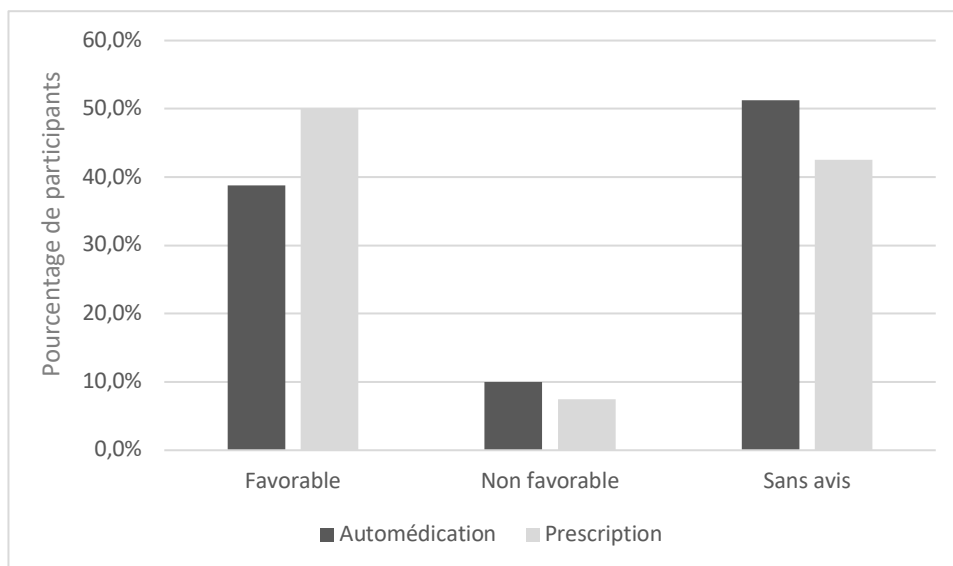


Figure 31 : Avis des participants sur la prescription et l'automédication par cannabinoïdes (n=80)

Enfin, l'avis de la totalité des 80 participants concernant la prescription médicale et/ou l'automédication par cannabis dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a été demandé.

L'automédication par cannabinoïdes est recommandée par 38,75% (n=31) des participants. La majorité d'entre eux (51,3%, n=41) n'a pas souhaité donner son avis sur le sujet. Dans les commentaires certains participants mentionnent l'accompagnement nécessaire de cette consommation par un spécialiste : « Je pense que oui les produits à base de cannabis peuvent nous aider, nous malades. Mais je ne préconiserai pas l'automédication, un conseil d'un spécialiste (pharmacien, médecin) sera tout de même bien » ; « Il serait préférable que cette consommation soit suivie médicalement malheureusement quasi aucun médecin généraliste ne prend cela en charge » ; « Sous avis médical » ; « Mais en complément de son traitement ». D'autres encore évoquent l'effet du CBD sur eux ou la difficulté à se fournir : « Surtout le CBD associé à une faible concentration » ; « Je pense que je ne suis pas sensible au CBD, je pense de plus en plus essayer de la marijuana mais l'effet l'euphorisant et être défoncé ne me plaisent pas. Après si les gens sont sensibles au CBD ou autre je dis oui et pourquoi pas. » ; « J'aimerais bien essayer pour voir si ça m'apporte un confort. Mais je trouve ça cher. » ; « Ho que oui mais la plante réellement ! Le CBD uniquement est totalement inefficace sur moi (ou alors je n'ai pas eu de bon produit) et depuis que je n'en fume plus : c'est catastrophique pour mon Crohn... mais comment ne pas être hors la loi si je cultive mes plants. ? ».

La prescription du cannabis et de ses dérivés est recommandée par la moitié des 80 participants et 42,5%, soit 34 d'entre eux n'ont pas souhaité donner leur avis sur le sujet. Dans les commentaires, deux d'entre eux évoquent l'association nécessaire du CBD avec d'autres dérivés : « Surtout le CBD, mais associé absolument à d'autres dérivés cannabinoïdes (CBG, CBN, CBC, etc.) mais également et surtout avec du THC (à faible dose), pour obtenir le meilleur effet possible. Il a été prouvé par différentes recherches que la présence du THC en très faible quantité améliorerait fortement les effets du CBD » ; « Mais pas le cbd uniquement ».

## 2.4 Discussion

Notre étude décrit la prise réelle de cannabinoïdes chez un échantillon de 80 patients atteints de MICI et situés dans différents pays francophones (France, Belgique et Suisse). Le nombre de participants est peu élevé (80 réponses sur les 20 000 membres des groupes Facebook), cela pouvant se justifier par un manque de temps ou d'intérêt des membres des groupes sur le sujet. C'est la limite principale de notre étude.

