

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2015**

**THESES 2015 / TOU3 / 2106**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

GALAND Thomas

**CANNABIS : DE LA MOLÉCULE ET SA PHARMACOLOGIE AUX  
MÉDICAMENTS**

Le 11 Décembre 2015

Directeur de thèse : Professeur GAIRIN Jean-Édouard

**JURY**

Président :	Professeur GAIRIN Jean-Édouard
1er assesseur :	Docteur JOUANJUS Émilie
2ème assesseur :	Docteur TAFANI Mathieu

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

<b>Hospitalo-Universitaires</b>	<b>Universitaires</b>		
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

<b>Assistants Hospitalo-Universitaires</b>	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

## Sommaire

<b>Remerciements.....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE 1 : La plante Cannabis sativa, son histoire, et les molécules cannabinoïdes.....</b>	<b>6</b>
<b>I. Histoire d'une très ancienne addiction .....</b>	<b>7</b>
1. Un lien avec les dieux.....	8
2. Du cannabis pour soigner la peste.....	9
3. La coqueluche des intellectuels.....	10
4. Le poison des délinquants.....	11
5. Quelques dates : 3500 ans entre tolérance et répression.....	14
<b>II. Cannabinoïdes et cannabis.....</b>	<b>16</b>
1. La plante .....	16
a. Une recherche entravée.....	17
b. Une sexualité qui n'aide pas.....	19
c. Le chanvre industriel prioritaire.....	21
d. Le Canada : une ouverture contrôlée.....	23
e. Les formes.....	25
2. Une molécule stupéfiante.....	26
a. Le système endocannabinoïde.....	27
b. THC : un concurrent imbattable.....	34
c. Du plaisir à la dépendance.....	35
d. Toxicité neuronale.....	36
e. Cannabis, contextes et associations.....	37
f. Les cannabinoïdes de synthèse.....	40
3. Les effets indésirables : un large éventail.....	42
a. Effet sur le développement cérébral.....	42
b. Risques cardiovasculaires.....	49
c. Accident Vasculaire Cérébral.....	54

<i>d. Cancer du testicule</i> .....	56
<i>e. Dopage : des effets indésirables aux effets désirables</i> .....	59
<b>PARTIE 2 : L'épidémiologie et la législation</b> .....	<b>62</b>
<b>I. Au sein de l'Europe</b> .....	<b>64</b>
<b>II. Une politique essentiellement répressive, mais inefficace</b> .....	<b>66</b>
<b>III. Les cannabis de synthèse</b> .....	<b>70</b>
1. Aux Etats-Unis.....	70
2. En France.....	71
<b>PARTIE 3 : Le Cannabis Thérapeutique</b> .....	<b>73</b>
<b>I. Soigner avec du cannabis</b> .....	<b>74</b>
1. Indications possibles.....	74
2. Les composants du cannabis autre que le THC.....	78
3. Vers un nouvel opium ?.....	83
<b>II. Usage thérapeutique du cannabis en neurologie</b> .....	<b>84</b>
1. Cannabis et pathologies neurologiques : méta-analyse.....	86
2. Traitement de l'épilepsie par le cannabis en plein questionnement .....	88
3. Les effets indésirables à l'usage thérapeutique du cannabis.....	92
<b>III. Sativex : dérivé du cannabis dans la sclérose en plaques</b> .....	<b>93</b>
1. Autorisation de mise sur le marché et disponibilité.....	94
2. Caractéristiques du produit .....	95
<i>a. Composition</i> .....	95
<i>b. Posologie et mode d'administration</i> .....	96
<i>c. Contre-Indications</i> .....	97
<i>d. Effets indésirables</i> .....	97
<i>e. Mécanisme d'action</i> .....	97
<i>f. Absorption</i> .....	98
<i>g. Distribution</i> .....	99
<i>h. Métabolisme</i> .....	99

*i. Elimination*..... 100

**Conclusion**..... **101**

Bibliographie..... 102

Illustrations..... 107

## **Remerciements**

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Pr. Jean-Édouard Gairin, pour m'avoir permis d'avancer sereinement dans mes travaux, vers la bonne direction, grâce à ses précieux conseils, sa réactivité, son aide et sa gentillesse tout au long de ces quelques mois.

Merci également aux Dr. Emilie Jouanjus et Dr. Mathieu Tafani pour avoir répondu présent en tant que membres de jury aussi rapidement, ainsi que pour avoir porté intérêt à mes recherches.

Je porte également mes pensées à tous mes proches pour m'avoir soutenu et encouragé durant cette période de rédaction, et qui voient là l'aboutissement d'une bonne dizaine d'années de fac !

Merci à Coralie, toujours là pour moi, pour son amour et toutes ses attentions à mon égard, ainsi qu'à l'aide apportée à la mise en page de ce texte.

Merci à Angeline d'avoir autant contribué à ces travaux en m'offrant de nombreuses sources, publications et revues, toujours pertinentes. Ce texte n'aurait pas été le même sans elle.

Merci à Manon et Gaetan, respectivement pour le soutien logistique et l'élaboration de l'équipement qui rendra les semaines à venir moins... scolaire !

Merci à Julie pour m'avoir offert mon poste de pharmacien qui m'a permis de réaliser cette thèse d'exercice, ainsi que pour la confiance dont elle fait preuve à mon égard.

Merci à Hugo et Émilien de toujours répondre présent aujourd'hui alors que mes années de fac nous ont éloignés.

## ***Introduction***

Pourquoi aborder le Cannabis dans le cadre d'une thèse d'exercice pour un pharmacien d'officine ? Avant tout par curiosité : c'est un sujet actuel qui fait débat, partout autour de nous. Dans les kiosques à journaux, les revues scientifiques, dans les émissions télévisées, sur internet et au sein des publications qui se multiplient, beaucoup s'interrogent. Faut-il légaliser le cannabis ? La médecine peut-elle réellement en tirer un usage thérapeutique efficace ? Si oui, comment le mettre en place ? C'est donc un large tour d'horizon qui se présente à vous, par une synthèse bien peu exhaustive de faits et données gravitant autour de cette plante qui possède beaucoup de choses à offrir, malgré les risques qu'elle comporte. Après avoir débuté avec le descriptif de la plante et ses usages, le THC - tétrahydrocannabinol - et autres cannabinoïdes seront abordés par leur pharmacologie. Un état des lieux épidémiologique sera rapidement esquissé, suivi par l'usage thérapeutique envisagé et établi de la plante, résidant principalement à ce jour dans le médicament Sativex.

**PARTIE 1 : La plante *Cannabis sativa*, son  
histoire, et les molécules cannabinoïdes**

## ***I. Histoire d'une très ancienne addiction*** <sup>[1] [2]</sup>

En décembre 2014, une société franco-tchèque lance une cigarette électronique à base de cannabis, KanaVape, en promettant d'endormir les insomniaques ou de détendre les fumeurs stressés. De la drogue en vente libre ? Non, car la plante a été vidée de ses principes actifs euphorisants. De plus, la ministre de la Santé, Marisol Touraine a juré qu'elle interdira cette vapoteuse au chanvre... Pourquoi pas des bonbons au chanvre ?



Fig.1 – La cigarette électronique Kanavape

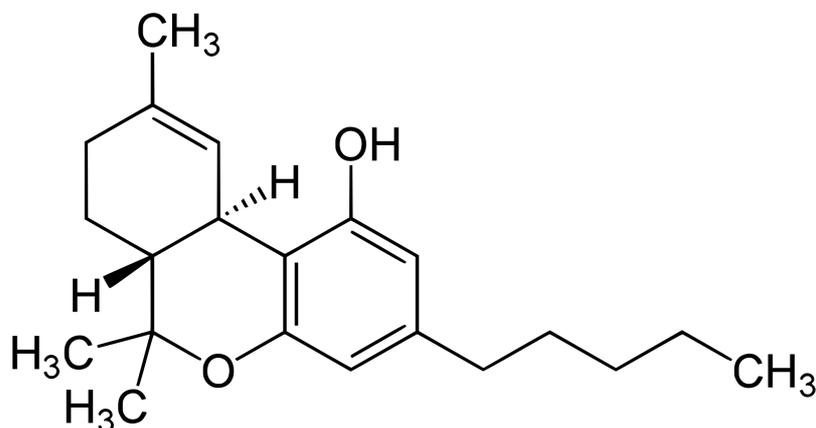
En 1860, la Ganjah Wallah Hasheesh Candy Company commercialisait aux Etats-Unis des bonbons au sucre d'érable et à la résine de cannabis, en toute légalité et jusqu'en 1900 !

En Inde, depuis -3000, une boisson appelée *bhang* (ou *soma*) contenant du cannabis, une des cinq plantes sacrées de l'hindouïsme. Elle "donne le bonheur et produit de [...] puissants effets", peut-on lire dans le *Rig Veda*, un texte du V<sup>e</sup> siècle av. J-C.

On fume, boit, mange, ou inhale du cannabis depuis une éternité. Mais le problème de sa nature dangereuse ne s'est posé que très récemment. Voici le parcours historique de cette plante et de ses effets.

## 1. Un lien avec les dieux

Au départ le cannabis, originaire des versants himalayens, est utilisé dès le néolithique comme céréale alimentaire. Très tôt, grâce aux fibres du chanvre les premiers agriculteurs lui trouvent de nouveaux usages : vêtements, câbles, et filets de pêche. Ils réalisent aussi que la fumée que produit la plante en brûlant leur permet d'entrer en transe et de voyager vers des mondes imaginaires... En cause, sa forte concentration en THC – le tétrahydrocannabinol –, la principale molécule active du cannabis, celle qui sert généralement à produire les dérivés psychotropes (marijuana, haschisch, etc.).



*Fig.2 – Formule chimique du THC*

Les plus anciennes traces de THC ont été trouvées en 2008 en Chine. Dans une tombe de Xinjiang vieille de 2700 ans, les archéologues ont découvert un homme blanc aux yeux bleus et aux cheveux clairs. Il était enterré avec 789

grammes de cannabis. Probablement un shaman qui utilisait de l'herbe comme aide à la divination. On sait par ailleurs qu'en Asie, les adeptes de la religion taoïste garnissaient leurs encensoirs de graines de cannabis pour provoquer des hallucinations. Objectif : atteindre les dieux immortels. Dans toutes les cultures orientales, le cannabis est l'herbe qui brise les barrières entre la veille et le sommeil, la vie et la mort, le ciel et la terre. Dans l'Antiquité, on le préfère de loin à l'alcool, une substance jugée hautement toxique ! Ainsi en sanskrit, *sura*, le nom des boissons alcoolisées, est synonyme de "fausseté, misère, ténèbres". C'est que le vin mène la société brahmanique à sa perte : en levant les inhibitions, il pousserait les hommes à communiquer entre eux et donc à nier le système des castes fermées. Le chanvre, lui est réputé apaisant ; il ne troublerait en rien l'ordre public !

## 2. Du cannabis pour soigner la peste

"C'est bon contre la grippe, l'asthme, la tuberculose...", chante, en 1976, Peter Tosh, figure emblématique de la spiritualité rasta. Il est loin d'être le premier à imaginer l'herbe comme un médicament. En 1840, Louis-Rémy Aubert-Roche, médecin en chef de la Compagnie du canal de Suez, rapporte le haschisch en France et le recommande comme remède contre la peste bubonique et la fièvre typhoïde ! Jusqu'à la découverte de l'aspirine aux alentours de 1900, il est l'un des analgésiques les plus employés. Il ne sera banni de la pharmacopée française qu'en... 1953 ! Le cannabis fait son retour en janvier 2014, suite à l'accord de l'Agence française du médicament, pour commercialiser le Sativex : un spray buccal au cannabis destiné à soulager la sclérose en plaques. Finalement, les plus accros au cannabis, ce sont les médecins, et ce, depuis l'Antiquité ! Au I<sup>er</sup> siècle, le chirurgien grec Dioscoride l'utilise comme analgésique et mentionne les vertus aphrodisiaques, apéritives et psychoactives de la plante, qui "fait venir au-devant des yeux des fantômes et illusions plaisantes et agréables". C'est l'herbe à tout faire : elle est utilisée

comme sédatif des douleurs rhumatismales, contre la fièvre, les douleurs menstruelles, la constipation, la migraine...

Dans l'Europe médiévale, le peuple des campagnes se soigne allègrement au chanvre. On connaît, grâce aux ouvrages de l'humaniste italien Girolamo Cardano, la composition des onguents les plus populaires : on y trouve du cannabis, issu des fleurs femelles du chanvre, de l'opium, des solanacées, ainsi que de la peau de crapaud, qui contient de la diméthyltryptamine, une substance psychoactive. Mais cette médecine populaire déplaît à l'Eglise, qui voit là des malfaisances de sorcières. Ainsi, quand au XVI<sup>e</sup> siècle, l'écrivain et médecin François Rabelais évoque le cannabis dans son *Tiers Livre*, il tait son véritable nom et le rebaptise "pantagruélion", un remède qui soigne plaies, brûlures, crampes et rhumatismes. Bref, le cannabis est partout... mais il ne faut surtout pas le dire ! Car, depuis le XII<sup>e</sup> siècle, l'Eglise considère que quiconque utilise des drogues à des fins thérapeutiques est un hérétique en puissance. Porteurs d'un savoir hérité de l'antiquité païenne, le droguiste et la sorcière font concurrence à la toute-puissance des évêques.

### 3. La coqueluche des intellectuels

*"De sourdes chaleurs me parcouraient les membres et la folie, comme une vague qui écume sur une roche et se retire pour s'élaner de nouveau, atteignait et quittait ma cervelle qu'elle finit par envahir tout à fait. L'hallucination, cet hôte étrange, s'était installée chez moi."* En 1846, le poète Théophile Gautier raconte dans sa nouvelle *Le Club des hachichins*, parue dans la très bourgeoise *Revue des deux mondes*, son expérience personnelle du cannabis. Cette extase artificielle, il l'a expérimenté chez Jacques-Joseph Moreau de Tours, un psychiatre qui a découvert le chanvre indien au Caire. Dès 1843, le docteur organise des soirées dans l'hôtel particulier parisien du peintre

Fernand Boissard. Dans cette assemblée, on goûte du *dawamesk*, une pâte verdâtre à base de résine de cannabis, de pistaches et de miel. Une pléiade d'artistes s'initie ainsi aux ivresses orientales : Delacroix, Hugo, Dumas, Nerval, Balzac, Baudelaire... Le haschisch attire, mais il effraie aussi ces esprits libres. Dans *Les Paradis artificiels*, Baudelaire évoque une "*drogue diabolique*" faisant obstacle à "*la rédemption par le travail*". Balzac, quant à lui, regrette de s'être éveillé le lendemain "*sans volonté*". Il n'empêche. La mode est lancée. Jusqu'en 1900, les salons turcs et autres *hasheesh parlors* se multiplient en Europe et aux Etats-Unis. En 1880, on dénombre dans la seule ville de New York plus de 500 salons où l'on consomme du haschisch. Le shit, c'est chic. On est accro en toute légalité. Mais plus pour longtemps.

#### 4. Le poison des délinquants

Au tournant du XIXe siècle, les hygiénistes et la presse populaire vont s'allier pour ternir la réputation du cannabis. *La Presse* du 22 juin 1845 rapporte ainsi un triple meurtre à bord du navire *L'Impératrice* commis par des derviches défoncés au cannabis : "[...] *Des derviches furent pris d'un accès de rage dont les suites furent terribles. En un clin d'oeil, ils eurent tué un jeune Grec d'un coup de pistolet, poignardé un Arménien et l'agent que la Llyod entretient à Trébizonde [...]. Ils avaient commencé le carnage sans provocation. D'après la déclaration de quelques voyageurs, il paraît certain qu'ils s'étaient enivrés de haschisch.*" Le chanvre est diabolisé, comme la cocaïne et l'opium. Pour autant, sa consommation ne décroît pas. Elle connaît même une véritable explosion dans les années 1960-1970. Les écrivains André Malraux, Henri Michaux, Jack Kerouac ou le trompettiste Louis Armstrong, tous goûtent à l'ivresse du haschisch. Du fumeur rasta au hippie, la marijuana devient synonyme de liberté, de révolte sociale et de contre-culture. En 1976, *Libération* publie un manifeste pour sa dépénalisation signé par 150 personnalités, parmi lesquelles Isabelle Hupert, Bernard Kouchner et Edgar Morin. Mais le public change peu à peu :

aux cotés des artistes et des étudiants de classes aisées, on trouve des jeunes de milieux défavorisés, des chômeurs, des ouvriers... En se démocratisant, le haschisch devient, dans les années 1980, un fléau social. Les façons de le consommer évoluent aussi avec l'arrivée, entre autres, de la pipe à eau et de produits très concentrés en THC. *"Désormais, on recherche une véritable défonce et plus seulement un moment de bien-être"*, résume Denis Richard, coauteur du *Dictionnaire des drogues et des dépendances*.



Fig.3 – Exemple du journal "La Presse" du 17 avril 1912

C'est aussi dans les années 1980 que sortent les premières études épidémiologiques. *"On prend alors conscience des dangers du cannabis et des risques de psychose, voire de schizophrénie, que peut entraîner une consommation chronique"*, note le Dr Denis Richard. L'étude du psychiatre suédois Sven Andréasson, publiée dans la revue scientifique *The Lancet* en 1983, marque ainsi les esprits : elle conclut que le fait d'avoir fumé plus de 50 joints avant 18 ans multiplie par six le risque de développer ensuite une schizophrénie. Risques psychiques, maladies pulmonaires, infertilité, troubles

de l'attention... autant de maux attribués aux cannabinoïdes. Résultat : après une longue politique de laisser-aller, une plus forte pression policière marque les années 1980 et 1990, avec toujours plus d'interpellations. Pour autant, les Français restent les plus gros consommateurs de cannabis en Europe : en 2011, 13,4 millions d'entre eux, âgés de 11 à 75 ans, ont expérimenté le cannabis au moins une fois (voir partie II).

Aujourd'hui, la dépénalisation a de nouveau la cote. La moitié des Etats américains, le Canada, l'Uruguay, l'Espagne et les Pays-Bas ont choisi cette voie. L'Etat de Washington, qui a dépénalisé, a engrangé en 2013 un bonus fiscal de 50 millions de dollars, en taxant l'herbe à 44%. En France, la manne du marché clandestin du cannabis est estimée à 1 milliard d'euros. Un marché non taxé et dont les recettes... partent en fumée.

Je terminerai l'histoire de la plante par le mot "joint" qui désigne, en Angleterre, une pièce extérieure "jointe" à la maison. Aux Etats-Unis, un *opium joint* est une fumerie d'opium. En 1953, Harry Anslinger, politicien américain anti-drogues, applique le mot "joint" à tout équipement "qui permet de s'injecter une drogue".



Fig.4 – Exemple de "joint" de cannabis

## 5. Quelques dates : 3500 ans entre tolérance et répression

- 1552 av J.-C. : Sacré chanvre

Un papyrus égyptien témoigne que le chanvre fait déjà partie des drogues sacrées des pharaons.

- IVe siècle av. J.-C. : Méditation fumeuse

Les moines bouddhistes, pour méditer, fument des préparations à base de cannabis.

- XIVe siècle : Dents arrachées

L'émir Soudoumi Scheikhoumi, en Egypte, fait déraciner tous les pieds de la plante et jette en prison les mangeurs de cannabis après leur avoir fait arracher les dents.

- 12 Juillet 1916 : Hors la loi

Le Parlement français adopte une loi réprimant l'importation, le commerce, la détention et l'usage en société du haschisch.

- 1937 : Comme le café

Le Dr Treadway, de l'US Army, déclare devant la Société des nations (SDN) :  
"La marijuana peut entraîner une dépendance, tout comme le sucre ou le café."

- 1961 : Accord mondial

La Convention unique sur les stupéfiants, organisée par l'ONU, classe le cannabis parmi les substances les plus nocives, à l'instar du LSD et de l'héroïne. Dès 1964, la convention est ratifiée et appliquée par 40 pays. Toujours en vigueur, elle compte, en 2014, 184 pays signataires.

- 1964 : Principe actif

A Jérusalem, des chercheurs isolent le principe actif contenu dans la résine de cannabis, responsable des effets psychotropes : le THC ou tétrahydrocannabinol.

- 1972 : Schizophrénie

Deux américains, Davison et Wilson, démontrent qu'une prise précoce et régulière de cannabis peut conduire à la schizophrénie [3].

- 2006 : Très apprécié en Europe

On estime que plus de 70 millions d'Européens âgés de 15 à 64 ans ont consommé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie.

- Le chiffre 13

Dans les années 1960, certains usagers arborent pour se reconnaître un badge avec le chiffre 13 : le M de marijuana étant le 13e lettre de l'alphabet.

## **II. Cannabinoïdes et cannabis**

### 1. La plante <sup>[4]</sup>

Alors que peu de personnes savent reconnaître une feuille de tabac, la feuille dentelée aux multiples folioles est un symbole parfaitement identifié. Contrairement à d'autres substances psychoactives d'origine végétale, le cannabis possède un lien fort avec sa plante d'origine : *Cannabis sativa*. C'est une herbacée annuelle dont le seul parent proche est le houblon (*Humulus lupulus*), connu pour aromatiser la bière. Domestiquée il y a plus de 6000 ans, la taxonomie du genre *Cannabis* est encore incertaine suite à une controverse sur son organisation [5,6]. Par soucis de simplification, on citera une seule espèce, *C. sativa*, et trois sous espèces, *C. sativa indica*, *C. sativa sativa* et *C. sativa ruderalis* (considérée comme espèce à part entière selon les cas). Le trouble autour de la taxonomie illustre le véritable nuage de fumée autour de *C. sativa*. Ce n'est qu'en 2011 qu'une équipe de chercheurs des universités canadiennes du Saskatchewan et de Toronto a réussi à publier le génôme d'une herbacée qui a pourtant largement participé à l'histoire de l'humanité aussi bien pour le textile ou l'alimentation que pour la pharmacopée (génôme diploïde à 534 mégabases, réparti sur 10 paires de chromosomes) [7].