Comme décrit dans la littérature scientifique et en clinique, une grande partie des participants souffrent de symptômes digestifs comme la diarrhée, les douleurs abdominales ou bien les gaz et ballonnements. (41) Les symptômes généraux décrits correspondent également à ceux retrouvés dans la littérature avec une prédominance d'asthénie et de douleurs articulaires. (43)

25 des 29 consommateurs de cannabinoïdes étaient sous thérapie chronique dans le cadre de leur maladie. Or, nombreuses sont les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques induites par le CBD ou le THC et à l'origine de variations de concentrations des médicaments dans le sang. Les thérapies chroniques étant pour la plupart des immunosuppresseurs, donc à marge thérapeutique étroite, on remarque l'importance d'être bien informé par un professionnel de santé et d'en avertir son spécialiste prescripteur de l'utilisation concomitante de cannabinoïdes.

Globalement, plus d'un tiers des participants à notre questionnaire (36,3%, n=29) ont déclaré avoir déjà eu recours au cannabis et ses dérivés en automédication pour soulager les symptômes de leur maladie.

Un pourcentage qui semble moins élevé que dans l'étude de Lal et al. où l'on retrouvait 51% des 100 patients atteints de RCH et 48% des 191 patients atteints de MC ayant déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Cependant, dans cette étude tous ne l'avaient pas utilisé dans l'objectif de prendre en charge les symptômes de leur maladie. En effet, seulement 33% des consommateurs atteints de RCH et 50% des consommateurs atteints de MC l'ont utilisé dans cet optique de prise en charge de leurs symptômes. (129) On comprend ainsi comparativement que la proportion générale de patients ayant eu recours au cannabis dans l'optique spécifique de soulager leurs symptômes associés aux MICI est relativement élevé dans notre échantillon.

Cette variable de consommation peut s'expliquer en partie par le fait que notre étude considère l'usage de tous les cannabinoïdes et pas seulement l'utilisation de la plante de cannabis entière. En effet, une grande partie des consommateurs de notre étude ont déclaré ne consommer que des produits à base de CBD (26 patients sur 29). Ce dernier étant légal en

France et en Belgique, sa consommation semble plus facile d'accès que la plante de cannabis entière.

Autre fait intéressant, ce sont les modes de consommation utilisés. Sans surprise, ce sont les huiles qui sont arrivées en tête (17 consommateurs sur 29), suivies de l'herbe fumée (12 consommateurs sur 29). Les huiles ont la particularité d'être fortement concentrées en cannabinoïdes.

Au sujet de l'amélioration des symptômes digestifs des différents consommateurs de notre étude, les résultats sont variables. Seules les douleurs anales ainsi que les gaz et ballonnements semblent avoir été réduits. À la suite d'un souci informatique, l'impact sur les douleurs abdominales, le sang dans les selles, les diarrhées et la constipation n'a pas pu être étudié car il n'apparaissait pas dans le questionnaire accessible au public sur LimeSurvey. C'est une des limites majeures de notre étude, à l'origine d'un biais statistique.

Les troubles du sommeil, les spasmes musculaires ainsi que les douleurs articulaires sont les symptômes qui semblent les mieux pris en charge par la consommation de cannabinoïdes chez les patients de notre étude. Il n'est toutefois pas possible de conclure à une significativité des résultats étant donné les contraintes mentionnées dans la partie « matériels et méthodes ».

Les résultats semblent correspondre aux données de la littérature pour les douleurs articulaires et les spasmes musculaires. En effet, l'efficacité des cannabinoïdes sur les douleurs articulaires a été étudiée par Richard et Rachel Miller, concluant leur utilisation dans cette indication comme très prometteuse.(134) D'autre part, la méta-analyse de B. Koppel a passé en revue la recherche clinique sur le sujet et met en avant l'efficacité directe du cannabis sur les symptômes dystoniques apparentés aux spasmes musculaires.(135) L'Epidiolex® possède en effet une AMM dans la prise en charge des spasticités liées à la sclérose en plaque, expliquant possiblement le score d'amélioration le plus élevé de l'étude pour ce symptôme. Concernant, l'effet bénéfique du cannabis sur le sommeil, la revue complète de la littérature de Kolla et al. se veut plus mitigée que les résultats de notre questionnaire.(110) En effet, encore peu de preuves convaincantes mettent en avant une amélioration significative des troubles du sommeil par le cannabis. Il est difficile de définir si la consommation a amélioré directement le sommeil ou bien si cela est secondaire à une amélioration du stress et des autres symptômes ressentis par les patients.

Outre les points d'amélioration mentionnés dans notre questionnaire, 55% (n=16) des 29 consommateurs ont déclaré au moins un effet indésirable lié à la consommation de

cannabinoïdes. La xérostomie apparaît comme le principal effet secondaire des consommateurs (24,1%, n =7). Cela s'explique par la présence de récepteurs CB1 et CB2 au niveau des glandes sous-maxillaires. Le CBD agit sur ces récepteurs via le système endocannabinoïdes alors que le THC agit comme agoniste direct de ces récepteurs. Les deux molécules sont alors susceptibles de provoquer une sensation de bouche sèche. Cet effet se retrouve cependant pour de nombreuses classes thérapeutiques, notamment les antidépresseurs tricycliques ou bien les opioïdes.

Contrairement à l'étude de Nora D. Volkow paru en 2014 mentionnant l'altération des connections neuronales au niveau du cortex chez les fumeurs de cannabis réguliers pouvant être à l'origine de troubles psychotiques, seulement 10% (n=3) des consommateurs (n=29) de notre étude ont mentionné un effet de somnolence et 6,9% (n=2) des troubles de la mémoire ou confusion. (115) Cette différence peut en partie s'expliquer par le fait que les produits consommés sont composés à 89,7% de CBD uniquement. Or le CBD n'est pas une molécule psychoactive contrairement au  $\Delta^9$ -THC.

Ensuite, un des objectifs de notre étude consistait à évaluer l'impact de la consommation de cannabinoïdes sur la qualité de vie et le stress des patients. Au vu des résultats, nombreuses sont les personnes pour lesquelles l'usage de cannabinoïdes a eu un impact positif sur ces deux variables. Cela concorde avec les précédentes études de la littérature et confirme l'intérêt de ces substances dans l'amélioration du quotidien des personnes atteintes de MICI.

L'étude de Lahat et al. sur une cohorte de 13 patients atteints de MICI reconnaît effectivement une amélioration significative de leur qualité de vie après 3 mois de traitement au cannabis inhalé. Cette amélioration de la qualité de vie se traduit par une meilleure perception générale de leur santé, de leur fonctionnement social, de leur douleur physique et de leur dépression. Les patients ont pris en moyenne 4,3 kg durant le traitement et l'indice moyen de Harvey-Bradshaw (permettant d'évaluer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients) a été réduit de 11,36 à 5,72. (130),(136)

Comme le souligne la méta-analyse de Corneliu N. Staciu et al. publiée dans la revue *Psychiatric services* en 2021, les effets anxiolytiques des cannabinoïdes se sont révélés statistiquement significatifs pour des doses faibles et des durées suffisamment longues d'administration. A fortes doses, les cannabinoïdes seraient davantage anxiogène. (112)

En conclusion, notre étude a permis de connaître l'avis d'un échantillon de personnes francophones atteintes de MICI au sujet de l'automédication ou de la prescription du cannabis et de ses dérivés dans le cadre d'une prise en charge de leur maladie. Ceux qui se sont

exprimés sur le sujet étaient presque unanimes pour favoriser le développement de la prescription de cannabinoïdes dans un objectif thérapeutique. Les réponses étaient en revanche plus contrastées au sujet de l'automédication et certains ont mis en avant le caractère dangereux de celle-ci en commentaire. En effet, l'automédication peut sous-entendre une banalisation de la consommation de ces produits qui peuvent pourtant modifier la pharmacocinétique de leur traitement chronique par une interaction au niveau des récepteurs ou des protéines plasmatiques et induire des effets indésirables non négligeables.

Il semble donc important pour les professionnels de santé de se former sur ce sujet afin de promouvoir des campagnes de prévention sur le cannabis et ses dérivés adaptées au grand public et de prodiguer des conseils spécifiques à chaque patient souhaitant avoir recours à ce type de médication.

## Partie 3 Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin touchent des millions de personnes dans le monde. Elles sont le plus souvent diagnostiquées chez des individus jeunes et peuvent avoir des répercussions sur la qualité de vie des malades et leur capacité à travailler, comme l'illustre le tableau 6 de notre étude avec une proportion non négligeable de patients en arrêt de travail en maladie ou en invalidité. L'impact économique de la prise en charge de ces pathologies est très élevé en raison des incapacités à travailler et de toutes les thérapeutiques qui se sont développées pour faire face à la maladie, notamment les immunothérapies dont le coût est élevé.

Ces thérapeutiques, bien qu'elles soient de plus en plus nombreuses, ne sont pas toutes très bien tolérées et parfois insuffisantes pour traiter les symptômes de certains patients. Face à une absence de solutions suffisamment efficace, de nombreux patients se tournent vers l'automédication. Notre échantillon de malades le montre, notamment par une forte proportion d'entre eux ayant déjà eu recours au cannabis et ses dérivés pour traiter leurs symptômes.

Notre échantillon de consommateurs confirme les bienfaits des cannabinoïdes sur quelques symptômes tels que les troubles du sommeil, la spasticité musculaire, les douleurs articulaires ou bien les gaz et ballonnements. Plus globalement, les usagers revendiquent une hausse de leur qualité de vie ainsi qu'une diminution de leur stress. Cela suggère une évolution favorable à l'utilisation des cannabinoïdes dans le cadre des MICI.