Fig. 5 – Feuille de Cannabis sativa sativa et indica



Fig. 6 – Feuille de Cannabis sativa ruderalis

### **a. Une recherche entravée**

Les deux sous espèces les plus répandues de *C. sativa* sont *C. sativa indica* et *C. sativa sativa*, respectivement appelées communément "marijuana" et "chanvre". Cette dernière est utilisée dans l'industrie sous forme de chènevotte (un bois léger utilisé pour l'horticulture et dans la construction), de fibres (pour l'essentiel incorporées dans la papeterie et qui commence à émerger comme renfort en plasturgie), et de graines (dont le marché alimentaire est très réduit sur le continent européen mais qui sont recherchées pour l'oisellerie).

C'est essentiellement leur voie de biosynthèse des cannabinoïdes qui distingue les deux sous-espèces. Pour la première, le métabolisme est dominé par l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique synthase, l'enzyme permettant la synthèse de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le THC. Chez la seconde, c'est l'acide cannabinoïde synthase, responsable de la synthèse de cannabidiol (CBD) qui prime. Mais toutes les plantes possèdent les deux gènes, et c'est le nombre de copies de chaque gène et les facteurs de transcriptions qui induisent la voie de biosynthèse préférentielle de la plante. A l'état naturel, le chanvre se caractérise par un rapport THC/CBD de l'ordre de 5/20, alors que la marijuana approche, à l'inverse, les 20/5. C'est ce rapport qui est aujourd'hui utilisé pour classer les variétés en chanvre ou marijuana.

L'inscription du genre *Cannabis* sur la liste de la Convention unique sur les stupéfiants convoquée en 1961 par l'Organisation des Nations unies est due au métabolisme des cannabinoïdes. Cela entraîne que la culture de la plante, même à but de recherche, exige des contrôles et des accréditations particulières. Ces limitations entravent la recherche agronomique sur *C. sativa*. Les autorités exigent *a minima* que les locaux doivent être sécurisés et fermés à clé, ce qui n'est pas toujours compatible avec l'accès dont doivent faire preuve les bâtiments de recherche publique classique, en particulier les universités. En France, il n'existe aucun laboratoire public travaillant sur le chanvre ou la marijuana. Les Etats-Unis, de leur côté, opposent à cette recherche une législation ferme malgré l'autorisation du commerce récréatif de la marijuana dans deux Etats américains, ceux de Washington et du Colorado [8]. En découle un paradoxe tel la promesse de sept millions de dollars par l'Etat du Colorado pour l'évaluation du potentiel thérapeutique du cannabis... alors que sa culture reste interdite en laboratoire. D'un côté, les autorités répressives, comme la DEA, Drug Enforcement Administration (le service de police fédéral dédié aux stupéfiants) classent le cannabis au même rang que l'héroïne ou le LSD ; de l'autre, des fonds fédéraux encouragent la recherche. Actuellement, seule une ferme gérée par l'Institut américain sur l'usage des drogues est autorisée à cultiver le cannabis. Un contrat avec l'Université du Mississippi rend

sa production disponible pour la recherche. Obtenir des plants représente un difficile parcours : les chercheurs doivent demander une accréditation auprès du département américain de la Santé, des National Institutes of Health ou de la Food and Drug Administration. Dans tous les cas, et quelle que soit la provenance des financements de la recherche, la DEA doit valider les conditions de stockage et de transport mis en place par les unités de recherche. L'accréditation complète peut donc prendre plusieurs années !

Mêmes complications au Canada où il est nécessaire de montrer patte blanche, aussi bien au niveau des accréditations à obtenir auprès des autorités ministérielles que des garanties de sécurité à fournir. Malgré tout cela, les chercheurs responsables de la première ébauche du génôme du genre *Cannabis* ont démontré que c'est possible. Mais c'est la seule équipe publique accréditée pour travailler sur *C. sativa*, et seulement d'un point de vue agronomique. Jon Page, un des principaux meneurs académiques de ce groupe, regrette que "*la compétition scientifique soit tant limitée par ces règles*". D'après lui, il n'existe pas d'autres projets publics de recherches agronomiques sur le genre *Cannabis*.

### ***b. Une sexualité qui n'aide pas***

Le faible engagement de la recherche dans ce domaine n'est pas seulement expliqué par le caractère stupéfiant de la plante ou la gêne de travailler sur un sujet parfois considéré comme frivole, car la physiologie de *C. sativa* représente également un frein. N'étant pas comme la plupart des plantes cultivées, l'espèce est majoritairement dioïque, c'est à dire que les plantes femelles (XX) et mâles (XY) sont distincts. Les principales caractéristiques d'intérêt industriel ou pharmaceutiques sont possédées par les plants femelles (meilleures fibres et fleurs qui hébergent la biosynthèse des cannabinoïdes). Les plants mâles, eux, ne produisent pas de fleurs riches en cannabinoïdes et dépérissent rapidement après la pollinisation. De ce fait, l'intérêt de la plante pour la production à grande

échelle est limité : la mort d'une plante sur deux avant la maturation complète empêche le développement d'une agriculture moderne, nécessitant des outils de ramassage mécanisés et limitant le rendement.

Les chercheurs de l'INRA - Institut National de Recherche Agronomique - se sont penchés sur ce problème en partenariat avec les syndicats agricoles du chanvre, dès les années 1950. Par exclusion systématique des plantes dioïques dans les années 1970, les premières plantes monoïques (une seule plante porte des fleurs des deux sexes) ont ainsi pu être développées. Ces nouvelles variétés ont permis d'améliorer le rendement en fibre, paille et graines (les principaux dérivés d'intérêt industriel). Mais la nature s'opposant à cette sélection, les plants mâles de type dioïques ne disparaissent pas complètement.

Les semenciers français du chanvre ont à leur disposition depuis les années 2000 une production relativement stable de plantes monoïques. *"Cet équilibre est le résultat d'une production très rigoureuse et lente"* explique Olivier Beherec, agronome pour la Fédération nationale des producteurs de chanvre. Pour que les semences soient génétiquement constantes, les premières générations sont toutes testées pour leurs caractères mâles et femelles, celles qui ne correspondent pas aux critères attendus sont simplement écartées. *"Dans les années 1990, notre taux de perte s'établissait autour de 50%"* se souvient Olivier Beherec. *"Aujourd'hui, il est seulement de 5 à 10% grâce à une démarche très rigoureuse"*.

Les cultures à grandes échelles sont indispensables aux applications industrielles du chanvre, et nécessite un système de reproduction monoïque pour permettre l'utilisation des machines agricoles modernes de collecte. Cette caractéristique est incompatible avec la création de variétés stables, selon les connaissances actuelles sur la physiologie de *C. sativa*. Huit variétés de *C. sativa sativa* peuvent être commercialisées par la Fédération nationale des

producteurs de chanvre : Férimon, Fédora 17, Félina 32, Santhica 27, Epsilon 68, Santhica 70, Futura 75 (monoïques) et Dioïca 88 (dioïque) [9]. Une autre variété est en cours d'inscription dans la liste de celles autorisées à la culture et une dernière devrait être déposée pour examen par les autorités françaises (les ministères en charge de la Santé, de l'Agriculture, de l'Industrie et de l'Aménagement du territoire) et la Commission européenne cette année.

### ***c. Le chanvre industriel prioritaire***

C'est la seule production permise dans l'Union Européenne (UE), et les critères industriels centrent la réflexion sur la sélection de *C. sativa sativa*, l'objectif étant d'approvisionner une filière principalement tournée vers les agromatériaux en chènevotte, en fibres et en graines.

Les plantes sont sélectionnées en fonction de ce que l'on veut obtenir d'elles via leur sexualité, de leur précocité (des cycles longs posent problèmes pour la production de graines alors que les cycles courts donnent des rendements en paille trop faible), de leur richesse de leur fibre, et bien entendu de leur teneur en THC.

A propos de la teneur en THC, les cultivateurs français doivent toujours prouver qu'ils ne produisent pas de drogue. La loi définit les variétés autorisées à la culture, à l'importation à l'utilisation industrielle et commerciale [10]. Ces variétés doivent présenter un taux de THC inférieur à 0,2%. Chaque développement de nouvelles semences doit passer par son inscription sur la liste française des variétés autorisées qui contient aujourd'hui 20 cultivars (des populations stables) types de *C. sativa sativa*. Le cultivateur a l'obligation de s'approvisionner auprès de semenciers agréés, l'autoproduction (appelés semences de ferme) étant interdit. Il doit également soumettre son champ à des contrôles aléatoires, que l'Etat français délègue à la Fédération nationale des

producteurs de chanvre. La cannabiculture, la culture de chanvre récréatif, reste parfaitement illégale et ses adeptes, même amateurs, sont passibles de 20 ans de prison et de 7,5 millions d'euros d'amendes [11].

C'est en septembre 2012 que l'UE a lancé le projet Multihemp qui pour objectif principal d'améliorer, d'ici février 2017, la qualité des variétés et des fibres de chanvre, pour aider le secteur à s'organiser en filière, grâce à des outils facilitant la création de variétés optimisées selon les besoins au lieu de rechercher de nouveaux débouchés pour des plantes polyvalentes, comme c'est le cas aujourd'hui. Les faibles besoins en intrants chimiques et en eau du chanvre, extrêmement sobre comparé au coton, justifient l'actuel regain d'intérêt pour la plante.

Multihemp ("Multipurpose hemp for industrial bioproducts and biomass") est un projet qui se compose d'un groupe international rassemblant d'éminentes universités ainsi que 13 petites entreprises actives dans divers secteurs de la chaîne d'approvisionnement en produits renouvelables. Ce projet finance un programme de cartographie du génome de *C. sativa sativa* pour identifier des marqueurs génétiques de la précocité ou de la qualité des fibres. Par contre, il n'y a pas de recherches qui semblent avoir lieu au sujet de la résistance au seul parasite des Cannabis : l'orobranche rameuse (*Phelipanche ramosa*), ce que regrette le syndicat français des cultivateurs. Le projet européen porte également sur la mutagénèse dirigée pour améliorer les produits dérivés du chanvre, comme les fibres ou les huiles issues des graines. De nouvelles méthodes de transformation des agromatériaux font aussi l'objet de recherches, afin d'évaluer l'intérêt du chanvre dans les projets d'agrocarburants, en fonction de critères environnementaux et économiques [12].

Le budget global de ce projet est d'environ 8 millions d'euros. Mais la dilution des objectifs ne permet pas de mesurer une ambition forte de l'UE pour cette

culture. De plus, la recherche sur la sous-espèce *C. sativa indica* est totalement absente du continent, un intérêt limité du fait de la faible envergure de la culture du chanvre en Europe. Alors qu'elle représentait, au Moyen Âge, une des plus importantes sources de fibres avec le lin, la domination mondiale du coton aidant, moins de 15 000 hectares de chanvre sont aujourd'hui cultivés sur le territoire de l'UE [13].

#### ***d. Le Canada : une ouverture contrôlée***

La recherche la plus aboutie sur *C. sativa* se trouve de l'autre côté de l'Atlantique. En 2013, la culture du chanvre représente plus de 25 000 hectares et la recherche y est plus globale [14]. La démarche est renforcée depuis 2001, où l'usage médical de la marijuana a été autorisé. Pour répondre à la demande sans alimenter le marché noir, le Canada a autorisé la "cannabiculture" pour consommation personnelle, sous réserve d'être en possession d'une licence de production justifiée par un avis médical. Mais une faille dans la loi régissant la distribution du cannabis médical a permis l'ouverture de "centres de compassion", de petites boutiques associatives à but non lucratif tolérées par le gouvernement fédéral. Au Québec, le procureur de la province a mis fin cette tolérance en 2010 suite à l'incarcération de tous les directeurs des centres de compassion québécois pour des délits allant de la possession au trafic de stupéfiants, du fait d'une gestion trop permissive de ces établissements. Les procédures judiciaires ne limitent pas le recours à ces centres en dehors de la province francophone.

La voie légale d'approvisionnement se base sur des centres de production agréés. L'unique fournisseur commercial légal était la biotech Prairie Plant Systems jusqu'en 2013, date à laquelle une nouvelle réglementation est entrée en vigueur, ouvrant la demande de licences à d'autres entreprises tout en prohibant la cannabiculture personnelle. D'après le ministère de la Santé canadien, le marché en 2014, serait estimé à 41 000 patients enregistrés dont

90% s'adressent aux centres de compassion ou cultivent eux-mêmes. Brent Zettle, fondateur et PDG de Prairie Plant Systems, imagine que "*la nouvelle réglementation devrait réduire le nombre de patients éligibles au programme à 10 000 ou 15 000 patients*". L'augmentation de l'incidence des cancers et l'étude plus fine des propriétés pharmaceutiques de *C. sativa* pourraient ensuite "*étendre le marché à 20 000 ou 25 000 patients dans les 10 prochaines années*" grâce à l'ouverture de nouveaux marchés médicaux aux cannabinoïdes.

Du fait des risques liés aux mésusages de son produit, Prairie Plant Systems est obligé de fonctionner comme une pharmacie en ligne distribuant de l'herbe, sous forme sèche, par la poste ou via des voies de distributions hospitalières, aux patients inscrits sur un registre national d'autorisation d'accès au cannabis médical.

Pour assurer un approvisionnement à visée médicale de *C. sativa indica*, Prairie Plant Systems a développé une production de végétaux adaptés à la pharmacie, afin d'être au plus près des standards de l'industrie pharmaceutique. La stabilité des cultures est ici garantie par le clonage de plants femelles sélectionnés (via la culture *in vitro* du méristème, riche en cellules souches végétales, d'un individu choisi). La biotech canadienne a développé plusieurs "chémovars" (des variétés définies par leur composition chimique). La croissance des plantes est réalisée sous chambres biosécurisées, un système développé par l'entreprise pour contrôler strictement l'environnement. Ce dispositif protège les plants des maladies et permet une culture sans produits chimiques. La biotech dispose de quatre variétés autorisées sous le nom commercial CanniMed. Les rapports de THC/CBD vont de 22/1 à 1/30 afin de répondre à des besoins médicaux variés, comme pour pallier les pertes de poids liées à l'infection au VIH, soigner les douleurs et la spasticité dans la sclérose en plaque (voir partie III), ou encore pour réduire certaines douleurs neuropathiques. Elle explore depuis lors le large spectre de cannabinoïdes issus de *C. sativa* (plus d'une centaine) afin de rechercher de nouveaux

marchés.

L'entreprise britannique GW pharmaceuticals est allée encore plus loin en produisant Sativex, un cocktail de cannabinoïdes végétaux distribué sous forme de spray (voir partie III). Pour répondre aux standards pharmaceutiques, la biotech s'est aussi tournée vers le clonage de plants femelles. La culture de sa sélection de chémovars a nécessité l'obtention de l'autorisation du Gouvernement britannique et l'entreprise est tenue de garder secrète la localisation de ses serres sécurisées.

La génétique de *C. sativa* étant difficile à maîtriser, seules les méthodes de clonage permettent aujourd'hui une stabilité parfaite des cultures, une situation rendu possible qu'avec les marchés réglementés comme celui du médicament. Les recherches fondamentales quasi-inexistantes sur le genre Cannabis ne laisse pas présager de véritables progrès dans les années à venir. Mieux comprendre le métabolisme de la plante parait pourtant nécessaire tant pour le domaine de la santé que pour les producteurs industriels de chanvre.

#### **e. Les formes**

Les préoccupations des autorités portent sur la concentration en THC (le principe actif du cannabis), « *la teneur en principe actif des deux formes de cannabis augmente depuis 2006, des augmentations particulièrement importantes de cette teneur ont été observées pour la résine entre 2011 et 2012* » [15].

## 2. Une molécule stupéfiante

En 1998, Bernard Roques, alors à la tête de l'unité de recherche Inserm en pharmacochimie moléculaire et structurale, aujourd'hui professeur émérite à l'université Paris-Descartes, a décrit la dépendance aux cannabinoïdes comme "faible" et n'a déploré aucune neurotoxicité en les comparant à des produits qui "cumulent tout les dangers" tel l'alcool, l'héroïne ou la cocaïne [16]. Cela a déclenché une forte polémique que le chercheur explique par le fait que les médias et les alcooliers n'ont retenu que la conclusion de son rapport "*l'alcool, c'est plus dangereux que le cannabis*", alors que ce rapport visait à égratiner la distinction drogues douces et drogues dures de la loi de 1970 (Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses). En bref, le regard de la société restait focalisé sur l'alcool, notamment par ses désastres sur la route, alors que les effets de certaines drogues menaient aux même conséquences tragiques.

La controverse s'est répétée 11 ans plus tard avec une étude menée par le neuropsychopharmacologiste David Nutt, de l'Imperial College de Londres. Les effets de 20 drogues et substances addictives y sont étudiés, dont l'héroïne, le crack, l'extasy, le cannabis, l'alcool, le tabac, le GHB (Acide gamma-hydroxybutyrique, aussi appelée "drogue du viol") ou encore la méthadone. En intégrant de nouveaux facteurs, comme l'environnement social et familial, la santé ou encore le casier judiciaire des consommateurs interrogés, l'alcool est à nouveau en tête des drogues les plus dangereuses, autant pour l'utilisateur que son entourage. La principale critique relève l'absence de prise en compte des possibles combinaisons de drogues, la consommation de cannabis étant souvent accompagnée de celle du tabac, d'alcool voir même de cocaïne.

L'avancée de la biologie, et plus particulièrement l'étude des mécanismes cérébraux de récompense rendue possible par l'imagerie médicale, permet aujourd'hui d'y voir plus clair dans le domaine [17].

### ***a. Le système endocannabinoïde***

Les cannabinoïdes agissent sur l'organisme par le biais du système cannabinoïde endogène, composé de substances neurochimiques (ligands endogènes) et de récepteurs spécifiques.

Au sein des bicouches lipidiques de la membrane des neurones réside l'acide arachidonique, un acide gras insaturé dont le squelette est composé de 20 atomes de carbone.

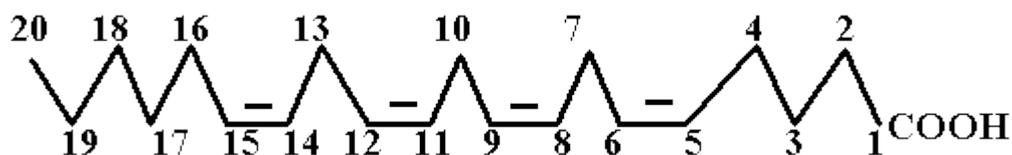


Fig.7 – Formule chimique de l'acide arachidonique

Il se combine parfois, à l'aide de l'enzyme N-acyltransférase, à d'autres constituants de la membrane, comme les phospholipides (éthanolamine, glycérol) ou la dopamine, pour constituer des cannabinoïdes endogènes, aussi appelés endocannabinoïdes, qui restent attachés à la membrane cellulaire. Dans certains cas, comme une situation de stress, la stimulation des récepteurs de l'acide glutamique provoque l'ouverture de canaux membranaires perméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ , activateurs de phospholipases D qui hydrolysent les phospholipides membranaires, et donc conduit à la libération des endocannabinoïdes dans le milieu extracellulaire.

Parmi ces molécules endogènes se trouve le N-arachidonylethanolamide, portant le nom plus commun d'anandamide, provenant de la contraction d'*ananda*, signifiant "béatitude" en indien, et de la fonction chimique amide. Cette molécule, isolée par Raphael Mechoulam en 1992, est présente à faibles doses dans le cacao et provoquerait une sensation d'apaisement [18,19].

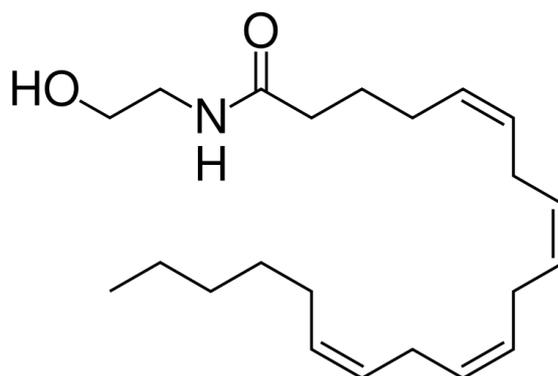


Fig.8 – Formule chimique de l'anandamide

L'anandamide est produit à partir de l'hydrolyse, par la phospholipase D, de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine. Une fois libéré, il peut agir sur les récepteurs cannabinoïdes puis être recapturé par les cellules grâce à un transporteur spécifique. Il est ensuite métabolisé par une amidohydrolase [20].

L'anandamide n'est pas le seul endocannabinoïde connu. Deux d'entre eux présentent des similarités avec celui-ci : l'O-arachidonoyl éthanolamine et la N-arachidonoyl dopamine, et deux autres en diffèrent : le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) et le 2-AG éther. Leur remarquable diffusion dans l'organisme s'explique par leur solubilité exceptionnelle dans les lipides, le fait qu'elles sont presque entièrement liées à des protéines dans le plasma sanguin, leur facilité à passer la barrière hémato-encéphalique et leur persistance dans les graisses de l'organisme : d'abord au sein du système nerveux central où elles vont moduler la libération de neurotransmetteurs, puis dans les tissus adipeux.

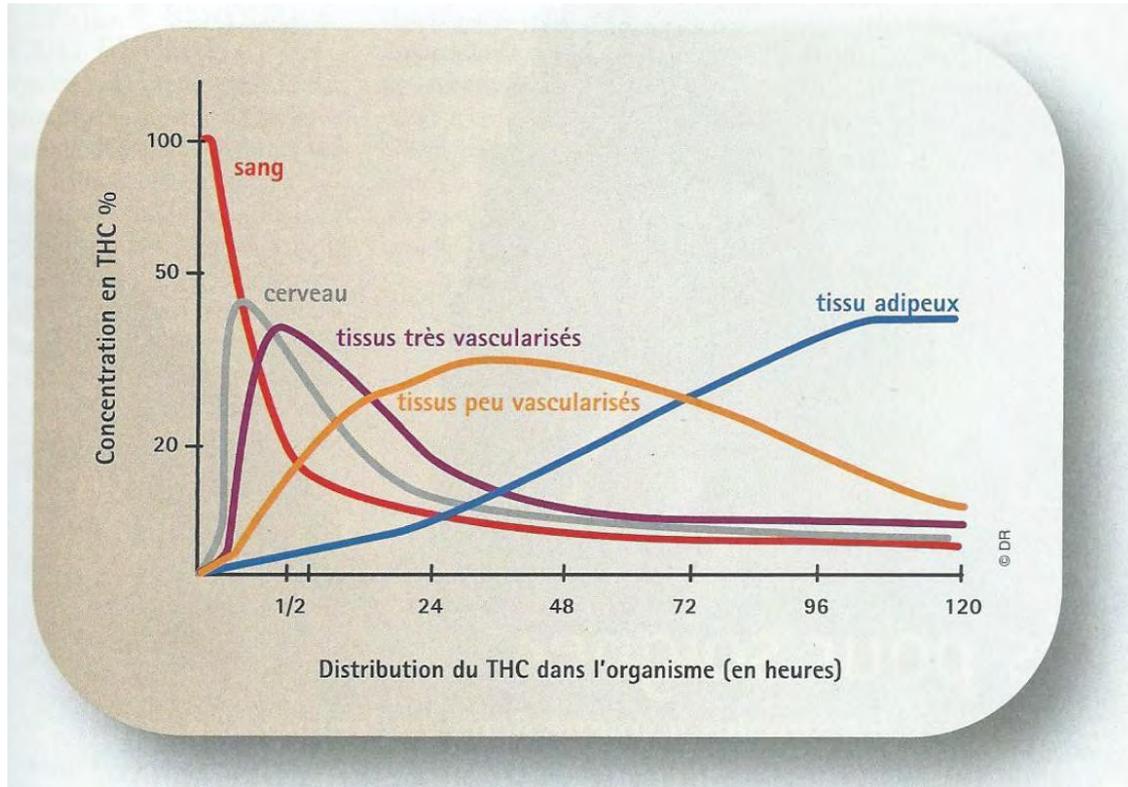


Fig.9 - Distribution du THC dans les différents organes [21]

Deux récepteurs ont été identifiés au sein du cerveau comme responsables de la transmission du signal de ces substances. Le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) est largement présent dans les zones cérébrales qui contrôlent l'apprentissage, la mémoire, la motricité et la peur, alors que le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2) se trouve à la surface des globules blancs [22]. De part cette distribution, CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs. CB2 présente 44% d'homologie avec CB1. Il existe un variant CB1a, tronqué dans son extrémité N-terminal, qui présente la même distribution et la même pharmacologie que CB1.

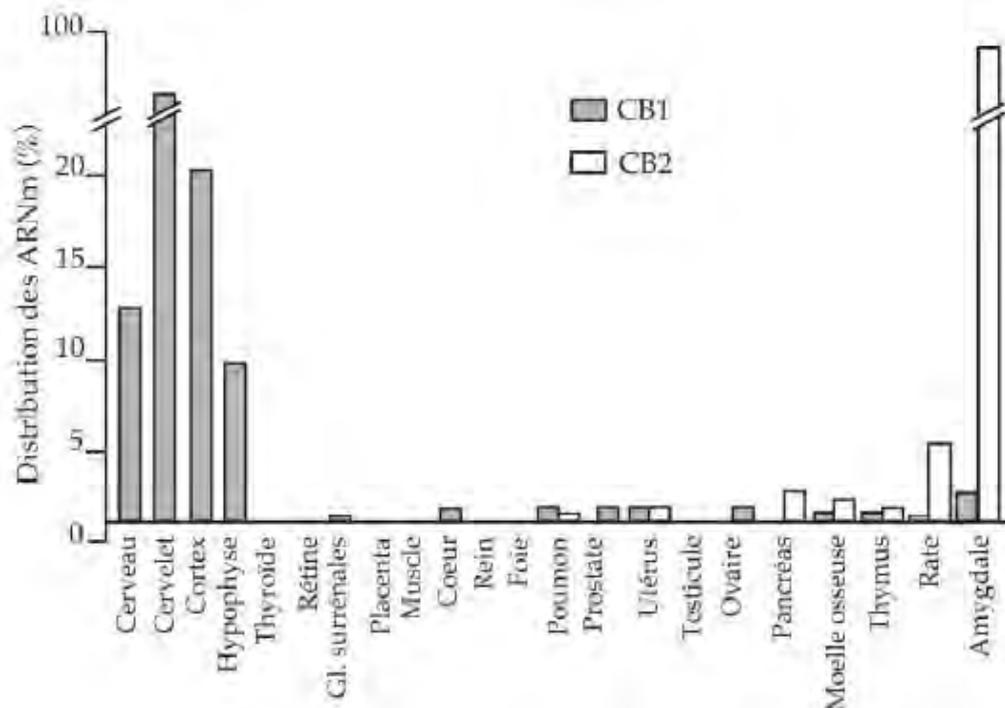


Fig.10 – Distribution des récepteurs cannabinoïdes [20]

Ces deux récepteurs font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La plupart des effets biologiques décrits pour les cannabinoïdes sont médiés par un couplage à la protéine G de type Gi/Go, sensible à la toxine pertussique. Il semble que CB1 puisse se coupler aux deux types de protéines Gi et Go, alors que CB2 se couplerait préférentiellement à Go. Cette différence de couplage pourrait expliquer la variation d'efficacité du  $\Delta^9$ -THC à activer ces récepteurs CB1 et CB2 : car bien que le  $\Delta^9$ -THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs CB1 et CB2, il active CB1 mais pas, ou seulement en partie, CB2.

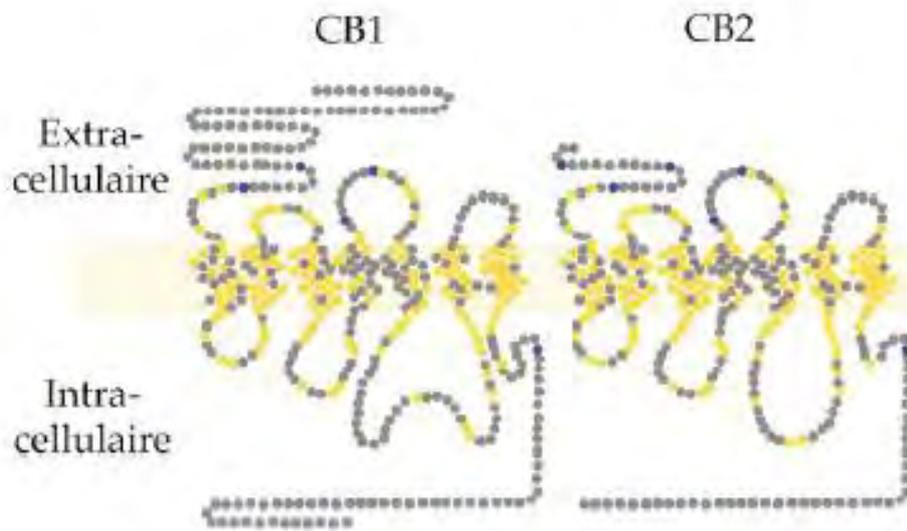


Fig.11 – Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 [20]

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires auxquelles ils sont couplés : l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes MAP - mitogen activated protein – kinases et certains canaux ioniques (spécifique via les récepteurs CB1). Par ce couplage Gi/Go, l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 induit en même temps un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire.

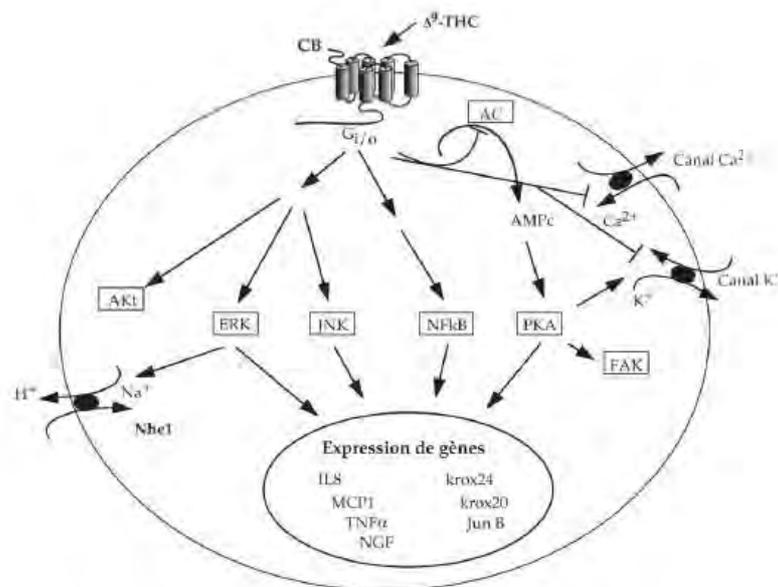


Fig.12 – Signalisation des récepteurs CB1 et CB2 [20]

AC : adénylate cyclase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; Akt : protéine kinase B ; ERK : extracellular signal-related protein kinase ; JNK : Jun kinase ; NfκB : nuclear factor κB ; PKA : protein kinase A ; FAK : focal adhesion kinase ; Nhe : Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger ; IL8 : interleukine 8 ; MCP : monocyte chemoattractant protein ; TNF : tumor necrosis factor ; NGF : nerve growth factor.

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de fortes expressions du récepteur CB1, donc dans l'hippocampe, le striatum, le cervelet et le cortex. L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 par rapport aux CB2 (son affinité est quatre fois supérieure pour les CB1).

Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2. Des niveaux de 2-AG 170 fois supérieurs à l'anandamide ont été détectés dans le cerveau. Tout comme l'anandamide, il reproduit tous les effets comportementaux du Δ<sup>9</sup>-THC. Les actions du 2-AG sont toutefois moins puissantes que celles du Δ<sup>9</sup>-THC ou de l'anandamide [20].

Des enzymes et des transporteurs cellulaires jouent un rôle essentiel dans la relation entre les endocannabinoïdes et leurs récepteurs. L'ensemble de toutes ces molécules forme le "système endocannabinoïde", particulièrement complexe. Les chercheurs n'ont pas encore élucidé tout les mécanismes de ce système, malgré son exploitation pharmacologique datant de plus de cinq millénaires pour ses vertus antidépressives et analgésiques [23-25].

La production d'endocannabinoïdes augmente lors de certains troubles physiques : une synthèse plus élevée d'anandamide influe sur les zones cérébrales responsables de la gestion de la douleur ou en stimulant l'appétit, pour s'opposer à une crampe musculaire ou une sous alimentation.

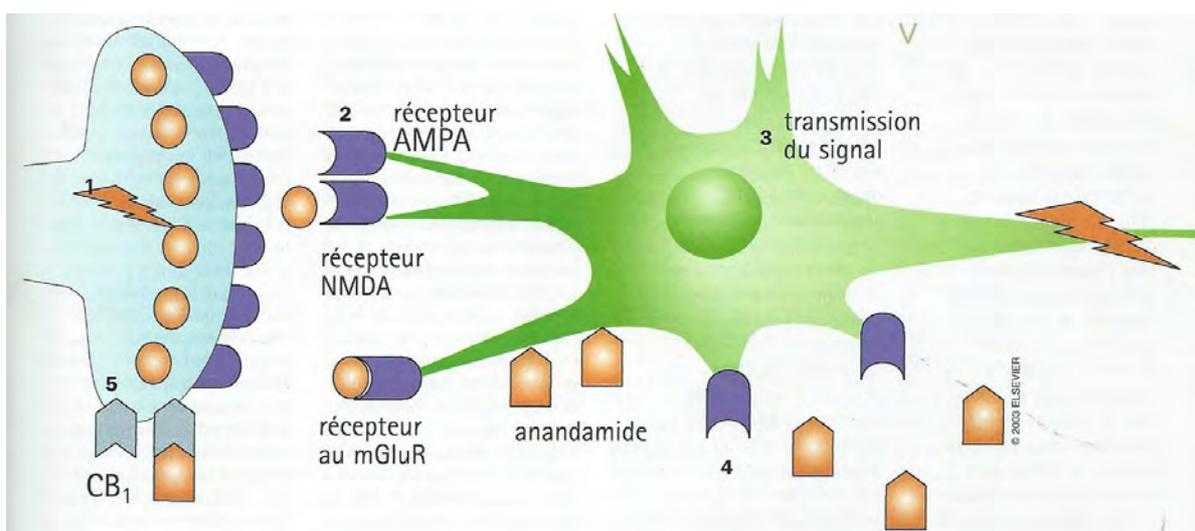


Fig.13 - Les endocannabinoïdes (EC) à régulent la transmission synaptique [26]

- 1 Les potentiels d'actions sont transmis le long de l'axone jusqu'à son bourgeon terminal
- 2 Les neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique et stimulent les récepteurs post-synaptiques
- 3 Le potentiel d'action continue son chemin
- 4 Les EC sont relargués du côté post-synaptique, conséquence de la dépolarisation post-synaptique ou de l'activation des récepteurs au neurotransmetteur.
- 5 Les EC diffusent à travers la synapse pour venir se fixer sur les récepteurs CB1 présynaptiques, inhibant la libération du neurotransmetteur.

**b. THC : un concurrent imbattable**

Seulement, ces endocannabinoïdes ne font pas le poids face aux redoutables imposteurs que représentent les cannabinoïdes exogènes, dont le chef de file est le THC, pour  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, composé actif présent dans la plante *Cannabis sativa*. Cette molécule, qu'elle soit ingérée ou inhalée, suit les mêmes voies cérébrales, bien qu'elle ne possède pas les mêmes mécanismes d'action. Tous les récepteurs CB1 ne doivent pas être stimulés par le THC pour induire une réponse maximale. Le THC (demi-vie entre 20 et 30 heures) se substitue aux endocannabinoïdes (demi vie plus faible) pendant un à cinq jours sur les récepteurs de ces derniers lors d'une consommation de cannabis [27,28].

C'est à la demande du cerveau que sont fabriqués les cannabinoïdes endogènes, faisant suite à une douleur ou un sentiment de crainte. Leur dégradation s'effectue rapidement par le biais de l'amidohydrolase, pour redonner l'acide arachidonique et l'amide, les composants d'origine. La métabolisation du THC serait deux fois plus rapide chez les utilisateurs réguliers par rapport aux nouveaux consommateurs [29].

Les endocannabinoïdes ne font donc pas le poids face au THC qui en profite pour perturber la totalité du système physiologique auquel ils participent [22]. Au sein du noyau *accumbens*, l'action inhibitrice des neurones GABAergiques régule le système limbique relié aux centres de la récompense, du plaisir, de la peur et de l'accoutumance, ainsi que la quantité de dopamine libérée par les neurones dopaminergiques. Au moment de la prise de cannabis, les cannabinoïdes bloquent l'effet des neurones GABAergiques. Il en résulte donc une libération anormale de dopamine qui entraîne une stimulation excessive des neurones du cortex responsables de l'élaboration de la sensation de plaisir.

### ***c. Du plaisir à la dépendance***

À forte dose et à long terme, l'organisme finit par avoir "besoin" du cannabis pour fonctionner : il finit pas s'habituer et ne peut plus s'en passer. Les consommateurs perdent de l'intérêt pour ce qui était jusque là important. Ils présentent alors un état caractéristique de la dépendance psychique : ils ne pensent qu'à consommer, sont anxieux jusqu'à la prochaine prise qui les soulageront. On parle d'accoutumance quand l'usager doit prendre une dose plus importante pour obtenir les mêmes effets. Dans le cas contraire où il y aurait une diminution de la dose, voir même un arrêt de la consommation, un effet de manque se fera sentir. C'est l'accoutumance accompagnée d'un syndrome de sevrage (sensation de malaise, angoisse, dépression, difficulté à reprendre une vie normale...) suite à un arrêt de la consommation, qui définit la dépendance physique.

Une étude sur des prisonniers australiens a montré que huit semaines après leur incarcération, donc logiquement après l'arrêt de la consommation de drogues, des traces de THC sont toujours présentes dans l'organisme, ce qui le différencie des autres drogues générant une dépendance. En effet, cette persistance retarde l'effet de manque, qui se déclenche après trois semaines d'abstinence seulement, et apparaît de façon brutale et inattendue, particulièrement chez les adolescents [30,31].

Sarah-Jayne Blakemore, professeure en neurosciences cognitives à l'University College de Londres, explique en 2012 : "*L'adolescence est une période de la vie où le cerveau est particulièrement adaptable et malléable. Le développement du système limbique rend les adolescents hypersensibles à la sensation de récompense, aux émotions et à leur instinct général. En parallèle, le cortex préfrontal, celui qui nous empêche de prendre des risques excessifs, est encore en développement*" [32]. La manière dont les adolescents voient les conséquences de leurs actes est par conséquent faussée, ce qui peut s'avérer

dangereux, sachant que lors d'initiations précoces au cannabis, le risque d'une future dépendance forte au produit est plus élevé que pour des initiations plus tardives et ce, même pour de faibles doses consommées.

Aujourd'hui, la seule molécule de substitution capable de contrer l'état prolongé de manque est le THC lui-même. Un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1, comme le rimonabant (voir partie III) arrive très bien à empêcher l'action du THC dans le cerveau en bloquant ses cibles, mais il en résulte un sentiment comparable à celui du manque lié à la privation d'héroïne. La substitution biologique n'entraîne donc pas une substitution physiologique pouvant annuler les effets du sevrage du consommateur.

#### ***d. Toxicité neuronale***

Dans de nombreuses études qui ont été réalisées sur la molécule stupéfiante, aucune neurotoxicité n'est mise en avant, comme l'explique Franck Dhote, neuropharmacologue à l'Institut de recherche biomédicale des armées de Lyon : "*aucune modification altérant la structure ou la fonction du système nerveux résultant d'une exposition à un agent chimique*" liée à la prise de substances cannabinoïdes.

D'un autre côté, en 2012, Madeline Meier, du département de psychologie et neuroscience de l'université américaine Duke, tend clairement à prouver le contraire. Elle et ses collaborateurs ont publié ce qui restera "*la première preuve mondiale de la neurotoxicité du cannabis chez l'homme*" [31]. Pour cela ont été épluchés les données de plus d'un millier d'utilisateurs réguliers de cannabis néo-zélandais âgés de 13 à 38 ans, suivis pendant 25 ans et notamment évalués sur leur mémoire, leur vitesse de traitement d'une information ou encore leur raisonnement. Si on ajoute des questions aux proches des consommateurs au sujet des comportements de ces derniers, cette

panoplie de tests a notamment mis en avant une détérioration neuropsychologique générale, non spécifique à une zone cérébrale chez les usagers consommant un joint de cannabis tous les trois jours.

D'après ces recherches, les principaux effets constatés (perte de mémoire, difficultés à prendre des décisions et à se concentrer) s'expliquent par la diminution des connexions entre certains neurones de l'hippocampe reliés au système limbique [33]. Madeline Meier déclare donc "*le cannabis n'est en rien inoffensif, surtout chez les adolescents*". Au delà de la quantité de drogues consommée, l'âge serait donc le principal facteur de neurotoxicité. En plus de déficits neurologiques se rajoute la diminution d'en moyenne huit points du QI lorsque la prise est précoce (avant 18 ans) et associée à un usage persistant à l'âge adulte. La chercheuse ajoute que "*l'arrêt de la consommation de cannabis ne restaure pas totalement les fonctions neuropsychologiques des jeunes consommateurs réguliers*", là où les dommages sont bien souvent réversibles chez les consommateurs non réguliers.

Pour un usager régulier mais non précoce, les effets peuvent être transitoires, les capacités cognitives pouvant être rétablies à l'arrêt de la consommation [16].

#### **e. Cannabis, contextes et associations**

En elle même, une dose de cannabis n'est jamais mortelle, mais c'est une drogue qui renforce l'état d'esprit du moment de l'usager, ce qui peut donc représenter une menace pour la vie du consommateur ou d'autrui. La plupart des altérations mentales que causent les cannabinoïdes (diminution de la capacité à apprendre et à mémoriser) ainsi que la restriction des capacités motrices (perturbation de l'équilibre et de la coordination des mouvements) semblent être déclenchés par l'activation des récepteurs CB1 ubiquitaires au

sein du cerveau [34].

L'ivresse cannabique comprend les critères suivants : sentiment de bonheur, excitation et dissociation de la pensée, erreurs d'appréciation du temps et de l'espace, idées fixes et convictions délirantes, lésions des affections, impulsions irrésistibles, illusions et hallucinations. Les effets psychoactifs du cannabis varient d'un sujet à l'autre, et pour un même sujet, d'une expérience à l'autre. La dose récréative du produit actif joue dans les effets obtenus :

- à une dose "ordinaire", soit 50µg de  $\Delta^9$ -THC/kg de poids du sujet, les effets sont marqués par l'euphorie, les modifications de perception du temps, de l'espace et des sens ;
  
- à des doses supérieures à 200µg/kg, prédominant dépersonnalisation, déréalisation et distorsions visuelles ou auditives.