Cependant, il est important de noter que les effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas présents chez tous les consommateurs, sont nombreux et variés. La consommation à long terme peut amener notamment à une dépendance physique et psychologique chez des individus prédisposés.

D'autre part, les interactions pharmacocinétiques avec les traitements médicamenteux sont nombreuses et peuvent être à l'origine d'effets indésirables ou d'une modification de l'efficacité du médicament notamment les immunothérapies.

En conséquence de cela, la décision d'utiliser du cannabis ou ses dérivés dans la prise en charge des MICI doit être prise en accord avec un professionnel de santé qui pourra évaluer la balance bénéfices/risques de cette consommation.

Aujourd'hui, les données sur l'utilisation du cannabis pour traiter les MICI sont encore limitées et des recherches supplémentaires sont nécessaires. Selon clinicaltrials en mai 2023, 7 études sont en cours sur le sujet dont 4 en Israël, 2 au Canada et une aux États-Unis. Ces recherches pourraient permettre de faire évoluer l'utilisation du cannabis thérapeutique dans les prochaines années.



## **Annexes :**

Annexe 1 :

### Questionnaire :

Introduction :

Bonjour, Nous vous contactons ce jour à travers votre association de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) afin de faire progresser la recherche médicale. L'étude à laquelle vous pouvez participer grâce au questionnaire, dont vous retrouverez le lien à la fin de cette page, s'inscrit dans une volonté globale médicale d'améliorer la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Nous nous intéressons à l'automédication avec du cannabis dit "thérapeutique" ou des dérivés tels que les huiles de CBD (Cannabidiol) disponibles dans certains commerces dans les pays francophones des patients atteints de MICI. Ce questionnaire n'est en aucun cas obligatoire, vous êtes libre de le remplir ou non en fonction de votre disponibilité et de votre intérêt. Sachez par ailleurs que toutes les données/informations sont anonymes et confidentielles, conformément à la loi RGPD et stockées sur le serveur de l'Université de Nantes. Nous vous remercions par avance de votre participation à cette étude dont le temps de réponse est estimé entre 5 et 10 min et qui permettra d'acquérir une première base de données statistiques sur l'automédication par cannabis de patients atteints de MICI.

Sorin Maxime, étudiant en 6ème année de pharmacie à Nantes.

Dr Lejczak Sarah, médecin généraliste et médecin de la douleur.

Pr Nizard Julien, médecin de la douleur et rhumatologue.

#### **1. Dans quel pays résidez-vous ?**

- France
- Belgique
- Suisse
- Canada

**2. Quel âge avez-vous ?**

- Moins de 20 ans
- 20 - 30 ans
- 30 - 40 ans
- 40 – 50 ans
- 50 – 60 ans
- 60 – 70 ans
- 70 ans et plus

**3. Quel est votre sexe physiologique ?**

- Femme
- Homme

**4. Quelle est votre situation socioprofessionnelle ?**

- Étudiant
- En activité
- Au chômage
- A la retraite
- Mère/Père au foyer
- En invalidité
- En arrêt maladie

**5. De quelle maladie inflammatoire chronique intestinale souffrez-vous ?**

- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Aucune de ces maladies (Troubles fonctionnels intestinaux)

**6. Quels sont les symptômes intestinaux liés à votre maladie ?**

- Aftes
- Halitose (Mauvaise haleine)
- Éructation incontrôlée
- Brûlures d'estomac et reflux acides
- Dysphagie (Difficulté à avaler)
- Dyspepsie (Difficulté à digérer)

- Douleurs abdominales
- Gaz et ballonnements
- Nausées et vomissements
- Diarrhées
- Constipation
- Sang dans les selles
- Glaires dans les selles
- Douleurs anales (Fissures, Ulcérations, Hémorroïdes)
- Autre : *Mentionner*

**7. Quels sont les symptômes généraux de votre maladie ?**

- Perte de poids
- Prise de poids
- Difficultés mnésiques (Pertes de mémoire, troubles de la concentration)
- Troubles du sommeil
- Fatigue chronique (Asthénie)
- Fièvre
- Douleurs articulaires
- Spasmes musculaires
- Problèmes de peau (Ex : Érythème noueux...)
- Uvéite
- Autre : *Mentionner*

**8. Avez-vous un traitement chronique concernant votre maladie ? Si oui lequel ?**

- Non
- Oui : *Mentionner*

**9. Avez-vous déjà utilisé du cannabis plante (herbe ou résine) ou ses dérivés (huile de CBD, huile de chanvre à 0%, THC) pour traiter des symptômes en lien avec votre maladie ?**