Le joint "standard", défini aux Etats-Unis par le *National institute of drug use*, contient 9mg de  $\Delta^9$ -THC. Les effets psychiques obtenus après consommation isolée de ce joint persistent pendant une durée d'environ 2h, tandis que la concentration en  $\Delta^9$ -THC dans le sang est rapidement très faible et de l'ordre du ng/ml au bout de 2 heures. La symptomatologie évolue dans le temps, s'exhale puis s'atténue progressivement en quelques heures [20].

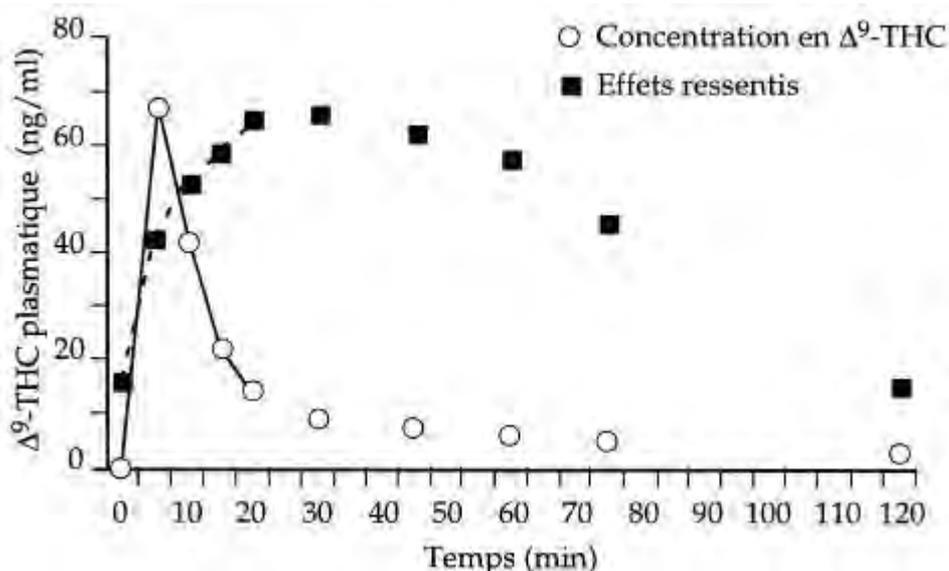


Fig.14 – Concentrations en  $\Delta^9$ -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques "ressentis" par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un "joint" contenant 9mg de  $\Delta^9$ -THC

Toutefois, les effets comportementaux chez l'animal ne vont pas être les mêmes en fonction de la dose administrée. À faible dose, on observe à la fois des effets stimulateurs (provoquant délires, hallucinations, et agitations) et des effets dépresseurs (déclenchant sautes d'humeur, anxiété, comportements agressifs, tentations et tentatives suicidaires) sur le système nerveux central. À dose élevée par contre, les effets sont exclusivement dépresseurs [35].

Le cannabis peut également être à l'origine d'une schizophrénie ou de son aggravation si elle est déjà déclarée, en diminuant notamment la sensibilité du patient aux traitements antipsychotiques. Les "space cakes", permettant d'ingérer des cannabinoïdes, peuvent surprendre le consommateur par une action retardée de quelques heures, contrairement aux substances inhalées.

Certes, le cannabis seul peut provoquer des dégâts importants, mais son association avec d'autres substances peut se révéler encore plus dangereuse, comme l'atteste notamment l'exemple du tétrazépam, une benzodiazépine

prescrite dans sa fonction de myorelaxant, agoniste des récepteurs CB1 dont les effets secondaires étaient censés être limités avec l'administration parallèle de THC. Dix fois moins actif sur la voie dopaminergique que ce dernier, il s'est vu retiré du marché en juillet 2013 suite à des cas de maladies dermatologiques aiguës faisant penser à un syndrome de Stevens Johnson, correspondant à l'apparition de lésions au niveau des muqueuses et de la peau [36]. Les effets sur le système nerveux (coma, convulsions, crise épileptique, confusion mentale) représentent près de 10% des cas enregistrés lors d'une enquête de la Commission nationale de pharmacovigilance sur les effets indésirables du tétrazépam [37]. Jean Costentin, pharmacologue à l'Université de Rouen, commente : "[Les laboratoires] *ont utilisé une plante pour contrebalancer les effets d'une autre. C'est un bidouillage auquel la pharmacologie n'est pas habituée !*".

L'addiction et les risques encourus sont amplifiés avec l'association du cannabis avec l'héroïne, l'alcool et même le tabac, comme le montre l'étude *Stupéfiant et accidents mortels de la circulation routière* de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, qui déclare que le mélange du cannabis avec de l'alcool multiplie d'un facteur 14 le risque d'accidents mortels de la route [38].

#### ***f. Les cannabinoïdes de synthèse***

Selon l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), le problème de la drogue est devenu de plus en plus complexe et cela en majeure partie par la diffusion de nouvelles drogues de synthèse qui est en plein développement. Leur surveillance est rendue difficile de part leur mode de diffusion via Internet mais également avec l'arrivée de nouvelles substances psychoactives, dites "legal highs". Cecilia Malström, Commissaire européenne aux affaires intérieures, rapporte que "*certaines signens montrent que l'ecstasy et le cannabis vendus dans la rue sont de plus en plus fortement dosés*".

En Europe, c'est plus de 81 nouvelles drogues qui ont été signalées pour la première fois en Europe en 2013, et près de 250 nouvelles substances ont été identifiées au cours des 4 dernières années [39].

Parmi ces nouvelles substances de synthèse, on trouve des dérivés de la cathinone (stimulants) dont la méphédrone (soumise à des mesures de contrôle dans l'UE depuis 2010), la MDPV - méthylènedioxypropylone - (dont le risque a été évalué en avril 2014), la pentédrone, et également, ce qui nous intéresse ici, des cannabinoïdes.

Bien que se présentant sous forme de plantes à fumer ou de poudre, les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas des dérivés du cannabis ou de la marijuana. On parle de *K2*, *Spice*, *Aroma*, *Mr Smiley*, *Zohai*, *Eclipse*, *Black Mama*, *Red Xdawn*, *Blaze*, *Dream* pour les petits noms donnés aux produits commercialisés. Ils renferment des cannabinoïdes de synthèse qui imitent les effets euphoriques et psychoactifs du THC.

Ce qui les différencie du THC du cannabis naturel, c'est leur plus forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, ce qui les rend plus puissants, et donc plus dangereux et plus addictifs que le cannabis naturel, qui lui contient du cannabidiol, connu pour ses propriétés antipsychotiques.

La liste des effets secondaires des cannabinoïdes de synthèse reste longue, on y trouve : des cas d'agitation sévère, de l'anxiété, des nausées et vomissements, de la tachycardie / palpitations, de l'hypertension, des tremblements et convulsions, des hallucinations et comportements paranoïaques, de l'apathie (état d'indifférence à l'émotion, la motivation ou la passion), des états de manque. On peut même y rattacher 3 cas d'infarctus du myocarde, 16 cas d'insuffisance rénale et 3 décès [40].

### 3. Les effets indésirables : un large éventail

#### ***a. Effet sur le développement cérébral***

Alors que les Etats-Unis vont dans le sens de la libéralisation de l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques, mais également récréatives, les études se succèdent pour mieux comprendre les effets sur le long terme.

Le Dr Matthew Smith et son équipe de la Northwestern University Feinberg School of Medicine, à Chicago, ont mené leur étude sur un groupe d'adolescents ayant consommé du cannabis pendant 3 ans.

Au nombre de 97, ils avaient commencé à fumer du cannabis entre 16 et 17 ans. Ils avaient arrêté leur consommation depuis 2 ans au moment de l'inclusion. Aucune autre drogue n'avait été consommée. Parmi eux, 54 étaient en bonne santé, mais 10 avaient développé des CUD (=cannabis use disorder), des troubles en lien avec la consommation de cannabis. Les 43 autres étaient atteints de schizophrénie, dont 28 d'entre eux présentaient des CUD. Des troubles ayant un impact significatif sur la vie du consommateur constituent les CUD. Ils peuvent se manifester par des difficultés scolaires, des troubles affectifs, de l'anxiété ou de la dépression et sont généralement en rapport avec l'apparition d'une dépendance.

L'imagerie par IRM a révélé "des différences de formes" au niveau du striatum, du globus pallidus et du thalamus chez les personnes avec CUD, peu importe leur état de santé, schizophrénie ou non. Ces structures cérébrales, jouant un rôle dans la mémoire, se sont rétrécies, suggérant un déclin neuronal. Ces modifications sont accompagnées de mauvais résultats aux tests évaluant la mémoire de travail, en charge à la fois du traitement et du maintien des

informations à court terme, et à une apparition précoce des CUD [41].

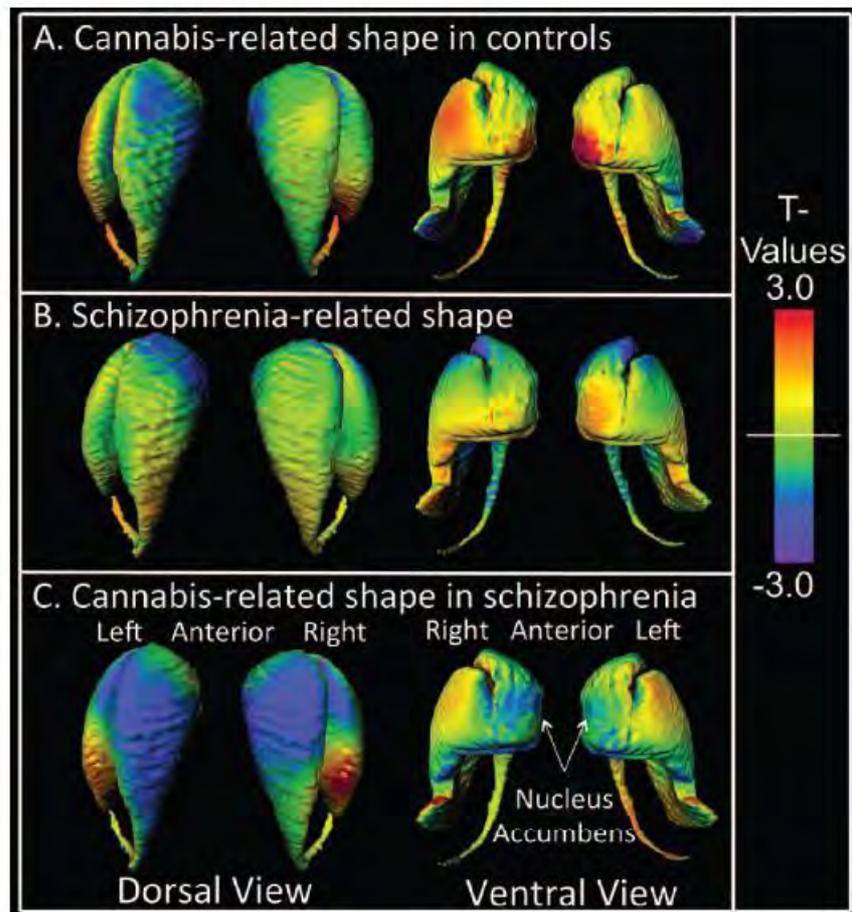


Fig.15 – Différences de formes du striatum [41]

A : Sujets témoins avec antécédent de CUD (TEM-CUD) opposés à des sujets témoins sans antécédent de CUD (TEM-Clean)

B : Sujets schizophréniques sans antécédent de CUD (SCZ-Clean) opposés à des TEM-Clean

C : Sujets schizophréniques avec antécédent de CUD (SCZ-CUD) opposés à des SCZ-Clean. Les valeurs de T avec des couleurs froides ( $T < 0$ ) indiquent

des différences de formes intérieures et les couleurs chaudes ( $T > 0$ ) indiquent des différences de formes extérieures.

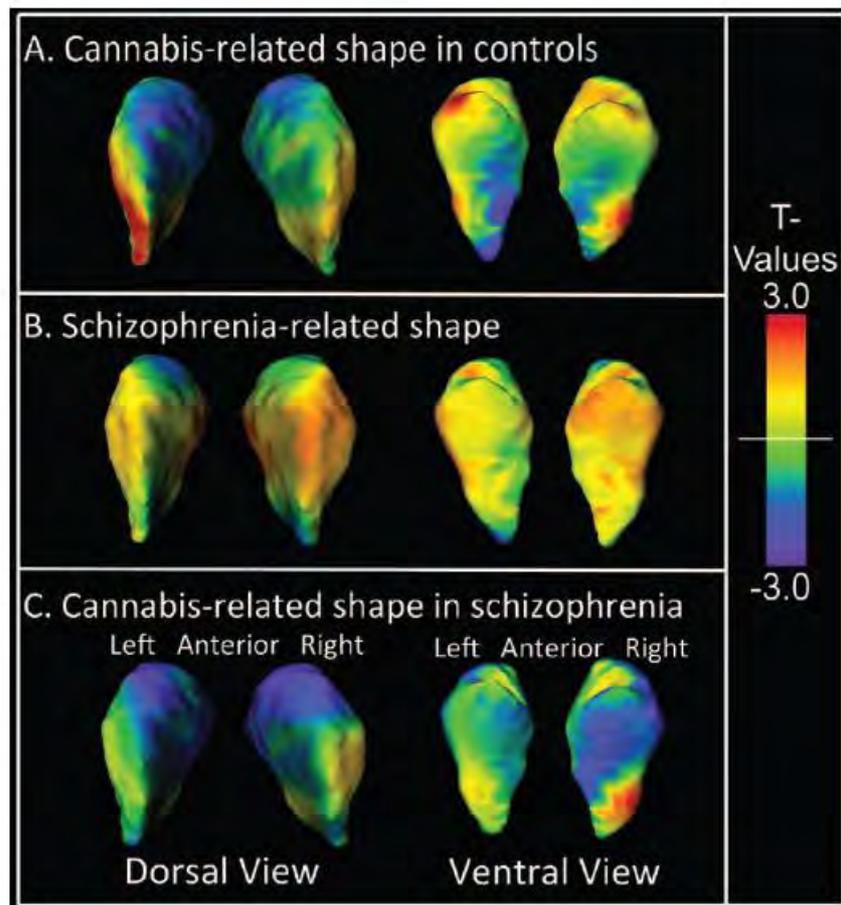


Fig.16 – Différences de formes du globus pallidus [41]

A : Sujets témoins avec antécédent de CUD (TEM-CUD) opposés à des sujets témoins sans antécédent de CUD (TEM-Clean)

B : Sujets schizophréniques sans antécédent de CUD (SCZ-Clean) opposés à des TEM-Clean

C : Sujets schizophréniques avec antécédent de CUD (SCZ-CUD) opposés à

des SCZ-Clean. Les valeurs de T avec des couleurs froides ( $T < 0$ ) indiquent des différences de formes intérieures et les couleurs chaudes ( $T > 0$ ) indiquent des différences de formes extérieures.

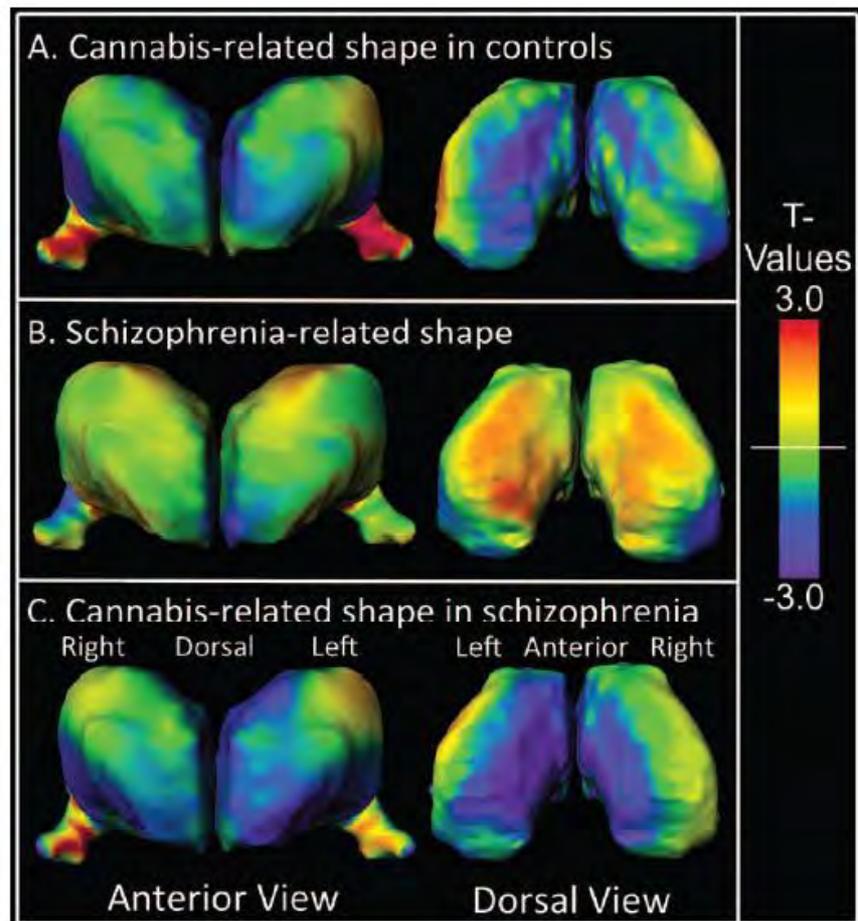


Fig. 17 – Différences de formes du thalamus [41]

A : Sujets témoins avec antécédent de CUD (TEM-CUD) opposés à des sujets témoins sans antécédent de CUD (TEM-Clean)

B : Sujets schizophréniques sans antécédent de CUD (SCZ-Clean) opposés à des TEM-Clean

C : Sujets schizophréniques avec antécédent de CUD (SCZ-CUD) opposés à des SCZ-Clean. Les valeurs de T avec des couleurs froides ( $T < 0$ ) indiquent des différences de formes intérieures et les couleurs chaudes ( $T > 0$ ) indiquent des différences de formes extérieures.

Ces anomalies structurales et mémorielles étaient encore persistantes deux ans plus tard, quand bien même les utilisateurs avaient stoppé leur consommation. La plupart des adolescents ayant une schizophrénie avaient été confrontés à des CUD, bien avant l'apparition de la maladie, ce qui laisse penser que la consommation de cannabis au long terme peut contribuer au développement d'une schizophrénie sous jacente.

Le Dr Smith déclare *"Si une personne présente des antécédents familiaux concernant la schizophrénie, l'abus de marijuana augmente le risque de développer la maladie"*. Le Dr John Csernansky, co-auteur de l'étude, ajoute qu'une consommation abusive de marijuana *"peut avoir de graves répercussions chez les jeunes développant ou ayant développé des troubles mentaux. Cette étude est l'une des premières à révéler que l'usage de marijuana peut contribuer à des modifications dans la structure du cerveau, associées au développement de la schizophrénie"*, bien que les données ne permettent pas d'établir un lien de causalité.

Le Dr Matthijs Bossong, de l'institut de psychiatrie du Royal College de Londres, souligne la qualité de cette étude : *"l'association entre le développement d'anomalies structurelles [chez les usagers de cannabis] et la dégradation de la mémoire de travail est la vraie nouveauté révélée dans cette publication. Il est encore difficile de savoir si le cannabis a un impact plus fort chez les patients atteints de schizophrénie que sur les patients contrôles en bonne santé. Cela est observé, mais pas encore prouvé statistiquement"*. Au sujet de la dépénalisation du cannabis, il estime qu'il faut prendre en compte ce

type d'étude, comme celles ayant déjà montré les effets indésirables sur le cerveau d'une trop forte consommation de cannabis [42].

Deux autres études publiées dans le *JAMA Psychiatry* [43] suggèrent également une répercussion de la consommation de cannabis sur la structure du cerveau chez les adolescents et les jeunes adultes. Les deux publications suivantes permettent d'en savoir un peu plus à propos des répercussions du cannabis sur le développement du cerveau.

David Pagliaccio et ses collègues du National Institute of Mental Health (Bethesda, Etats-Unis) explorent dans la première publication une éventuelle corrélation entre le volume des structures cérébrales et l'usage de marijuana. Pour prendre en compte les facteurs génétiques, l'étude porte sur des frères et soeurs âgés de 22 à 35 ans, dont 262 ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours de leur vie. L'analyse se base sur de l'imagerie cérébrale ainsi que des données récoltées par un questionnaire et une évaluation des facultés cognitives.

En comparant le cerveau des consommateurs à celui de leur frère ou soeur jamais exposé au cannabis, l'étude montre que l'amygdale gauche (impliquée notamment dans la reconnaissance des stimuli sensoriels) et le striatum ventral (lié au mouvement volontaire et à la motivation) présentaient un volume significativement plus faible chez les usagers de cannabis, respectivement inférieur de 2,3% et 3,5%. Ces volumes restent toutefois dans les normes. Avec les données de couples de fratrie n'ayant jamais touché au cannabis, il est apparu que la taille plus faible de l'amygdale était aussi associée à des facteurs génétiques, cette relation étant moins évidente pour le striatum.

"Il n'y a aucune preuve de cause à effet d'une exposition au cannabis sur le volume de l'amygdale", le faible volume pouvant être attribué à d'autres facteurs. D'autres travaux devront être réalisés pour caractériser l'implication du cannabis pour ce qui est des autres structures.

L'équipe de Thomas Paus de l'Institut de recherche Rothman, à Toronto (Canada) aborde dans la seconde étude le fait de savoir si l'utilisation du cannabis influe sur la maturation du cortex cérébral chez les adolescents possédant une prédisposition génétique à la schizophrénie.

Des études précédentes ont déjà souligné un risque accru de schizophrénie chez les individus de sexe masculin, en cas de consommation de cannabis à l'adolescence.

1574 participants, âgés de 15 à 21 ans ont été inclus. L'étude, portant sur leur consommation de marijuana, est basée ici aussi sur de l'imagerie médicale, ainsi qu'une analyse génétique pour établir le score polygénique de risque pour la schizophrénie. Les résultats amènent une répercussion significative d'une consommation de cannabis sur l'épaisseur du cortex cérébral chez les garçons ayant un score polygénique élevé. C'est surtout chez les individus âgés entre 14 et 18 ans que le cortex était sensiblement aminci. Par contre, aucun effet chez les filles, peu importe leur niveau de risque, ou chez les garçons présentant un risque plus faible de schizophrénie.

Bien que le lien de causalité ne puisse pas être établi, le fait que les différences apparaissent dans les zones à forte densité de récepteurs aux cannabinoïdes laisse suggérer une implication du cannabis.

Ces résultats tendent à montrer que la consommation de cannabis pourrait agir sur le développement du cortex cérébral chez les adolescents de sexe masculin à haut risque de schizophrénie. Cette population pourrait donc être plus sensible aux effets indésirables d'une consommation de cannabis.

David Gold, du National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (Rockville, Etats-Unis) considère ces résultats préoccupants pour cette population et appelle à la prudence.

Il serait inexact d'en conclure que la consommation de cannabis est sûre ou sans danger pour ceux qui ne présentent pas de disposition génétique, en particulier lorsqu'on est une femme [43].

### ***b. Risques cardiovasculaires***

Voici la conclusion alarmiste d'une étude française publiée dans le Journal de L'American Heart Association (AHA) : *"L'augmentation croissante des complications cardiovasculaires associées à la consommation de cannabis et leur caractère extrêmement grave (avec un taux de décès de 25,6%) montre que le cannabis est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire chez les jeunes adultes ; ce qui confirme les données déjà disponibles."* [44,45].

Mais en regardant de plus près, et même si l'étude émet un signal chez les sujets à risque cardiovasculaire, elle ne permet pas d'affirmer un lien de causalité entre la consommation de cannabis et le risque d'accidents cardiovasculaires, et ne permet pas d'écarter le rôle du tabac dans cette association.

Emilie Jouanjus, docteur en pharmacie au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, relativise : *"L'étude n'a pas la prétention d'établir un lien de causalité. Elle montre un signal mais on peut s'attendre à ce que les complications cardiovasculaires associées au cannabis soient rares"*.

La consommation de cannabis en Europe est élevée : 14,9% des 15 à 24 ans, et la France se positionne en 3ème position derrière la République Tchèque et l'Espagne. La question de la toxicité cardiovasculaire mérite donc d'être posée.

C'est avec quelques cas d'hospitalisations d'origines cardiovasculaires (IDM, AVC, thromboses) inexplicables chez des jeunes, grands consommateurs de cannabis, que les auteurs ont décidé de pousser plus loin les investigations [46].

*"Ces données inattendues méritaient des analyses approfondies, en particulier parce que l'utilisation de cannabis à usage thérapeutique est devenue plus fréquente et que certains gouvernements légalisent son usage"* explique Emilie Jouanjus.

Les notifications spontanées de complications liées à la consommation de drogues du réseau national d'addictovigilance ont été analysé par l'équipe de Toulouse entre 2006 et 2010. 1979 complications liées à la consommation de marijuana ont été rapportés. Sur ces cas, principalement psychiatriques, 35 (soit 2%) étaient des problèmes graves frappant des hommes autour de 34 ans. Sur ces 35 cas, 20 infarctus du myocarde, 10 artériopathies des membres inférieurs et 3 accidents vasculaires cérébraux ont été recensés. Neuf patients sont décédés (25,6%) des suites de leurs problèmes cardiovasculaires.

<b>Nombre de personnes</b>	<b>Type de consommation</b>	<b>Exposition</b>
n = 8	Occasionnelle	Au moins une fois dans l'année
n = 6	Récente	Entre une et neuf fois dans les 30 derniers jours
n = 16	Régulière	Au moins 10 fois dans les 30 derniers jours
n = 5	Non renseigné	

Tableau 1 – L'exposition au cannabis des 35 cas de l'étude et leur type de consommation.

La durée d'exposition n'était connue que pour 5 cas [47]

Les complications cardiovasculaires liées à la consommation de cannabis ont triplé entre 2006 et 2010.

Les auteurs pensent que ces chiffres sont sous-estimés, car "*actuellement, 5% des cas de réactions au drogue sont rapportés à la pharmacovigilance*". Or, il y aurait 1,2 million de consommateurs réguliers de cannabis en France...

Il est important de ne pas tirer de conclusions hâtives à la lecture de cette étude du fait d'un certain flou inhérent à ce type d'étude. Les auteurs reconnaissent un manque d'informations disponibles qui limite leur travail. Ils indiquent " [...] *que les évènements étaient trop peu nombreux pour évaluer statistiquement si les complications cardiovasculaires étaient dues à la consommation de cannabis ou à d'autres facteurs de risque.*"

Premier exemple de faiblesse de l'étude : les informations sur les antécédents cardiovasculaires et les facteurs de risque des fumeurs de cannabis victimes d'accidents cardiovasculaires ne sont disponibles que dans 16 cas sur 35 (46%). Or, sur ces 16 cas, 9 personnes présentaient des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires et 7 des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Les cas répertoriés touchent plutôt des personnes à risque cardiovasculaire. Cette précision ne figure pas explicitement dans les conclusions des auteurs.

Second exemple de faiblesse, 21 des 35 sujets (60%) étaient également fumeurs de tabac dont 6 avaient des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires.

*Emilie Jouanjus explique que "le tabac est évidemment un facteur à prendre en compte mais que cette question n'est pas abordée dans l'étude de par sa méthodologie. L'étude ne permet pas de discriminer l'impact propre du cannabis de celui du tabac. En revanche, une étude publiée en 1975 qui a comparé directement cannabis et tabac montre que chez des patients coronariens soumis à un exercice physique, ceux qui fumaient du cannabis ont fait plus d'angors que ceux qui fumaient du tabac [48]."*

L'étude ne permet pas de discriminer l'impact propre du cannabis de celui du tabac, et les données sur l'utilisation d'autres substances illicites associées à un risque cardiovasculaire accru sont incomplètes elles aussi (les analyses toxicologiques sont fournies dans 13 cas, soit 37%).

La présence dans tous les cas de THC est confirmée par ces analyses, mais également la présence d'alcool en plus dans un cas, et dans un autre cas alcool, plus opiacés, morphine, salicylates et phénothiazine (antipsychotique).

Chez les patients non testés (22), deux ont rapporté consommer également de la cocaïne et d'autres drogues (ecstasy, benzodiazépines, opiacés).

Pour conclure, cette étude et plusieurs travaux réalisés auparavant [46,48-51] poussent à surveiller ce signal cardiovasculaire chez les jeunes hommes fumeurs de cannabis, plus particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs de risques cardiovasculaires. Mais pour évaluer l'existence réelle d'un lien de causalité, d'autres études doivent être menées.

Pour la suite des évènements, Emilie Jouanjus va analyser, parmi les jeunes hommes hospitalisés au CHU de Toulouse pour des complications cardiovasculaires, lesquels ont consommé des substances illicites et, bien sûr, du cannabis. A côté, de nouvelles études fondamentales de pharmacologie sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action qui pourraient aider à comprendre comment la consommation de cannabis provoque des accidents cardiovasculaires.

Concernant les mécanismes impliqués, les hypothèses actuelles sont à vérifier. Les récepteurs spécifiques aux dérivés cannabinoïdes sont présents dans le système nerveux central, au niveau des vaisseaux et du coeur. On ne sait pas si l'effet des dérivés cannabinoïdes sur ces récepteurs est de l'ordre protecteur ou délétère. Les études actuelles sont contradictoires.

*"Il existe clairement un effet au niveau du système nerveux autonome mais, il varie selon le niveau d'exposition. Les effets d'une exposition en aigu sont très différents de ceux observés avec une consommation chronique. Pour l'instant, en l'état actuel des connaissances, on ne connaît pas précisément les mécanismes impliqués"* explique Emilie Jouanjus [47].

### ***c. Accident Vasculaire Cérébral***

L'équipe strasbourgeoise du Dr Valérie Wolff (Unité neuro-vasculaire, CHU de Strasbourg) signe un article de revue dans *Stroke* intitulé "AVC associés au cannabis, mythe ou réalité ?" dont la conclusion amène la réalité très probable du risque, la nécessité de données plus complètes sur le sujet, et enfin l'utilité de rechercher systématiquement une éventuelle consommation de cannabis face à un AVC chez un sujet jeune [52].

Le cannabis a déjà été mis en cause dans l'infarctus du myocarde comme facteur déclenchant aigu (risque augmenté d'un facteur 4,8 dans l'heure qui suit la prise), mais son rôle chronique lui reste moins évident [53,54].

Son implication dans l'AVC est relativement récente. Jusque là, une revue de la littérature n'a permis de colliger que 59 cas : 49 AVC ischémiques, 5 accidents ischémiques transitoires, 1 AVC hémorragique, et 4 AVC suspectés, mais non confirmés à l'imagerie.

Les éléments suggestifs sont les suivants : l'âge moyen des patients était de 33 ans, et le ratio hommes / femmes pratiquement de 5. Ces cas sont survenus pendant la consommation ou dans la demi-heure suivante, ce qui correspond avec les observations faisant du cannabis un facteur aigu d'infarctus du myocarde. Ces 59 cas ne sont pas indicatifs d'une proportion : la question de la consommation de cannabis n'étant simplement pas posée, la découverte ne peut être que quasi fortuite.

L'association cannabis-AVC n'est présentée que comme hypothèse à l'état actuel des connaissances.

Le Dr Wolff raconte les débuts de ses travaux avec l'équipe strasbourgeoise : *"De 2005 à 2007, nous avons mené une étude prospective, portant sur 48 AVC survenus chez des sujets de moins de 45 ans [55]. Parmi ces sujets, 10 se sont révélés consommateurs chroniques de cannabis , avec confirmation par test urinaire"*.

Il est important de noter que chez ces sujets, des sténoses cérébrales multiples, touchant plusieurs artères de la circulation postérieure, ont été mises en évidence. Cette observation n'est pas banale. Le Dr Wolff raconte que les premiers cas, observés à l'angio-IRM, ont été discutés de manière approfondie avec le radiologue, et qu'une confirmation par artériographie a été nécessaire. Si ces sténoses ne sont pas spécifiquement cherchées (par IRM ou scanner), celles ci ne sont pas trouvées.

Leur présence pourrait pourtant constituer une sorte de signature. On ne les retrouve pas chez les fumeurs de tabac, et on les retrouve plus après arrêt de la consommation du cannabis. Enfin, elles apparaissent associées au haschich, et non à l'herbe, ce qui peut impliquer le rôle d'un produit de coupage.

En l'état, il est difficile d'affirmer scientifiquement le rôle du cannabis dans la survenue d'AVC. Pour éliminer les facteurs confondants sans doute multiples (facteur déclenchant sur prédisposition génétique, poly-consommations,...) des études de plus grande envergure seraient nécessaires.

Pour l'heure, les auteurs strasbourgeois estiment que *"le cannabis doit être considéré comme toxique et le risque cérébro-vasculaire lié à la consommation est probablement sous-évalué"*. Ils concluent par le fait *"qu'à titre de recommandation, nous suggérons de se renseigner auprès des patients jeunes, victimes d'un AVC cryptogénique (dont on ne peut identifier l'origine*

*géographique), sur leur consommation de cannabis et de réaliser systématiquement un test de dépistage urinaire dans cette population. Il est par ailleurs nécessaire de mener des investigations systématiques et exhaustives chez ces patients, y inclus par angio-IRM au stade aigu de l'AVC pour rechercher des sténoses intracrâniennes" à titre de recherche mais également de prévention secondaire.*

Le Dr Wolff signale une réflexion en cours sur un projet de registre colligeant les cas qui pourront être rapportés de manière à pouvoir approfondir l'hypothèse [56].

#### ***d. Cancer du testicule***

L'université de Californie du Sud (USC) a réalisé une étude qui fait le lien entre l'usage récréatif du cannabis et un risque accru de développer des sous-types de cancer des testicules de mauvais pronostic. Cette étude, publiée dans la revue *Cancer* de l'American Cancer Society, suggère que ce sur-risque devrait être pris en considération non seulement pour l'usage récréatif mais aussi lorsque le cannabis et ses dérivés sont utilisés à des fins thérapeutiques chez les hommes jeunes [57].

Deux autres études épidémiologiques, publiées auparavant dans *Cancer*, viennent confirmer cette étude [58,59].

Les chercheurs ont ici suivi l'usage récréatif de plusieurs drogues chez 163 jeunes hommes de la région de Los Angeles diagnostiqués avec un cancer des testicules de type germinale entre décembre 1986 et avril 1991. La consommation de drogue de ce groupe a été comparée à celle de 292 hommes en bonne santé apparente.

Les résultats ont pris en compte les antécédents de cryptorchidie (= absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum), le niveau d'éducation, l'appartenance à une religion, l'usage de cannabis, de cocaïne et de nitrite d'amyle (vasodilatateur, "poppers").

Le cancer des testicules de type germinale représente 95% des cancers des testicules. Bien que rare, il reste le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes de 15 à 45 ans. L'incidence de cette pathologie maligne augmente. L'origine de ce phénomène pourrait être environnementale selon le Dr Victoria Cortessis, professeur adjoint de médecine préventive à l'USC à Los Angeles, et coll., auteurs de cette étude.

Ils ont constaté que le fait d'avoir déjà consommé du cannabis double le risque de développer un cancer des testicules de type germinale (RR = 1,94 ; IC 95% : 1,02-3,68). Le risque augmente avec deux sous-types de cancer : les tumeurs germinales non-séminomateuses et les tumeurs germinales mixtes (RR = 2,42 ; IC 95% : 1,08-5,42). Ces tumeurs touchent généralement les hommes jeunes et sont de "mauvais" pronostic.

Le Dr Cortessis explique : *"Nous ne savons pas comment le cannabis induit la cancérogénèse bien que nous supposons que le processus soit médié par le système endocannabinoïde [...] un système qui intervient aussi dans la production du sperme"*.

Dans cette étude, les associations observées ne suivent pas un schéma dose-réponse. La fréquence et la durée de la consommation de cannabis ne sont pas corrélées à l'augmentation du risque de cancer.

Par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé de cannabis, ceux qui rapportaient en avoir consommé moins d'une fois par semaine avaient plus de deux fois plus de risque de développer un cancer des testicules à cellules germinales (RR = 2,1 ; IC 95% : 1,09-4,03), alors que ceux qui consommaient plus fréquemment avaient une augmentation du risque moindre et non significative (RR = 1,53 ; IC 95% : 0,73-3,24).

Il est également à noter que les hommes qui avaient consommé du cannabis pendant moins de 10 ans avaient un risque doublé de développer un cancer des testicules de type germinal (RR = 1,51 ; IC 95% : 1,09-3,98) alors qu'une augmentation moindre et non significative était rapportée pour ceux qui avaient plus de 10 ans de consommation derrière eux (RR = 1,51 ; IC 95% : 0,66-3,47).

D'un autre côté, les chercheurs ont découvert que la consommation de cocaïne était associée à un risque moindre de développer les deux sous-types de cancer des testicules (RR = 0,54 ; IC 95% : 0,32-0,91). Alors que les mécanismes sous-jacents de cet éventuel effet "protecteur" de la cocaïne ne soient pas connus, les auteurs rappellent qu'il a été montré que la cocaïne détruit les cellules germinales produisant le sperme chez l'animal.

*"Si cela s'avérait vrai, il faudrait payer un lourd tribut à cette "prévention". Même si la destruction des cellules germinales évite de développer un cancer, la fertilité serait affectée du même coup. Il s'agit de la première étude qui montre une association entre l'usage de la cocaïne et la diminution du risque du cancer des testicules, d'autres études épidémiologiques sont nécessaires pour valider ces résultats", insiste le Dr Cortessis.*

Les auteurs concluent : *"La constance des résultats à travers 3 études épidémiologiques incite à mener des recherches pour comprendre les*

*mécanismes biologiques par lesquels le cannabis pourrait influencer la carcinogénèse testiculaire. En outre, l'hypothèse selon laquelle les effets carcinogènes du cannabis passeraient par la perturbation du système endocannabinoïde, doit être étudiée de près si les agonistes ou antagonistes cannabinoïdes sont envisagés comme agents thérapeutiques. Cette voie thérapeutique a été proposée dans de nombreuses situations cliniques comme dans les tumeurs endocrines et l'infertilité".*

Cette étude étant observationnelle, elle ne permet pas d'affirmer qu'il existe un lien direct entre la consommation du cannabis et le cancer des testicules [60].

#### **e. Dopage : des effets indésirables aux effets désirables**

C'est parce que les tests sont onéreux et qu'ils demandent trop de temps au laboratoire que l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) a décidé de relever son seuil de tolérance au cannabis, auparavant fixé à 15ng/ml, à désormais 150ng/ml le 11 mai 2013. Le cannabis est-il donc à ranger dans la même catégorie que les autres agents dopants ?

Le cannabis a été inscrit sur la liste des agents dopants en 2004. Il est donc interdit et recherché uniquement lors de compétition. L'agence possède deux bonnes raisons de l'interdire : le cannabis peut améliorer les performances dans certains sports (extrêmes, collectifs, athlétisme, natation...) et est illégal dans la plupart des pays.

Comme vu précédemment, certaines de ses caractéristiques ne l'éloignent clairement pas d'un agent dopant : baisse des fonctions cognitives et des performances, pertes de mémoire, altération des fonctions exécutives et

mortices... Mais d'autres effets peuvent en faire un atout : fumer du cannabis peut *"aider, dans certains sports extrêmes, à améliorer le relâchement musculaire, à réduire le stress et à contrer la peur et les souvenirs anxigènes (expériences négatives). Il est également important de souligner que fumer du cannabis améliore le temps de sommeil et la récupération, ce qui peut contribuer à améliorer la performance lorsque l'athlète doit se rendre à plusieurs compétitions sur une courte période de temps"* expliquent Mateus M. Bergamaschi et José-Alexandre S. Crippa dans un article intitulé *"Why should Cannabis be considered doping in Sports ?"* [61]. Le cannabis peut donc être assimilé à *"un agent dopant qui relaxe l'esprit et qui améliore la récupération"*.

De plus, la prise de décision et la vigilance, indispensables dans des sports à haut risque, peuvent être impactés par les effets délétères sur la fonction cognitive et la performance, ce qui peut conduire à des accidents et/ou des blessures.

L'AMA ajoute que le dopage est contraire à l'éthique sportive et à *"l'esprit du sport"*.

La consommation régulière par des athlètes semble peu probable au vu des effets délétères sur les performances, la concentration et la motivation. Par exemple, les cyclistes qui fumaient du cannabis perdaient une minute sur leur meilleure performance 10 minutes après avoir fumé [62].

La longue durée de détectabilité du cannabis soulève le problème de la détection d'un usage *"récréatif"* longtemps avant la compétition. Le THC, étant principalement stocké dans les graisses, peut être détecté facilement et pendant une longue durée. Ses métabolites actifs sont donc rediffusés pendant plusieurs jours voir plusieurs semaines.

Le cannabis peut être retrouvé dans le sang et les urines pendant au moins un mois chez les fumeurs chroniques [63]. Et fumer occasionnellement ou même une unique fois peut suffire à être testé positif au seuil initial de 15ng/ml jusqu'à 5 jours après [64]. A ce seuil de détection, fumer du cannabis des semaines précédant une compétition implique un grand risque d'être détecté positif.

Pour échapper aux sanctions, certains consommateurs se sont intéressés aux cannabis de synthèse, plus puissant mais moins connus et potentiellement dangereux [65].

L'élévation du seuil à 150ng/ml permettra de ne pas épingler systématiquement les usages "festifs", les autorités estimant que seuls 10% des cas testés resteraient positifs.

Comme le cannabis reste une drogue pouvant induire des troubles psychiatriques et somatiques, pour protéger au mieux la santé des athlètes et pour sauvegarder l'éthique du sport, Mateus Bergamaschi, pharmacologue clinicien, et José-Alexandre Crippa, attachés au département des neurosciences, tout deux à l'Université de São Paulo, insistent pour les différentes institutions sportives participent à la création de programmes d'éducation des jeunes et des athlètes. Ils recommandent également d'inclure dans le programme anti-dopage toutes les drogues illicites, leurs composés et leurs analogues [66].

## **PARTIE 2 : L'épidémiologie et la législation**



Fig.18 - La consommation de cannabis dans le monde

La question qui revient le plus souvent dans les médias est celle la pertinence de la pénalisation du cannabis en France. Pour pouvoir esquisser quelques éléments de réponse, voici quelques chiffres issus de l'étude Terra Nova publiés par le journal Le Monde.

La France fait partie des pays où la législation du cannabis évolue peu, alors que c'est l'un des pays européens où l'on en consomme le plus (avec le Danemark) [67].

## ***I. Au sein de l'Europe***

*"L'Europe est de longue date l'un des principaux marchés au monde pour la consommation de cannabis" et c'est également "la drogue qui polarise le plus l'opinion publique".* L'observatoire européen des drogues et des toxicomanies estime que la consommation d'herbe de cannabis ("marijuana") serait en passe de dominer celle de résine ("haschisch") et la production serait de plus en plus "locale" – les plantations de cannabis découvertes en Europe se multiplient [15].