- Oui
- Non

Si oui passez à la question 9, sinon passez à la question 17

**10. Sous quelle forme avez-vous consommé ces substances ?**

- Sous forme d'herbe fumée ou en tisane (« marijuana », « beuh », « ganja »)
- Sous forme de résine (« haschich », « shit »)
- Sous forme d'huile
- Sous forme de liquide pour cigarettes électroniques
- Sous forme de bonbons, gâteaux, glaces, beurres (forme solide à ingérer)
- Sous forme de produits synthétiques (« Buddha blue », « Spice », « K2 »)
- Sous une autre forme : *Mentionner*

**11. Ces substances contenaient :**

- Du CBD pur
- Du THC pur
- Un mélange THC/CBD

**12. Comment l'avez-vous obtenu ?**

- Par intermédiaire d'un parent, d'un ami
- Dans une boutique / Pharmacie en vente libre
- Sur internet
- A partir de vos propres plants cultivés
- Sur prescription en pharmacie
- Autre : *Mentionner*

**13. A quelle fréquence consommez-vous ?**

- Pluriquotidien
- Quotidien
- Plurihebdomadaire
- Hebdomadaire
- Plurimensuel
- Mensuel
- Moins d'une fois par mois

**14. La prise de cannabinoïdes a-t-elle amélioré vos symptômes digestifs et si oui comment jugez-vous cette amélioration ? Échelle de 0 (Aucune amélioration) à 5 (Amélioration totale)**

*Attention, ne noter que les symptômes précédemment cités*

	-	Aphtes				
0	1	2	3	4	5	
	-	Halitose (Mauvaise haleine)				
0	1	2	3	4	5	
	-	Éructation incontrôlée				
0	1	2	3	4	5	
	-	Brûlures d'estomac et reflux acides				
0	1	2	3	4	5	
	-	Dysphagie (Difficulté à avaler)				
0	1	2	3	4	5	
	-	Dyspepsie (Difficulté à digérer)				
0	1	2	3	4	5	
	-	Douleurs abdominales				
0	1	2	3	4	5	
	-	Gaz et ballonnements				
0	1	2	3	4	5	
	-	Nausées et vomissements				
0	1	2	3	4	5	
	-	Diarrhées				
0	1	2	3	4	5	
	-	Constipation				
0	1	2	3	4	5	
	-	Sang dans les selles				
0	1	2	3	4	5	

- Glaires dans les selles  
0      1          2          3          4          5

- Douleurs anales (Fissures, Ulcérations, Hémorroïdes)  
0      1          2          3          4          5

- Autre : *Mentionner*  
0      1          2          3          4          5

**15. La prise de cannabinoïdes a-t-elle amélioré vos symptômes généraux et si oui comment jugez-vous cette amélioration ? Échelle de 0 (Aucune amélioration) à 5 (Amélioration totale)**

*Attention, ne noter que les symptômes précédemment cités*

- Perte de poids  
0      1          2          3          4          5

- Prise de poids  
0      1          2          3          4          5

- Difficultés mnésiques (Pertes de mémoire, troubles de la concentration)  
0      1          2          3          4          5

- Troubles du sommeil  
0      1          2          3          4          5

- Fatigue chronique (Asthénie)  
0      1          2          3          4          5

- Fièvre  
0      1          2          3          4          5

- Douleurs articulaires  
0      1          2          3          4          5

0            - Spasmes musculaires  
              1            2            3            4            5

0            - Problèmes de peau (Ex : Érythème noueux...)  
              1            2            3            4            5

0            - Uvéite  
              1            2            3            4            5

0            - Autre : *Mentionner*  
              1            2            3            4            5

**16. Cette consommation a-t-elle permise de réduire votre stress ?**

- Oui
- Non

**17. Cette consommation a-t-elle permise d'améliorer votre qualité de vie ?**

- Oui
- Non

**18. Quels sont les effets indésirables que vous avez pu ressentir suite à cette consommation de cannabis ?**

- Somnolence
- Fatigue
- Perte de concentration, perte de mémoire, confusion
- Anxiété
- Hallucinations
- Vertiges
- Variations de tension
- Dépendance
- Accoutumance
- Repli sur soi, isolement
- Dépression
- Perte de poids
- Prise de poids

- Altération de la capacité respiratoire
- Nausées / Vomissements
- Douleurs abdominales
- Diarrhées
- Bouche sèche
- Autre : *Citez*
- Aucun

**19. Recommanderiez-vous l'automédication par cannabis et ses dérivés dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?**

- Oui : Pourquoi ?
- Non : Pourquoi ?

**20. Recommanderiez-vous la prescription de cannabis et ses dérivés dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?**

- Oui : Pourquoi ?
- Non : Pourquoi ?