La réalité française illustre que le lien entre répression de l'usage d'une drogue et sa consommation est faible. Alors que depuis 50 ans la consommation de cannabis est pénalisée comme les autres drogues, c'est la substance la plus consommée dans notre pays : 8,5% de la population en ont une consommation occasionnelle. A titre de comparaison, ce chiffre baisse à 5,1% en Belgique et 4,5% pour l'Allemagne.

La part de la population en ayant consommé au moins une fois, peu importe la forme, est de 32%, ce chiffre montant à 45% chez les 15-34 ans.

On notera le paradoxe, s'il en est un, amené par les Pays-Bas où la consommation est faible, mais légalisée.

► **Part de la population consommant du cannabis**

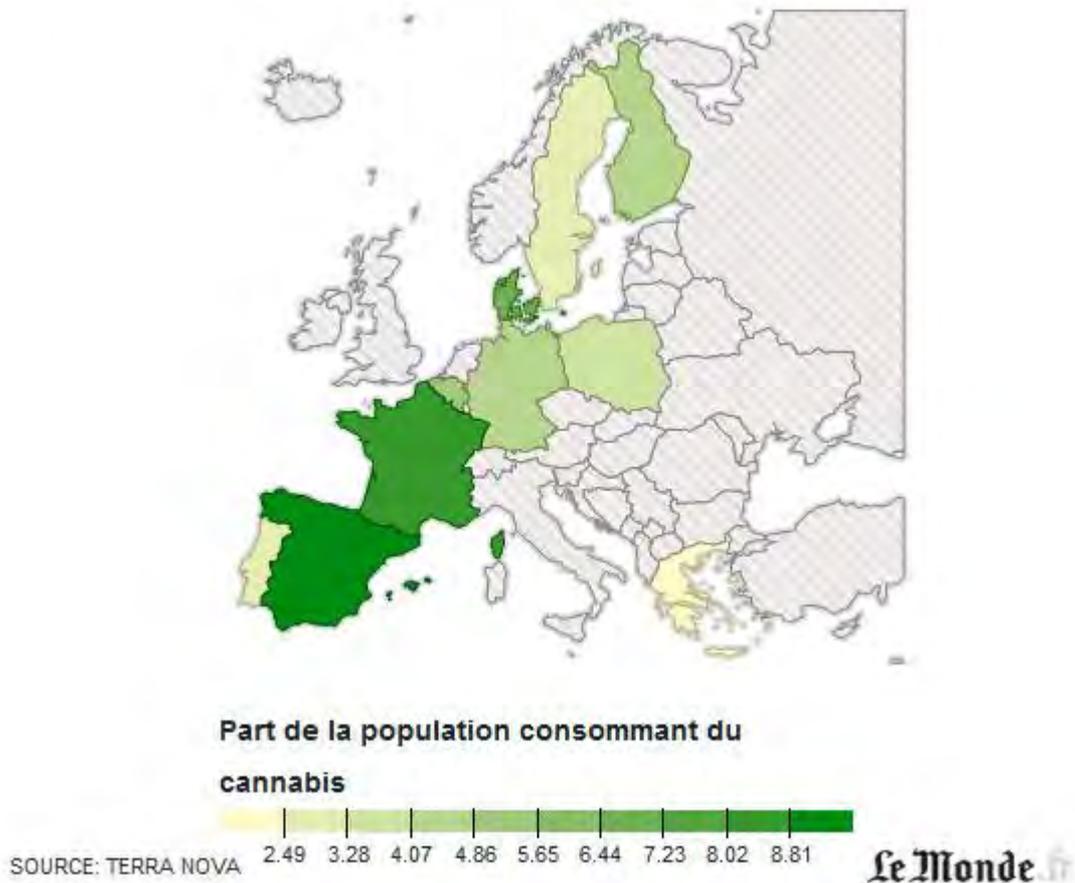


Fig.19 – Part de la population consommant du cannabis en Europe

Sur les deux millions de consommateurs occasionnels français, un quart consomme de façon quotidienne. Chez les adolescents, le cannabis est la première substance illicite consommée : plus de 40% ont déjà fumé un joint à l'âge de 17 ans [67].

Pour résumer, un Français sur trois en a fait l'expérience, dont un collégien

sur dix et deux lycéens sur cinq.

On peut alors dire que la politique répressive en vigueur est inefficace.

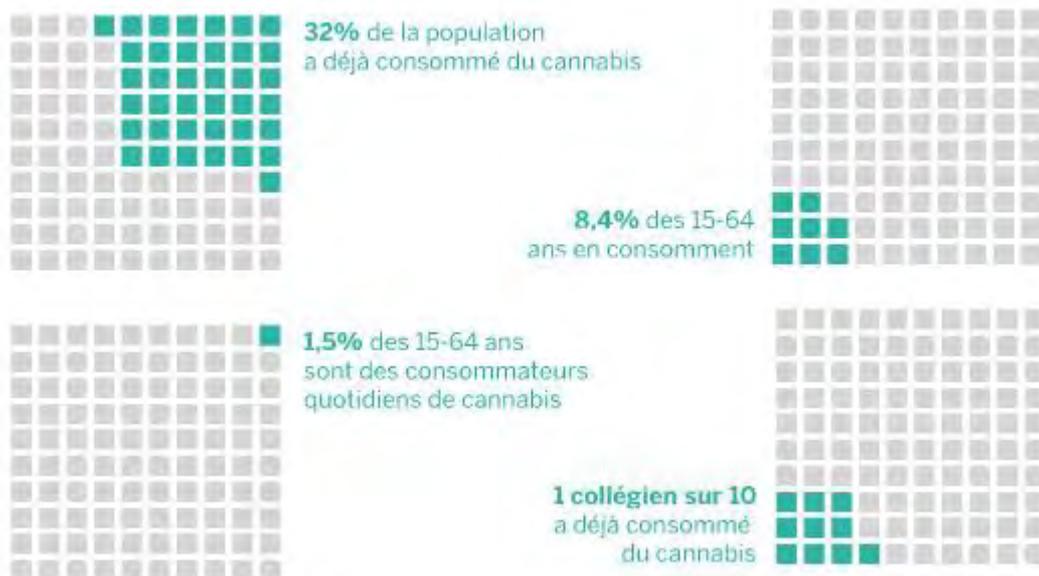


Fig.20 – Représentation visuelle de différentes populations consommatrices

## ***II. Une politique essentiellement répressive, mais inefficace***

La politique française reste depuis longtemps répressive. En effet, peu de changements ont eu lieu depuis une cinquantaine d'années. Mais régulièrement, de solides rapports – comme celui du Comité d'évaluation et de contrôle des politiques publiques déposé à l'Assemblée nationale le 20 décembre 2014 et l'étude Terra Nova - reviennent poser la question de la législation.

Quiconque, du côté des responsables politiques, met en avant que la prohibition en vigueur n'a pas empêché la banalisation de la consommation de cannabis en France est accusé de grave irresponsabilité, particulièrement par rapport à la jeunesse. C'est Vincent Peillon, ancien ministre de l'éducation nationale, qui en a fait les frais en 2012. La question reste tout de même importante [68].

La France est l'un des pays développés qui disposent de la législation la plus sévère contre le trafic et l'usage de stupéfiants.

La loi du 31 décembre 1970 sur la lutte contre la toxicomanie, qui estime que l'usager de stupéfiants est à la fois un malade et un délinquant, condamne la production, la vente ou la cession de produits stupéfiants, mais réprime également la simple consommation (jusqu'à un an de prison et 3 800 euros d'amende). Le trafic est puni jusqu'à dix ans de prison, la production jusqu'à vingt ans. La loi du 17 janvier 1986 punit d'un à cinq ans de prison le fait de vendre ou de donner à autrui des stupéfiants pour sa consommation personnelle.

La consommation de cannabis est donc un délit pénal, passible d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende.

Dans la pratique, la sanction de prison ferme reste rare. Ce sont plus des sanctions alternatives qui s'appliquent, tels que des stages de sensibilisation, le paiement d'une amende ou encore l'exécution de travaux d'intérêt général.

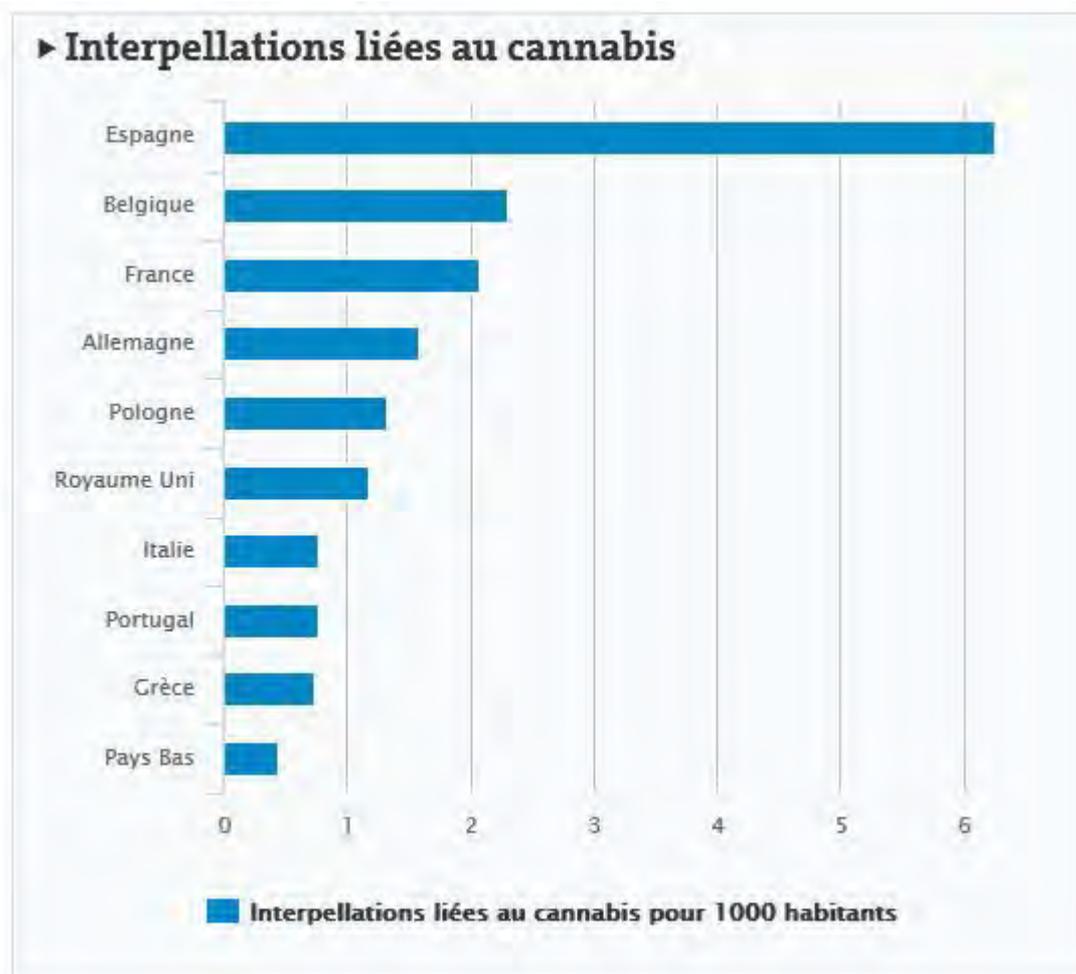


Fig.21 – Interpellation liées au cannabis

En 2010, 38 000 consommateurs ont réalisé un stage de sensibilisation. En 2013, 137 741 interpellations ont été réalisé en France.

Cette politique répressive est justifiée par la dangerosité des effets nocifs de la drogue, et en particulier chez les jeunes. Comme vu dans la partie I, les études récentes démontrent un ralentissement du développement intellectuel et accentue les risques de troubles psychiques.

L'aménagement de la loi par le gouvernement est souvent évoqué depuis plusieurs d'années, sans jamais aboutir.

Un économiste spécialiste du sujet, Christian Ben Lakhdar, a estimé à 951,81 euros la dépense publique pour la répression et les frais de justice en 2007 par usager de cannabis. En effet, la justice ainsi qu'une part significative de l'activité de la police (interpellations et gardes à vue) se retrouvent mobilisées. Par contre, la dépense pour la prévention et la santé ne représente que 81,09 euros, soit un coût global estimé par Terra Nova de 568 millions d'euros [67]. A cela se rajoute le développement d'un marché clandestin de type mafieux, conséquence de la prohibition.

Quelles solutions apporter ? Certains pays, qui comme la France, luttent ardemment contre cette drogue, réfléchissent à leur législation, jusqu'à l'assouplir. Deux méthodes ont déjà été réalisées :

- La consommation et la détention de petites quantités de cannabis dépenalisées aux Pays-Bas, en Espagne, au Portugal, en République tchèque ainsi qu'une vingtaine d'Etats des Etats-Unis,
- L'organisation contrôlée de véritables filières de production et de distribution de cannabis comme dans l'Etat de Washington ou au Colorado.

L'intérêt d'une légalisation contrôlée a même été souligné par la Commission mondiale sur les drogues de l'ONU.

A l'image du tabac, une législation contrôlée par l'Etat pourrait permettre de contrôler les prix, et donc la consommation, de mettre en place une vraie politique de prévention, de réduire, voir éliminer l'essentiel du marché clandestin, et donc au final de générer des recettes fiscales [68].

Un débat public est donc nécessaire sur le fait que la légalisation du cannabis doit désormais être envisagée en France.

### ***III. Les cannabis de synthèse***

#### 1. Aux Etats-Unis

Les cannabis de synthèse sont responsables de 28 531 visites aux urgences américaines (11 406 en 2010) du fait de leurs effets délétères selon la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) [69]. Outre-Atlantique, c'est une croissance remarquable du fait du doublement des cas en un an, mais reste minoritaire si on prend en considération les 1,2 million de visites aux urgences associées à la consommation de drogue en 2011.

Pamela S. Hyde, administratrice au SAMHSA, déclare que *"Les cannabinoïdes de synthèse sont un problème de santé publique en plein essor. Ils sont d'autant plus dangereux qu'ils sont considérés, à tort, comme surs et légaux"*.

	2010	2011
12 – 17 ans	3780	7584
18 – 20 ans	1881	8212

Tableau 2 – Nombre de visites aux urgences impliquant la consommation de cannabinoïdes de synthèse. Consommation chez les étudiants : 8 à 14% [69]

Les principaux consommateurs sont masculins (79%), cependant le nombre de femmes concernées a triplé entre 2010 et 2011.

## 2. En France

Ces produits sont étudiés de près, même si ils ne font pas autant parler d'eux qu'aux Etats-Unis, car ils engendrent un marché de plus en plus porteur : à croire l'ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - , le nombre de sites de vente en ligne identifiés en Europe était passé de 170 en 2010 à 693 en 2012... [70] sans compter les supermarchés de la drogue du "Darknet", face cachée du web, un réseau mystérieux anonyme, sans tracabilité, dont l'accès est de plus en plus facile avec quelques connaissances informatiques. Le nombre de connections à ce réseau grimpe en flèche et la barre des 3 millions de connectés a été franchi en 2010. Les transactions y sont effectuées avec une monnaie virtuelle, les Bitcoins, achetés avec une monnaie, qui elle est bien existante, rendant les achats et ventes complètement intraçables, ce qui fait la joie des cyberdealers et constitue un défi en matière de répression pour les cyberdouaniers [71].

Malgré cela, ce phénomène reste cependant assez limité dans l'hexagone, comme l'atteste une enquête présentée aux 8ème Ateliers de la Pharmacodépendance, réalisée à partir des données recueillies en 2013 dans un centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH de Paris [72].

Sur 576 répondants âgés de 21 à 39 ans, seuls 1% d'entre eux déclarent consommer des cannabinoïdes de synthèse contre 30% pour le cannabis.

De plus, selon l'OPPIDUM - Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse -, qui est une étude pharmaco-épidémiologique transversale annuelle nationale, sur les 10 727 substances psychoactives consommées dans les 168 centres spécialisés dans la prise en charge des addictions investigués au cours de 2013 (62 départements, 5245 sujets), seuls 151 cas de consommations de drogues de synthèse ont été relevés dont 4 seulement de cannabinoïdes de synthèse.

Selon un rapport de l'ANSM du 20 juin 2013, aucun cas n'a été rapporté en France [71]. Six cas ont été notifiés par le réseau CEIP-A - Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Addictovigilance - en 2011 et 2012 portant sur 7 cannabinoïdes de synthèse différents. Deux nouveaux cas ont été relevés entre octobre 2012 et mai 2013.

Dans son rapport de juin 2013, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a émis un avis favorable à l'unanimité à la proposition d'inscription sur la liste des stupéfiants de 7 familles chimiques de cannabinoïdes de synthèse [73].

## **PARTIE 3 : Le Cannabis Thérapeutique**

## ***I. Soigner avec du cannabis*** <sup>[74]</sup>

### 1. Indications possibles

Au sein des processus pathologiques, les endocannabinoïdes possèdent un rôle clé. Lors de lésions du système nerveux central (tel qu'un traumatisme crânien, ischémie...) une augmentation des niveaux d'endocannabinoïdes est déclenchée pour rétablir des taux idéaux de calcium intracellulaire et donc une activité neuronale normale. Au sein de l'hypothalamus, du tissu adipeux et du pancréas, des taux élevés de cannabinoïdes et de récepteurs CB1 contribuent respectivement à l'hyperphagie, à la lipogénèse et à l'accumulation des graisses, à la diminution de la sensibilité à l'insuline : en bref des perturbations typiques de l'obésité. Dans des modèles expérimentaux de colite et de maladie coeliaque, l'expression des récepteurs aux endocannabinoïdes augmente dans l'intestin [75]. Le SEC – système endocannabinoïde – se retrouve perturbé dans d'autres pathologies : syndrome métabolique, sclérose en plaques (SEP), lésions de la moelle épinière, douleurs neuropathiques, cancer, athérosclérose, infarctus du myocarde, glaucome, maladies neurodégénératives...

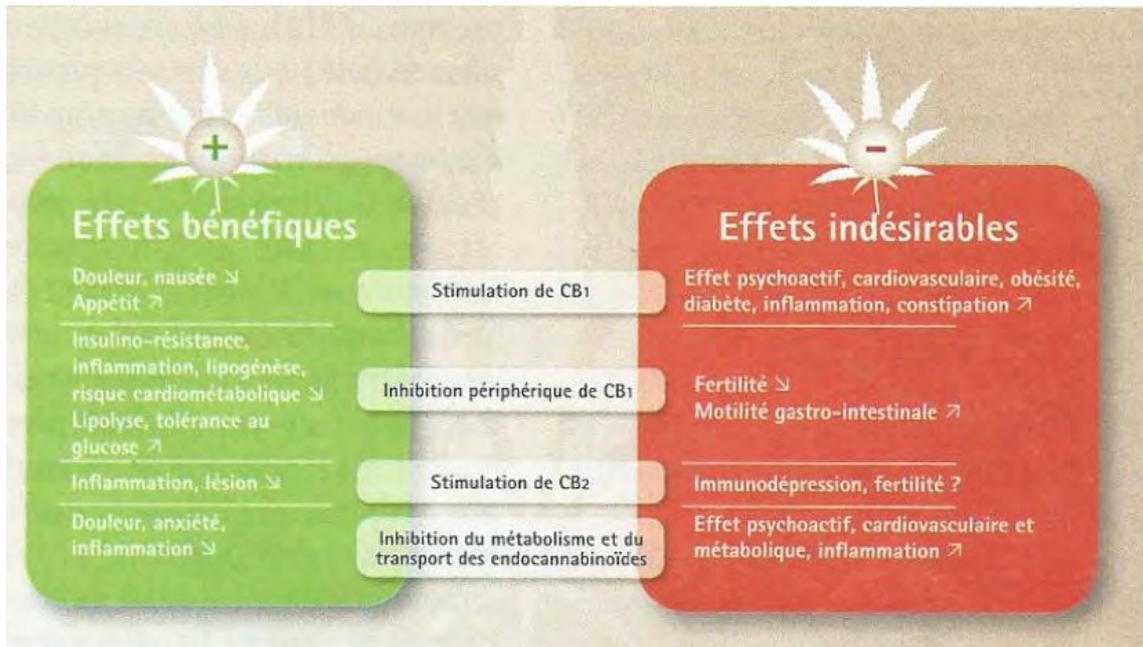


Fig.22 – Modulation du système endocannabinoïde dans les pathologies humaines [76]

Il est donc logique de penser pouvoir manipuler pharmacologiquement le SEC afin de traiter ces différentes pathologies. Les stratégies semblent nombreuses. La première consiste à exploiter les propriétés du cannabis et de ses composés, dont le THC, agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Trois médicaments sont actuellement sur le marché : le dronabinol, THC synthétique commercialisé par la firme belge Solvay Pharmaceuticals sous le nom commercial de Marinol ; la nabilone, analogue synthétique du THC commercialisé aux Etats-Unis par la firme américaine Valeant Pharmaceuticals sous le nom commercial de Cesamet ; et le nabiximols, un mélange de composés extraits de *C. sativa* vendu sous le nom commercial de Sativex (exposé plus en détail plus loin) par l'entreprise britannique GW Pharmaceuticals. Le dronabinol et la nabilone sont prescrits dans la plupart des pays pour traiter les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie du cancer (après les antagonistes des récepteurs 5-HT3 utilisés en première intention). Le dronabinol s'utilise aussi pour stimuler l'appétit des patients atteints du sida. Le Sativex, employé pour soulager la spasticité associée à la SEP, est autorisé dans plusieurs pays européens, mais reste bloqué en France en raison d'un désaccord sur son prix [77].



Fig.23 – Le Marinol, nom commercial du dronabinol, par Solvay Pharmaceuticals (Unimed Pharmaceuticals)



Fig.24 – Le Cesamet, nom commercial de la nabilone, par Valeant Pharmaceuticals (MEDA Pharmaceuticals à l'international)

Le THC ne présente pas que des propriétés antiémétiques (contre les nausées) et orexigènes (stimulant l'appétit), il possède également des propriétés analgésiques. Une étude menée en double aveugle il y a quelques années chez des patients atteints de SEP a montré que le Sativex, composé à 50% de THC, est plus efficace qu'un placebo pour soulager les douleurs neuropathiques chroniques associées à la pathologie [78]. C'est en se basant sur ces résultats que le Canada a autorisé en 2005 le Sativex pour cette indication.

Le THC présente aussi des potentialités surprenantes dans le domaine du cancer. Les endocannabinoïdes, agonistes endogènes des récepteurs CB1 et CB2 dont le THC mime l'action, ont naturellement un rôle supresseur de tumeurs. En effet, la suppression du récepteur CB1 accélère la croissance tumorale intestinale chez des modèles murins de cancer du côlon [79]. De plus, la réduction d'expression de la monoacylglycérol lipase, une enzyme qui dégrade les endocannabinoïdes, inhibe la croissance tumorale chez des souris ayant subies une greffe de cellules cancéreuses [80]. Des études montrent ainsi qu'il exerce des effets antitumoraux sur de nombreux modèles *in vitro* et *in vivo* de cancer (poumon, gliome, peau, pancréas, sein, prostate...) [81]. Guillermo Velasco, professeur associé à l'Université Complutense à Madrid (Espagne), précise que "*La stimulation pharmacologique des récepteurs aux cannabinoïdes est, la plupart du temps, antitumorogénique. Les cannabinoïdes empêchent la progression tumorale à différents niveaux. L'effet le plus évident est l'induction de la mort par apoptose des cellules cancéreuses et l'inhibition de la prolifération cellulaire.*" Mais ils perturbent aussi l'angiogénèse et bloquent l'invasion et la métastatisation. En activant les récepteurs CB1 et CB2, le THC augmente la pression de la protéine P8, un régulateur transcriptionnel impliqué dans le contrôle de la tumorigénèse et de la progression tumorale [82].

En 2006, en réaction à ces observations, une étude clinique pilote de phase 1 a été menée sur neuf patients porteurs d'un glioblastome récidivant, auxquels les scientifiques ont administré du THC par voie intracrânienne [83]. Si cela ne suffit pas à tirer des conclusions définitives, les résultats semblent encourageants puisqu'ils suggèrent un ralentissement de la croissance tumorale évalué par IRM chez certains patients. Guillermo Velasco, co-auteur de l'étude pilote, déclare "*Nous essayons de mettre sur pied de nouveaux essais cliniques car la prochaine étape est vraiment de prouver que cela marche chez l'homme*".

## 2. Les composants du cannabis autre que le THC

Seulement voilà, le THC sous ses différents noms commerciaux (Marinol, Cesamet...), comme les autres agonistes du récepteur CB1, présente des effets indésirables. "*Dès qu'on touche au récepteur CB1, on joue sur la libération d'un tas de neurotransmetteurs : dopamine, acétylcholine... Ce qui explique les effets psychotropes, moteurs et sur l'apprentissage*" observe Régis Millet, de l'Institut de chimie pharmaceutique Albert Lespagnol de l'Université de Lille. Agir sur le récepteur CB1 sans déclencher d'effets psychoactifs indésirables représente un vrai problème pour les laboratoires pharmaceutiques, magistralement révélé par l'affaire du rimonabant il y a quelques années.

Au vu des effets orexigéniques des agonistes du récepteur CB1, l'idée d'utiliser des antagonistes ou agonistes inverses de ce même récepteur pour induire des actions opposées, autrement dit anorexigènes, a émergé.

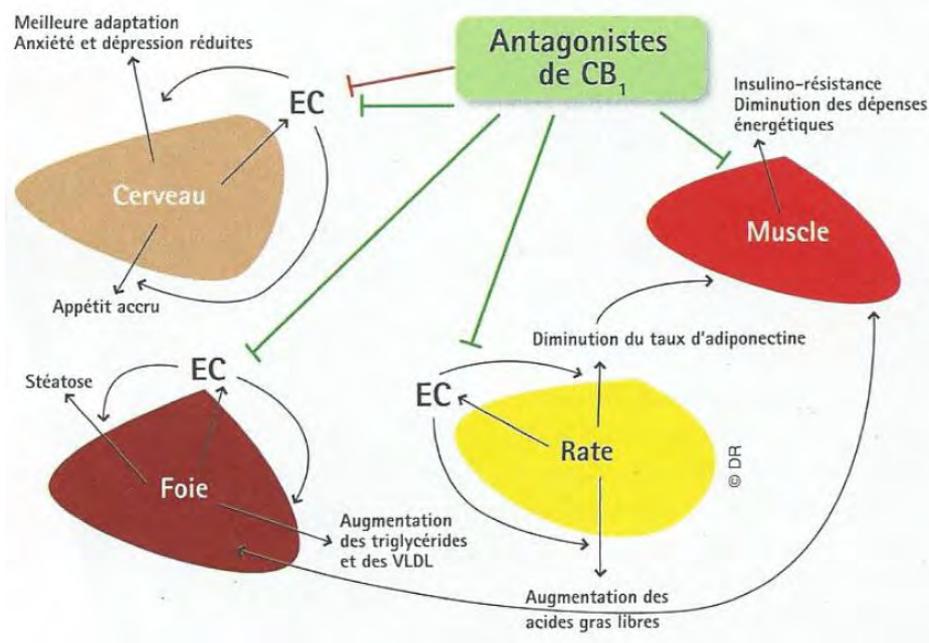


Fig.25 - Complications potentielles de l'utilisation d'antagonistes et d'agonistes inverses de CB<sub>1</sub> [84]

Chez les sujets obèses, les niveaux d'endocannabinoïdes et/ou d'expression du récepteur CB<sub>1</sub> sont stimulés dans plusieurs tissus périphériques (foie, tissu adipeux abdominal), où ils contribuent à plusieurs désordres métaboliques et à l'insulinorésistance, et dans l'hypothalamus, où ils sont impliqués dans l'hyperphagie et l'accumulation de tissu adipeux blanc [84].

Le premier composé développé selon ce raisonnement, le rimonabant, réduisait efficacement la prise alimentaire chez des rongeurs obèses. Des essais randomisés menés sur des patients en surpoids, obèses ou atteints d'un diabète de type 2 ont aussi rapporté une perte de poids, une réduction du tour de taille ou encore une amélioration du contrôle glycémique [85]. Après ces études positives, le rimonabant a été brièvement commercialisé par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis sous le nom d'Acomplia dans plusieurs pays européens, comme en France, à partir de 2007, pour traiter les dysfonctions métaboliques des patients obèses atteints d'un diabète de type 2. Mais dès 2008, l'Agence européenne du médicament retire son autorisation de mise sur

le marché. L'impact limité du médicament sur le surpoids et des effets indésirables trop importants, tels que dépression, troubles psychiatriques, voire risques de suicide, ont eu raison de sa commercialisation [74]. L'ANSM (à ce moment là encore nommé AFSSAPS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - ) se justifie alors en déclarant que "*l'efficacité en situation réelle est moindre que celle attendue suite aux essais cliniques*". Les États-Unis ont complètement interdit sa commercialisation, tandis que l'Union européenne n'a établi que des restrictions de prescription [86,87].

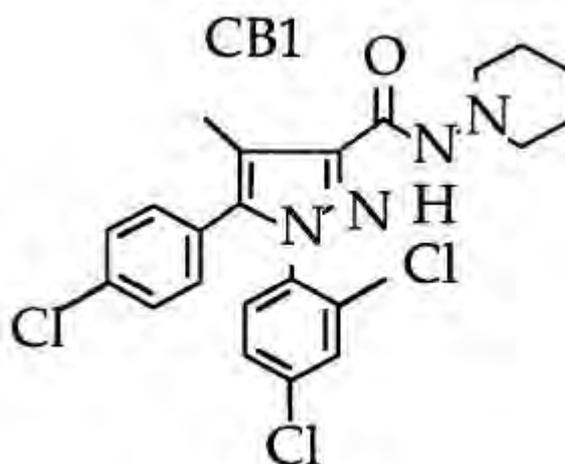


Fig.26 – Structure du ligand antagoniste Rimonabant ou SR141716 [20]

Pour les mêmes raisons, le potentiel thérapeutique du THC, et plus globalement des composés ciblant le récepteur CB1, apparaît aujourd'hui limité. "*Concernant le CB1, cela ne me paraît pas possible de dissocier les effets bénéfiques des effets psycho-actifs*", déclare Vincent Seutin, professeur de pharmacologie à l'Université de Liège. "*Ces dernières années, chercheurs et cliniciens ont commencé à réaliser que le THC n'était pas la solution*" explique Pierre-Yves Desprez, biologiste moléculaire au California pacific medical center research institute à San Francisco (Californie). "*Une des possibilités, pour essayer de contourner les effets psychoactifs serait d'utiliser des composés qui n'auraient que des effets en périphérie*", propose Giulio Mucciolo, professeur au Louvain Drug Research Institute, à l'Université catholique de Louvain

(Belgique). *Il s'agirait par exemple d'éviter le passage de la barrière hématoencéphalique, pour diminuer l'entrée dans le système nerveux central*".

Les scientifiques et les laboratoires pharmaceutiques s'orientent vers une autre possibilité, celle qui consiste à s'intéresser à d'autres composés du cannabis, comme le cannabidiol (CBD). Ce phytocannabinoïde non psychotrope – son affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 est très faible – est le plus étudié actuellement du fait qu'il exerce de nombreux effets pharmacologiques sur le système nerveux central et en périphérie : analgésique, anti-inflammatoire, antioxydant, neuroprotecteur et proapoptotique. Ses propriétés sont déjà utilisées dans le Sativex, étant une combinaison de THC et de CBD selon un ratio de 1/1. Dans ce médicament, le CBD a été évalué cliniquement dans le traitement de l'anxiété, des psychoses, et des troubles du mouvement. Ses mécanismes d'action semblent multiples. Chez des rats, des études préliminaires ont montré qu'il possède une action anxiolytique via l'activation de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques dans la substance grise périaqueducule, une région sollicitée dans les comportements défensifs et la modulation de la douleur [88]. Toujours chez les rongeurs, d'autres travaux montrent que le CBD facilite l'extinction des souvenirs de peur contextualisés, par l'activation indirecte des récepteurs CB1 [89]. En rétablissant l'homéostasie calcique, le CBD préviendrait aussi l'apoptose neuronale et exercerait donc une action neuroprotectrice. Plusieurs études ont ainsi montré son efficacité dans des modèles expérimentaux de maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson, de Huntington et d'Alzheimer [90]. Dans ce dernier cas, il agit en inhibant la neurotoxicité induite par le peptide  $\beta$ -amyloïde à l'origine de la maladie. "*CBD a un profil extrêmement sûr chez l'homme*" confirme Raphaël Mechoulam et ses collaborateurs dans une récente revue dédiée aux nouvelles opportunités thérapeutiques du cannabis [91].

Dans le domaine du cancer, le cannabidiol suscite aussi un important intérêt de par son éventuelle propriété de bloquer l'invasion et la métastatisation des

cellules cancéreuses. *"Ce n'est pas le THC qui a un effet sur les cellules métastatiques mais bien le CBD, explique Pierre-Yves Desprez. Nous avons de plus en plus de résultats qui le montrent"*. Sean McAllister et Pierre-Yves Desprez, chercheurs au California pacific medical center research institute à San Francisco (Californie) ont démontré en 2007 qu'en plus de freiner la prolifération cellulaire, le CBD interfère avec deux étapes cruciales de la progression cancéreuse : l'invasion et la métastatisation [92]. Les scientifiques ont pour cela testé trois différents types de composés cannabinoïdes sur une lignée agressive de cellules humaines de cancer du sein :

- des composés naturels dotés d'une affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 ( $\Delta^9$ -THC et cannabinoïde),
- des analogues synthétiques avec une forte affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 (WIN55,212-2 et CP55,940),
- des composés naturels du cannabis sans affinité appréciable pour les récepteurs CB1 et CB2 (CBD et cannabigérol, CBG).

En résultat, le CBD est l'inhibiteur le plus puissant de la migration cellulaire. Le mécanisme en jeu a été identifié : le CBD bloque l'expression du gène *ID1*, un inhibiteur des facteurs de transcription à structure hélice-boucle-hélice et un régulateur majeur du phénomène de métastase dans de nombreux cancers. *"Les cellules ne meurent pas mais se redifférencient, précise Pierre-Yves Desprez. Elles perdent les caractéristiques de cellules folles métastatiques pour retrouver quasiment un comportement de cellules normales. Le mécanisme semble être le même quelle que soit l'origine du cancer : sein, prostate, gorge..."*. Aucune étude clinique n'a réussi à démontrer cet effet chez l'homme mais le chercheur est optimiste : *"Aujourd'hui, des patients viennent me voir en*

*me disant : 'en plus de la chimiothérapie qui ne marchait pas, on a pris des molécules de CBD [en Californie, le cannabis est autorisé pour un usage médical, ndlr] et regardez les résultats ! Ils m'envoient leurs scans : les cellules métastatiques ont disparu ! Donc c'est empirique mais il semble que ça marche chez l'homme aussi bien que chez l'animal".*

Le développement de molécules synthétiques, tels des agonistes spécifiques des récepteurs CB2 ou des inhibiteurs d'enzyme de dégradation des endocannabinoïdes comme le FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) et la MAGL (MonoAcylGlycérol Lipase) représente d'autres stratégies actuellement explorées pour moduler le système endocannabinoïde sans déclencher d'effets indésirables. *"Nous avons développé des agonistes CB2 sélectifs et avons montré que ces molécules, sur des modèles animaux de colite, exercent une action anti-inflammatoire et analgésique. La preuve de concept est validée",* annonce Régis Millet, qui a réalisé ces travaux en collaboration avec Didier Lambert et Giulio Muccioli, de l'Université catholique de Louvain [93]. Les utilisations de ce type de composés sont multiples car le récepteur CB2 module entre autres la libération de cytokines et la migration de certaines cellules immunitaires. D'où l'intérêt grandissant qu'il suscite pour traiter des pathologies comme l'inflammation chronique et le cancer, ou calmer la douleur. *"Nous avons également développé des inhibiteurs de la FAAH puissants et les avons évalués sur des modèles murins de colite inflammatoire, déclare le chercheur [94]. Les résultats sont très convaincants, sans effets psychotropes".*

### 3. Vers un nouvel opium ?

Dans *Cannabis; extracting the medicine*, Arno Hazekamp, de l'Université de Leiden (Pays-Bas) souligne que l'histoire du cannabis est en fait très similaire à celle de l'opium [95]. Ce sont les effets psychotropes de l'opium qui ont amené à

étudier ses mécanismes physiologiques, amenant la découverte des récepteurs opioïdes. Le résultat de ces recherches fut l'un des médicaments les plus utilisés aujourd'hui en médecine : la morphine. Mais pour ce qui est de l'utilisation médicale du cannabis, cette dernière étape rencontre encore des résistances. *"Il est intéressant de noter qu'après des années de recherche, le cannabis est probablement plus connu des politiciens pour causer anxiété, agitation et paranoïa que pour son potentiel thérapeutique"* observait le chercheur dans sa thèse publiée en 2007. Aujourd'hui, la remarque est toujours d'actualité.

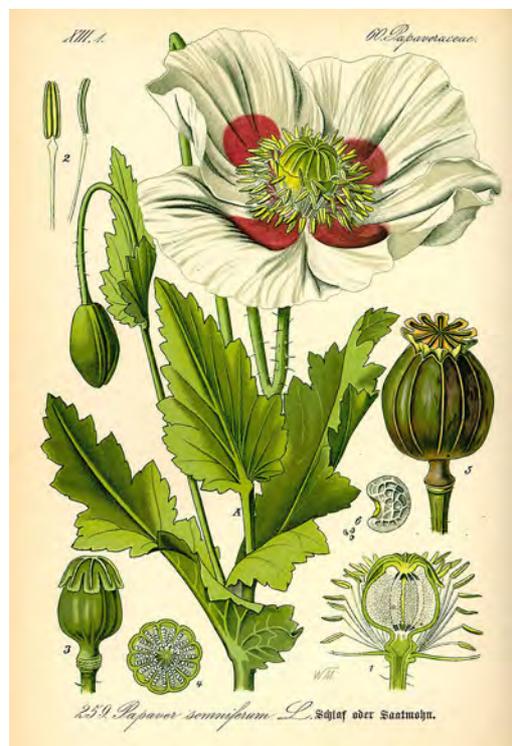


Fig.27 – Papaver somniferum, dont est extrait l'opium à partir de son latex

## **II. Usage thérapeutique du cannabis en neurologie**

L'American Academy of Neurology (AAN) confirme par le biais d'une revue

de la littérature [96] que certaines formes de cannabis à usage thérapeutique pourraient soulager les symptômes de spasticité et la douleur dans la sclérose en plaque.

Par contre, le cannabis ne semble pas efficace dans la prise en charge de dyskinésies liées à la lévodopa dans la maladie de Parkinson, et les données sont actuellement insuffisantes pour tirer des conclusions dans la maladie de Huntington, le syndrome de la Tourette, la dystonie cervicale et l'épilepsie.

Le Dr Barbara S. Koppel (New York Medical College, Etats-Unis), premier auteur de la revue, explique que celle-ci a pour objectif d'aider les neurologues et les patients à mieux appréhender l'état des connaissances sur l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques en neurologie. Elle souligne également la nécessité de plus d'études de qualité sur l'efficacité et la sécurité à long terme de cet usage du cannabis dans le domaine neurologique. Le Dr Koppel conclut une conférence de presse en déclarant "*Il y a une place pour le cannabis, mais il faut réaliser plus de travaux pour déterminer quelles seront exactement ses indications*".

Les auteurs indiquent : "*Les cannabinoïdes devraient être étudiés comme les autres drogues pour évaluer leur efficacité et lorsqu'il y a des preuves, ils devraient être prescrits au même titre que les autres substances actives. Aux Etats-Unis, 21 états et le district de Colombie ont légalisé l'usage thérapeutique du cannabis et 2 ont interdit toute consommation. Cela devrait encourager les médecins à poursuivre leurs recherches sur l'usage thérapeutique du cannabis chez les patients atteints de maladies neurologiques*" [97].

## 1. Cannabis et pathologies neurologiques : méta-analyse

Les chercheurs ont réalisé une méta-analyse sélectionnant les études qui ont évaluées l'impact du cannabis sur le traitement des symptômes de la sclérose en plaque, de l'épilepsie, et des troubles du mouvement, cela de 1948 à 2013. C'est 34 études au total, répondant à leurs critères, qui ont été prises en compte. À savoir qu'en règle générale, le cannabis était utilisé lorsque le traitement de référence n'était pas efficace, et la poursuite du traitement classique était autorisée dans toutes les études [96,97].

	<b>Extrait de cannabis oraux</b>	<b>Nabiximols (spray Sativex®, GW Pharmaceuticals)</b>	<b>THC Comprimé de dronabinol (Marinol, Solvay)</b>
<b>Sclérose en plaques</b> Spasticité : évaluations subjectives	Efficace	Probablement efficace	Probablement efficace
Spasticité : évaluations objectives	-	Probablement efficace	Probablement efficace
Douleur centrale et spasmes douloureux (hors douleurs neuropathiques)	Efficace	Probablement efficace	Probablement efficace
Troubles urinaires (diminution du nombre de mictions)	Probablement inefficace	Probablement efficace	Probablement inefficace
Tremblements	Probablement inefficace	Possiblement inefficace	Probablement inefficace
<b>Dyskinésies parkinsonniennes</b>	Probablement inefficace	-	-
<b>Maladie de Huntington (hors mouvements de type "chorée")</b>	Efficacité inconnue	-	-
<b>Tics dans le syndrome de la Tourette</b>	Efficacité inconnue	-	-
<b>Epilepsie</b> Dystonie cervicale et fréquence des crises	Efficacité inconnue	-	-

Tableau 3 – Principaux résultat de la méta-analyse [96] Le spray Sativex a obtenu une AMM – Autorisation de Mise sur le Marché - le 8 janvier 2014 en France, dans la sclérose en plaques pour le traitement des contractures sévères et résistantes aux autres traitements. Marinol, lui, n'est pas commercialisé en France mais est autorisé aux Etats-Unis.

## 2. Traitement de l'épilepsie par le cannabis en plein questionnement <sup>[98, 99]</sup>

Aux Etats-Unis, où 18 Etats autorisent l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, c'est la médiatisation de cas d'enfants épileptiques ayant retrouvé une vie quasi-normale après absorption du cannabis qui donne un regain d'intérêt pour le traitement de l'épilepsie par cannabinoïdes. Mais les données attestant d'un réel bénéfice et d'une sécurité à long terme étant encore insuffisantes, les experts appellent malgré tout à la prudence.

Dans le traitement de l'épilepsie, les bénéfices du cannabis sont controversés. Si les cannabinoïdes sont dotés de propriétés anticonvulsives, des études montrent que les effets seraient variables selon les crises, et pourraient même, provoquer des convulsions dans certains cas.

Aux Etats-Unis, la question du rôle des cannabinoïdes dans le traitement de l'épilepsie prend de l'importance depuis que les médias rapportent les retours enthousiastes des parents ayant pris l'initiative d'expérimenter le cannabis pour traiter leurs enfants atteints d'épilepsie, en s'approvisionnant dans l'un des Etats autorisant cette pratique.