## **Bibliographie :**

1. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, et al. La définition révisée de la douleur de l'IASP et les notes complémentaires : les considérations pour la profession de la physiothérapie. *Physiother Can.* 2021;73(2):106-9.
2. CIM-11 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 11e version) | ICIS [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cihi.ca/fr/normes-et-soumission-de-donnees/codification-et-classification/cim-11-classification-statistique>
3. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 1 juill 2013;111(1):13-8.
4. Douleur · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
5. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 7 janv 2014;20(1):91-9.
6. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 1 déc 2018;98(11):661-9.
7. 2019\_fiche\_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: [http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/12/2019\\_fiche\\_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/12/2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf)
8. Anamorphik S. MICI – Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet.* 23 déc 2017;390(10114):2769-78.
10. Observatoire National des MICI – Trouver des pistes de recherche, établir des facteurs de risques, améliorer la vie des malades [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/>
11. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
12. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 1 déc 2019;2019:7247238.
13. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases.

Mayo Clin Proc. janv 2019;94(1):155-65.

14. Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górka S. The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD)—A Critical Review. *Nutrients*. 2 juill 2020;12(7):1973.
15. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2020;26(6):820-42.
16. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. sept 2015;47(9):979-86.
17. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 janv 2017;152(2):313-321.e2.
18. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TIA, Binder V. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 10 janv 1991;324(2):84-8.
19. Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et hérédité [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/s-informer-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-heredite/>
20. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 21 janv 2016;22(3):895-905.
21. Campmans-Kuijpers MJE, Dijkstra G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). *Nutrients*. 25 mars 2021;13(4):1067.
22. Nicolaidis S, Vasudevan A, Long T, van Langenberg D. The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. avr 2021;19(2):158-70.
23. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The Inflammatory Bowel Diseases and Ambient Air Pollution: A Novel Association. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. nov 2010;105(11):2412.
24. Hart A, Kamm MA. Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(12):2017-28.
25. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 1 juill 2004;3(5):394-400.
26. Russel M, Dorant E, Brummer RJ, Kruijs MA, Muris J, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: Results of a large case-control study. *South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology*. 1 août 1997;113:377-82.
27. Nguyen LH, Örtqvist AK, Song M, Joshi AD, Staller K, Chan AT, et al. Antibiotic use and

the development of inflammatory bowel disease: a national case/control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* nov 2020;5(11):986-95.

28. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2020;145(1):16-27.
29. Cresci GA, Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* déc 2015;30(6):734-46.
30. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 1 janv 2017;152(2):327-339.e4.
31. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* juin 2008;223:87-113.
32. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113-22.
33. Chirurgie générale, viscérale et digestive – 3e éd- R2C [Internet]. Éditions Med-Line. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/chirurgie-generale-viscerale-et-digestive-3e-ed-r2c/>
34. Chirurgie générale, viscérale et digestive – 3e éd- R2C [Internet]. Éditions Med-Line. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/chirurgie-generale-viscerale-et-digestive-3e-ed-r2c/>
35. Les symptômes des poussées de la rectocolite hémorragique - VIDAL [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/symptomes.html>
36. MICI – maladie inflammatoire chronique de l'intestin | ma vie avec la MICI... [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://ma-vie-avec-mici.ch/apercu-de-la-mici/mici#gref>
37. Anatomie et cytologie pathologiques | Livre + Compl. | 9782294758874 [Internet]. Elsevier Masson SAS. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/anatomie-et-cytologie-pathologiques-9782294758874.html>
38. Sténose - Parcours de a MII - Complications de l'IBD [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Complications-de-l-IBD/Retrecissement>
39. Comprendre la maladie de Crohn (MICI), les symptômes, les traitements [Internet]. AFA. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/>
40. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet.* 3 nov 2012;380(9853):1590-605.
41. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and

update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 1 févr 2018;64(2):20-57.

42. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 3 nov 2012;380(9853):1606-19.
43. Rizkou J, Aouroud H, Lairani F, Errami AA, Oubaha S, Samlani Z, et al. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: About an Epidemiological Survey. *Sch J Appl Med Sci.* 16 déc 2022;10(12):2414-8.
44. Anamorphik S. MICI – Les signes de la maladie [Internet]. CREGG. 2019 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
45. Elsevier. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) [Internet]. Elsevier Connect. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsinfirmier/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-ou-mici>
46. Maladie de Crohn : Diagnostic différentiel [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hep-crohn5.shtml>
47. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019) [Internet]. FMC-HGE. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/diagnostic-initial-suivi-des-mici-et-detection-des-complications-reco-ecco-esgar-2019/>
48. Moniuszko A, Wiśniewska A, Rydzewska G. Biomarkers in management of inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterol.* 2013;8(5):275-83.
49. Shi JT, Zhang Y, She Y, Goyal H, Wu ZQ, Xu HG. Diagnostic Utility of Non-invasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: An Umbrella Review. *Front Med.* 11 juill 2022;9:920732.
50. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis.* avr 2013;5(2):93-7.
51. Anamorphik S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
52. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* mars 2006;55(Suppl 1):i16-35.
53. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 1 déc 2012;6(10):991-1030.
54. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.*

2011;33(12):1332-9.

55. Boumessid K, Barreau F, Mas E. How Can a Polymeric Formula Induce Remission in Crohn's Disease Patients? *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(8):4025.
56. Les aminosalicylés (ASA) dans le cadre des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/aminosalicyles-asa/>
57. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* févr 2010;4(1):28-62.
58. Immunomodulateurs - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Traitement-et-medicaments/Immunosuppresseurs>
59. Inhibiteurs de JAK - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Treatment-and-Medications/JAK-inhibitors>
60. Modulateurs de récepteurs S1P - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Treatment-and-Medications/S1P-receptor-modulators>
61. Les traitements de la maladie de Crohn [Internet]. VIDAL. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments.html>
62. Les biothérapies dans le cadre des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
63. Biothérapies - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Traitement-et-medicaments/Biothrapies>
64. Antibiotiques - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Traitement-et-medicaments/Antibiotiques>
65. Chirurgie - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Traitement-et-medicaments/Chirurgie>
66. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 1 mai 2003;124(5):1202-9.
67. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory

Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 13 sept 2018;2018:8941340.

68. La transplantation fécale dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux-mici/transplantation-fecale-mici/>
69. 2.-Etude-AFIPA-HARRIS.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://biogaran.fr/wp-content/uploads/2021/03/2.-Etude-AFIPA-HARRIS.pdf>
70. Dalibon P. Accompagnement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Actual Pharm.* 1 avr 2015;54(545):35-6.
71. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 4 mars 2015;50(3):255-63.
72. Russo EB. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1614-48.
73. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: An Example of Taxonomic Neglect. *Bot Mus Leaf Harv Univ.* 1974;23(9):337-67.
74. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1 oct 2018;3(1):203-12.
75. COL [Internet]. COL. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.catalogueoflife.org/>
76. Parsons JL, Martin SL, James T, Golenia G, Boudko EA, Hepworth SR. Polyploidization for the Genetic Improvement of Cannabis sativa. *Front Plant Sci* [Internet]. 2019 [cité 27 mars 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00476>
77. Conneely LJ, Mauleon R, Mieog J, Barkla BJ, Kretzschmar T. Characterization of the Cannabis sativa glandular trichome proteome. *PLOS ONE.* 1 avr 2021;16(4):e0242633.
78. Paczesny M. Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation.
79. Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues.
80. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* juin 2021;6(6):607-15.
81. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 13 mars 2018;19(3):833.
82. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* nov 1988;34(5):605-13.
83. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice AS. Cannabinoids,

the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain* [Internet]. 15 mars 2021 [cité 1 avr 2023]; Publish Ahead of Print. Disponible sur:

<https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002268>

84. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 1 avr 2021;22(2):53-67.
85. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoïdes.html>
86. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* 1 janv 2004;20(1):45-53.
87. Le système des endocannabinoïdes | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/le-systeme-des-endocannabinoïdes>
88. Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 5 déc 2012;367(1607):3286-99.
89. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol.* sept 2017;4(3):210-8.
90. Booth JK, Page JE, Bohlmann J. Terpene synthases from *Cannabis sativa*. *PloS One.* 2017;12(3):e0173911.
91. Les flavonoïdes | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/les-flavonoïdes>
92. Bautista JL, Yu S, Tian L. Flavonoids in *Cannabis sativa*: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. *ACS Omega.* 18 févr 2021;6(8):5119-23.
93. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliabatella-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* 23 nov 2016;33(12):1357-92.
94. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:103-31.
95. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1344-64.
96. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology (Berl).* janv 2021;238(1):9-28.
97. Canada S. Effets du cannabis sur la santé [Internet]. 2018 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante/effets.html>
98. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA.

- Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2014;144:12-41.
99. Zawilska JB, Wojcieszak J. Spice/K2 drugs – more than innocent substitutes for marijuana. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 mars 2014;17(3):509-25.
100. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html>
101. Formes et modes de consommation [Internet]. NORML France. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/risques-dommages-cannabis/>
102. Stambouli H, El Bouri A, Bouayoun T. Évolution de la teneur en  $\Delta^9$ -THC dans les saisies de résines de cannabis au Maroc de 2005 à 2014. *Toxicol Anal Clin.* 1 juin 2016;28(2):146-52.
103. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 19 mars 2022;23(6):3344.
104. Voies d'administration et produits à base de cannabis à des fins thérapeutiques | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/voies-dadministration-et-produits-base-de-cannabis-des-fins-therapeutiques>
105. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int.* sept 2017;114(38):627-34.
106. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* oct 2015;12(4):747-68.
107. Downer EJ. Role of Cannabinoids in Inflammation. *Molecules.* 12 janv 2022;27(2):478.
108. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Res Int.* 4 déc 2018;2018:1691428.
109. Ingold FR, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2015;173(5):453-9.
110. Kolla BP, Hayes L, Cox C, Eatwell L, Deyo-Svendsen M, Mansukhani MP. The Effects of Cannabinoids on Sleep. *J Prim Care Community Health.* 22 avr 2022;13:21501319221081276.
111. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* oct 2015;12(4):825-36.
112. Stanciu CN, Brunette MF, Teja N, Budney AJ. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review. *Psychiatr Serv Wash DC.* 1 avr 2021;72(4):429-36.
113. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-89.



114. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017;8:9-37.
115. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 5 juin 2014;370(23):2219-27.
116. Vázquez M, Guevara N, Maldonado C, Guido PC, Schaiquevich P. Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. *BioMed Res Int.* 13 août 2020;2020:3902740.
117. CANN-DIR [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://cann-dir.psu.edu/>
118. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.
119. Que risque-t-on pour usage de drogues ? [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33341>
120. Cannabis thérapeutique [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
121. Expérimentation sur la délivrance de cannabis médical [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/experimentation-sur-la-delivrance-de-cannabis-medical>
122. l'Europe RT. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne [Internet]. *Touteurope.eu.* 2023 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
123. 3219.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/3219.pdf?folia=3217&version=long>
124. Législations sur les stupéfiants [Internet]. *Le Monde diplomatique.* 2019 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/cartes/legislation-drogues>
125. 2019-10-18-DP\_SFETD\_Douleur\_France.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/04/2019-10-18-DP\\_SFETD\\_Douleur\\_France.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/04/2019-10-18-DP_SFETD_Douleur_France.pdf)
126. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp.* 1 juin 2019;6(2):133-41.
127. Zielińska A, Sałaga M, Włodarczyk M, Fichna J. Focus on current and future management possibilities in inflammatory bowel disease-related chronic pain. *Int J Colorectal Dis.* 1 févr 2019;34(2):217-27.
128. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 mai 2009;15(5):778-88.
129. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct

2011;23(10):891.

130. Kienzl M, Storr M, Schicho R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol*. 2 janv 2020;11(1):e00120.
131. Phatak UP, Rojas-Velasquez D, Porto A, Pashankar DS. Prevalence and Patterns of Marijuana Use in Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. févr 2017;64(2):261-4.
132. Nduma BN, Mofor KA, Tatang J, Ekhatior C, Ambe S, Fonkem E. The Use of Cannabinoids in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Review of the Literature. *Cureus* [Internet]. 14 mars 2023 [cité 24 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/141323-the-use-of-cannabinoids-in-the-treatment-of-inflammatory-bowel-disease-ibd-a-review-of-the-literature>
133. Neufeld T, Pfuhlmann K, Stock-Schröer B, Kairey L, Bauer N, Häuser W, et al. Cannabis use of patients with inflammatory bowel disease in Germany: a cross-sectional survey. *Z Gastroenterol*. oct 2021;59(10):1068-77.
134. Miller RJ, Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint pain? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):59-67.
135. Koppel BS. Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):788-92.
136. Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of Cannabis Treatment on the Quality of Life, Weight and Clinical Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Prospective Study. *Gastroenterologia*. 17 nov 2011;85(1):1-8.
137. Hasenoehrl C, Storr M, Schicho R. Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 3 avr 2017;11(4):329-37.

---

Nom – Prénom : Sorin Maxime

Titre de la thèse : L'automédication par les cannabinoïdes chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

---

Résumé de la thèse :

La maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique sont deux pathologies qui se regroupent sous le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les MICI sont à l'origine de symptômes principalement intestinaux pouvant associer des douleurs digestives voire extradiigestives chroniques. Dans un objectif d'améliorer leur qualité de vie et de les soulager, les patients ont parfois recours à l'automédication. Le cannabis et ses dérivés apparaissent pour les patients comme un élément de choix dans cette automédication. La thèse s'articule autour d'une enquête épidémiologique anonyme de terrain sur l'automédication par cannabis de certains patients souffrant de MICI via les réseaux sociaux. Les résultats de l'enquête ont été analysés afin de connaître l'intérêt de cette automédication par cannabis et ses dérivés dans la prise en charge des patients atteints de MICI.

---

MOTS CLES

CANNABIS, CANNABINOIDES, MALADIE DE CROHN, RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE, AUTOMEDICATION

---

**Présidente** : Pr Catherine ROULLIER, Professeur de pharmacognosie à l'université de Nantes

**Directeur** : Pr Julien NIZARD, Médecin de la douleur et rhumatologue, Chef du service Douleurs, Soins Palliatifs et de Support

Dr Sarah LEJCZAK, Médecin généraliste et médecin de la douleur

**Membres du jury** : Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien d'officine