Parmi les cas médiatisés se trouve un jeune garçon de six ans, en Californie, atteint du syndrome de Dravet, une forme rare d'épilepsie infantile, relayé par CNN - Cable News Network - . L'enfant était immobilisé depuis longtemps de par les 22 comprimés d'anticonvulsivants pris chaque jour pour contrôler ses crises.

Après l'administration d'un traitement liquide composé d'une forme non psychoactive de cannabis, l'enfant a pu passer toute une journée sans convulsions pour la première fois depuis l'âge de quatre mois. Le père a déclaré à CNN : "*Ce n'est pas une marijuana thérapeutique, mais une marijuana miracle*".

Cas similaire, évoqué par la chaîne d'information, chez un enfant du Colorado, atteint du même syndrome, il cumulait près de 300 crises tonico-cloniques par semaine, et donc avait perdu sa capacité à marcher, à parler, et à manger. Avec le même traitement, la fréquence des crises est tombée à trois par mois.

Dans les deux cas, le traitement contenait de faibles doses de THC, mais des concentrations élevées en cannabidiol, non psychoactif, considéré comme étant la substance aux propriétés médicinales.

Avec la présentation de ce type de faits, les neurologues s'attendent donc à un regain d'intérêt de la part des parents, et plus particulièrement ceux dont l'enfant présente une épilepsie réfractaire. Ils devraient donc se montrer plus favorable à envisager le cannabis comme traitement.

Le Dr David Labiner, neurologue à l'université de l'Arizona et responsable d'un programme d'étude sur l'épilepsie, souligne que "*lorsque les patients et les enfants sont confrontés à des situations difficiles, sans traitement efficace, il est normal que soient tentées toutes les solutions possibles*". Selon lui, les preuves cliniques de l'efficacité de l'usage thérapeutique du cannabis et surtout de sa sécurité sur la durée ne sont clairement pas encore établies. Dans cette indication, il affirme que "*les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'usage de la marijuana et des cannabinoïdes restent limitées*".

Une analyse reprenant l'ensemble des études portant sur un traitement de l'épilepsie par le cannabis de 2012 confirme ce constat : *"aucune conclusion fiable ne peut être établie à l'heure actuelle sur l'efficacité des cannabinoïdes comme traitement de l'épilepsie"*.

En prenant compte une absence de crise au bout d'un an ou plus, ou trois fois l'intervalle entre eux crises, quatre essais ont été identifiés par les auteurs de l'étude, pour 48 patients randomisés entre une dose de cannabidiol de 200 à 300mg par jour et un placebo. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été déclaré chez ces patients, il n'y a pas de conclusions à tirer, les études étant jugées "de faible qualité". Le cannabidiol a été administré en toute sécurité, mais sur des périodes trop courtes pour pouvoir évaluer l'innocuité à long terme.

En plus du manque d'efficacité de la marijuana, d'autres données suggèrent que le THC à faible dose peut provoquer des crises convulsivantes.

Le Dr Jonathan Mille, directeur des services de neurochirurgie fonctionnelle et de chirurgie de l'épilepsie des hôpitaux universitaires à Cleveland, estime que *"utilisée comme traitement contre l'épilepsie, la marijuana comporte des failles"*. Selon lui, *"son effet psychotrope ne peut pas être considéré uniquement comme un simple effet indésirable"* et, qu'ils soient anti ou pro convulsifs, *"les effets de ses multiples composés restent encore flous"*, sans compter que la "sécurité à long terme n'a pas été suffisamment étudiée". L'évaluation des bénéfices potentiels des cannabinoïdes doit être poursuivie avec des essais cliniques plus fiables, dans le but de répondre au plus vite au besoin de nouveaux traitements contre l'épilepsie. Pour cela, le Dr Mille déclare que pour déterminer l'efficacité et la sécurité du traitement, *"le cannabidiol et autres molécules cannabinoïdes associés à un minimum d'effets indésirables devraient être extraits de la marijuana et administrés à des doses précises aux cours d'essais cliniques randomisés contrôlés et en aveugle"*.

En ce qui concerne le cas du garçon de Californie décrit par CNN, les parents se sont fournis en cannabis à l'Harborside Health Clinic, un dispensaire médical de cannabis de Oakland, en Californie, qui se surnomme de lui-même "*le plus grand magasin d'herbe au monde*". L'établissement a assuré que tous ses produits étaient analysés pour garantir leur sécurité, en contrôlant entre autres l'absence de moisissures pathogènes. Mais pour les Dr Mille et Dr Labiner, ces cannabinoïdes présentés comme des anti-épileptiques efficaces devraient être fournis au public avec les mêmes garanties que tout autre traitement pharmaceutique.

Le Dr Labiner affirme que "*plutôt que de maintenir les patients éloignés de ces composés, comme l'envisagent les forces de l'ordre et beaucoup de nos élus, nous avons besoin de soutenir les efforts visant à déterminer la meilleure façon de les utiliser, sans que cette responsabilité soit attribuée au 'plus grand magasin d'herbe du monde' "*".

L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP), bien qu'opposée aux lois légalisant l'usage thérapeutique du cannabis médical (les réglementations encadrant son exploitation n'étant pas satisfaisantes), se déclare en faveur d'initiatives ayant pour but de mieux cerner ses bénéfices éventuels.

Le Dr Sharon Levy (Boston Children's Hospital Boston), professeur adjoint de pédiatrie à la Harvard Medical School, confirme que "*l'AAP est pour davantage de recherche afin de mieux cerner l'intérêt de ces substances d'un point de vue thérapeutique et leurs effets secondaires, qui pourraient être sous-estimés*", mais "*l'AAP n'approuve pas les lois en cours sur la 'marijuana médicale' en raison du contournement des réglementations mises en place pour protéger les patients et en particulier les enfants, une population particulièrement vulnérable*".

Bien que les cas d'épilepsie contrôlée rapportés par les médias soient "convaincants", le Dr Levy estime que cette valorisation du cannabis thérapeutique induit en erreur le public, du fait de l'abstraction du niveau encore insuffisants des recherches sur ce sujet. *"Cela sous-entend, à tort, que la marijuana constitue un traitement reconnu, ce qui conduit les gens et les parents à l'utiliser dans n'importe quelle condition"*. Il convient de laisser les expérimentations de ces substances à des experts agissant dans des conditions maîtrisées. *"J'apporte tout mon soutien à ces parents qui tentent de plaider en faveur de quelque chose qui leur semble bénéfique pour leur enfant. Mais tâchons de choisir la bonne manière, celle utilisée pour les autres médicaments, et ce afin d'éviter les erreurs, inévitables lorsque des raccourcis sont privilégiés"*.

### 3. Les effets indésirables à l'usage thérapeutique du cannabis

Dans au moins 2 études, les auteurs ont rapporté des nausées, de la fatigue, de la fatigue accrue, des troubles du comportement et de l'humeur, des idées suicidaires ou des hallucinations, des étourdissements ou des malaises vagues, des évanouissements et des sensations d'intoxication. De plus, 2 cas de convulsions ont été rapportés, dont un où les convulsions ont été suivies d'une pneumonie par aspiration (possiblement associée au traitement) qui a été mortelle.

Dr Koppel appuie sur les changements d'humeur et les idées suicidaires qui "sont un important sujet de préoccupation lorsque le traitement est utilisé chez des patients qui ont une maladie neurologique comme la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson parce qu'ils ont un risque accru de dépression et de suicide".

Les études montrent que le risque de troubles psychologiques graves est de 1%.

Les produits utilisés dans ces essais sont bien contrôlés, et ces résultats ne peuvent donc pas être appliqués, a priori, au cannabis vendu dans la rue [98, 99].

### **III. Sativex : dérivé du cannabis dans la sclérose en plaques**



Fig.28 – Conditionnement du Sativex, par Almirall

## 1. Autorisation de mise sur le marché et disponibilité

L'ANSM a délivré le 8 janvier 2014 une AMM à Sativex, un dérivé du cannabis destiné à certains patients atteints de sclérose en plaques. Sous forme de spray buccal, ce médicament était déjà commercialisé dans 17 autres pays européens. La procédure conduisant à l'AMM a pu être ouverte seulement après la signature d'un décret par Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, le 05 juin 2013. Avant cette date, les demandes de commercialisation d'un médicament à base de cannabis n'avaient pas le droit d'être étudiées par les autorités de santé. Le dronabinol, delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique prescrit contre les douleurs résistantes n'était employé uniquement que dans le cadre d'une ATU – Autorisation Temporaire d'Utilisation - , et non d'une AMM.

La prescription de Sativex reste tout de même très encadrée. Elle ne concerne que les patients atteints de sclérose en plaques pour le traitement des contractures sévères résistantes aux autres traitements, et l'initiation de la prescription est réservée aux neurologues ainsi qu'aux médecins rééducateurs hospitaliers. Le renouvellement par un médecin généraliste en ville est toutefois autorisé. Le médicament est délivré par les pharmacies de ville, mais seulement pour 28 jours, comme pour les autres stupéfiants. L'AMM n'est qu'une étape préalable à la commercialisation du produit, ceci étant à l'initiative du laboratoire [100]. Doit également suivre l'examen du dossier par la HAS – Haute Autorité de Santé - : l'avis du 22 octobre 2014 juge le SMR - Service Médical Rendu - faible dans l'indication de l'AMM, et l'ASMR - Amélioration du Service Médical Rendu - est de niveau V (absence), voulant dire que le Sativex n'apporte pas d'amélioration du SMR dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaque. La commission de la transparence de la HAS émet donc l'avis que le Sativex n'apporte pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la spasticité due à une

sclérose en plaques [101].

Le médicament est produit par le laboratoire britannique GW Pharmaceuticals, le spray devrait être distribué par le laboratoire Almirall en France, qui commercialise déjà le produit dans plusieurs pays européens. Alors que la commercialisation n'était pas attendue avant 2015, le Sativex voit sa vente bloquée par le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui reproche au laboratoire fabricant Almirall de le vendre à un prix trop élevé. Ce problème survient alors qu'environ 5000 personnes sont en attente de ce médicament en France. Le laboratoire Almirall et le CEPS ne semblent pas arriver à s'entendre sur le prix. Le directeur du laboratoire assure pourtant avoir proposé *"20% en dessous du prix européen. [...] Pour moi, c'est impossible d'un point de vue économique, ça ne couvre même pas mes frais fixes, donc je ne peux pas non plus vendre à perte"* [77]. Almirall évalue le coût mensuel du traitement à 350€ en se basant sur le prix moyen du médicament en Europe, vendu entre 400 et 440€. Le CEPS, lui, propose un coût de traitement de 60€ par mois en tenant compte de l'évaluation de la commission de la transparence de janvier 2015 qui concluait *"pas d'avantage clinique démontré"*. Les associations de patients sont exaspérées par ce blocage [102].

## 2. Caractéristiques du produit <sup>[103]</sup>

### **a. Composition**

Le médicament Sativex se présente sous la forme d'une solution jaune/brun pour pulvérisation buccale dont chaque pulvérisation buccale de 100 microlitres contient 2,7mg de  $\Delta^9$ -THC et 2,5mg de CBD. Donc chaque millilitre contient 38 à 44mg et 35 à 42mg de deux extraits de *C. sativa* L. (feuille et fleur de cannabis), correspondant à 27mg de  $\Delta^9$ -THC et 25mg de CBD.

### ***b. Posologie et mode d'administration***

Le flacon doit bien entendu être agité avant utilisation, les pulvérisations du produit doivent se faire à plusieurs endroits de la muqueuse buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation. Une période de deux semaines peut être requise pour trouver la dose optimale, et des effets indésirables (le plus souvent étourdissements) peuvent survenir au cours de cette période. Son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Comme souvent, aucune étude n'a été réalisé chez la personne âgée. Les doses sont à adapter en fonction de chaque patient selon une période de titration où le nombre de pulvérisation sera augmenté de jour en jour jusqu'à trouver le bon nombre. Des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour ne sont pas recommandées.

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

Tableau 4 – Schéma de la période de titration [103]

**c. Contre-Indications**

- Hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients,
  
- Antécédents connus ou suspectés ou des antécédents familiaux de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique, des antécédents de trouble sévère de la personnalité ou toute maladie psychiatrique significative autre qu'une dépression associée à leur maladie sous-jacente,
  
- Allaitement, du fait des taux considérables de cannabinoïdes probables dans le lait maternel et des effets indésirables potentiels sur le développement des nourrissons.

**d. Effets indésirables**

Ils sont basés sur un programme clinique qui a inclus plus de 1500 patients atteints de SEP dans des essais contrôlés contre placebo et des études ouvertes de suivi à long terme dans lesquels certains patients ont utilisé jusqu'à 48 pulvérisations par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des quatre premières semaines d'exposition étaient des étourdissements, survenant principalement au cours de la période de titration initiale, et de la fatigue. Ces effets sont habituellement légers à modérés et disparaissent en quelques jours, même en cas de poursuite du traitement.

**e. Mécanisme d'action**

Le THC agit comme agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, en reproduisant les effets des endocannabinoïdes, ce qui peut entraîner une modulation des effets des neurotransmetteurs (par exemple : diminution des

effets des neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate).

Lors d'études sur la SEP et la spasticité chez l'animal, il a été démontré que les agonistes des récepteurs CB permettaient d'améliorer la raideur des membres ainsi que la fonction motrice. Ces effets sont contrecarrés par les antagonistes des récepteurs CB, et les souris déficientes en récepteurs CB1 ont présenté une spasticité plus sévère. Chez les souris souffrant de CREAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique récurrente), Sativex a entraîné une diminution dose dépendante de la raideur des pattes arrières.

#### ***f. Absorption***

Après une administration de quatre pulvérisations de Sativex, le THC et le CBD sont absorbés assez rapidement et apparaissent dans le plasma dans les 15 minutes suivant une administration buccale unique. Avec Sativex, une  $C_{\max}$  moyenne d'environ 4 ng/ml a été obtenue 45 à 120 minutes après une administration unique d'une dose de 10,8 mg, et la tolérance était en général bonne, avec peu d'effets psychoactifs significatifs. Il existe un degré élevé de variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les patients.

Lorsque Sativex est administré par voie buccale, les concentrations plasmatiques de THC et d'autres cannabinoïdes sont plus faibles par rapport aux concentrations obtenues après l'inhalation de cannabinoïdes à une dose similaire. Une dose de 8 mg d'extrait de THC vaporisé, administré par inhalation, a entraîné une  $C_{\max}$  plasmatique moyenne de plus de 100 ng/ml dans les minutes suivant l'administration, avec un effet psychoactif important.

	$C_{\max}$ du THC ng/ml	$T_{\max}$ du THC minutes	ASC <sub>(0-t)</sub> du THC ng/ml/min
SATIVEX (fournissant 21,6 mg de THC)	5,40	60	1362
Extrait de THC vaporisé en inhalation (fournissant 8 mg de THC)	118,6	17,0	5987,9
Cannabis fumé* (fournissant 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	Aucune donnée

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques pour Sativex, l'extrait de THC vaporisé et le cannabis [103,104]

### ***g. Distribution***

Les cannabinoïdes étant hautement lipophiles, ils sont rapidement absorbés et distribués dans les tissus adipeux. Les concentrations sanguines résultantes après l'administration buccale du médicament sont inférieures à celles obtenues en inhalant la même dose de THC car l'absorption est plus lente et la redistribution dans les tissus adipeux est rapide. De plus, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, le principal métabolite du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. Le THC est fortement lié aux protéines (~97 %). Le THC et le CBD peuvent être stockés pendant une période allant jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux d'où ils sont lentement libérés dans la circulation sanguine à des concentrations infra-thérapeutiques, puis métabolisés et excrétés par l'urine et les fèces.

### ***h. Métabolisme***

Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie. En outre, une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, le principal métabolite du THC, et de même, le CBD est transformé en

7-OH-CBD. L'isoenzyme 2C9 du cytochrome hépatique humain  $P_{450}$  catalyse la formation de 11-OH-THC, le métabolite primaire, qui est ensuite métabolisé par le foie en d'autres composants, y compris 11-nor-carboxy- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH), le métabolite le plus abondant dans l'urine et le plasma humains. La sous-famille  $P_{450}$ -3A catalyse la formation d'autres métabolites hydroxylés mineurs. Le CBD subit une métabolisation intense et plus de 33 métabolites ont été identifiés dans l'urine. La principale voie métabolique est l'hydroxylation puis l'oxydation en C-7, suivie par une hydroxylation supplémentaire dans les groupes pentyle et propényle. Le principal métabolite oxydé identifié est l'acide CBD-7-oïque contenant une chaîne latérale hydroxyéthyle.

### ***i. Elimination***

D'après les études cliniques avec Sativex, une analyse pharmacocinétique non compartimentale indique que la demi-vie d'élimination terminale plasmatique de premier ordre est de 1,94, 3,72 et 5,25 heures pour le THC et de 5,28, 6,39 et 9,36 pour le CBD après l'administration de 2, 4 et 8 pulvérisations respectivement.

D'après la littérature, l'élimination plasmatique des cannabinoïdes oraux est biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ quatre heures, et des demi-vies d'élimination terminales de l'ordre de 24 à 36 heures, voire plus longues. Les cannabinoïdes sont distribués dans l'ensemble de l'organisme ; ils sont fortement liposolubles et s'accumulent dans les tissus adipeux. La libération des cannabinoïdes par les tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale.

## ***Conclusion***

Alors que d'un côté, l'utilisation industrielle du chanvre est bien établie, le versant thérapeutique est encore balbutiant. Pour preuve, une notion s'est présentée à plusieurs reprises dans ces écrits : les données et recherches permettant de bien appréhender la plante et ses utilisations médicales sont insuffisantes. Que ce soit sur sa physiologie, les risques qu'elle présente ou encore ses effets dans certaines pathologies, il reste encore beaucoup à découvrir et à faire. Et son statut de plante stupéfiante n'aide pas à faire avancer la science, bien au contraire. Une évolution des mentalités et des législations sera nécessaire pour élargir les connaissances sur cette plante au potentiel certain. En titre d'exemple, à ce jour en France, c'est un problème économique qui prive des milliers de malades atteints de sclérose en plaques d'un médicament pouvant les soulager : le Sativex est encore absent des rayons des pharmacies françaises.

Il est donc indispensable, à l'avenir, de pouvoir multiplier les recherches pour mettre à profit les potentiels usages thérapeutiques de cette plante tout en approfondissant le spectre de ses effets indésirables.

*Bibliographie*

- [1] Parquet K, Le Moigne-Tolba C, *Cannabis : on est accros depuis 5000 ans*, Ça m'intéresse Histoire N°29, Mars-Avril 2015
- [2] D.Richard, Senon J.-L., *Le cannabis*, édition PUF, 2010
- [3] Davison K, Wilson Ch, *Psychosis associated with cannabis smoking*, Br J Addict, 67 : 225-2281, 1972
- [4] Vernet A, *Une plante sous surveillance*, Biofutur 354, 36-41, mai 2014
- [5] Li HL, *Econ Bot* 28, 437-44, 1973
- [6] Hillig K, *Genet Resourc Crop Evol* 52, 161-80, 2005
- [7] Van Bakel H et al., *Genome Biol* 12, R102, 2011
- [8] Shen H, *Nature* 507, 407-8, 2014
- [9] FNPC (Fédération Nationale des Producteurs de Chanvre), *Les variétés de chanvre de la FNPC*, 6-7, 19 Novembre 2008 [http://www.interchanvre.com/docs/doc\\_chanvre\\_FNPC\\_19-11-08.pdf](http://www.interchanvre.com/docs/doc_chanvre_FNPC_19-11-08.pdf) (page consultée le 30/10/15)
- [10] Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 du *Code de la santé publique* pour le cannabis, consolidé au 1<sup>er</sup> mars 2008
- [11] Article 222-35 du *Code pénal* français
- [12] Cordis (Service Communautaire d'Information sur la Recherche et le Développement), *Le chanvre remis au goût du jour*, Service Projets et résultats, [http://cordis.europa.eu/result/rcn/164512\\_fr.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/164512_fr.html) (page consultée le 30/10/15), mis à jour le 27/05/15
- [13] EIHA (European Industrial Hemp Association), *Hemp in Europe* <http://eiha.org/document/hemp-in-europe/> 18 novembre 2014 (page consultée le 14/10/15)
- [14] D'après la Canadian Hemp Trade Alliance, <http://www.hemptrade.ca> (site consulté le 14/10/15)
- [15] Lavaud S, *La montée en puissance des nouvelles drogues de synthèse inquiète l'Europe*. Medscape, 13 juin 2014
- [16] Julienne M, *Le cannabis ?*, 2013, Belin, Paris.
- [17] Joly N, *Une molécule aux effets... stupéfiants*, Biofutur 354, p28-31, mai 2014

- [18] Cannabis: Professor Raphael Mechoulam - *Discovery of THC in 1964, Anandamide in 1992*, vidéo en ligne : [tinyurl.com/decouverte-thc](http://tinyurl.com/decouverte-thc) (consultée le 20/08/2015)
- [19] Venance L et al., *Med Sci* 20, 45-53, 2004
- [20] INSERM Expertise collective, *Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ?* Chap.14, 285-296, 2001
- [21] Kreutz DS, Axelrod J, *Science* 179, 391-2, 1973
- [22] Mechoulam R, Parker LA, *Annu Rev Psychol* 64, 21-47, 2012
- [23] Iversen L, *Brain* 126, 1252-70, 2003
- [24] Pacher P et al. *Pharmacol Rev* 58, 389-462, 2006
- [25] Beaulieu P et al. *Pharmacologie de la douleur*, Les presses de l'université de Montréal, Canada, 2006
- [26] Baker D et al. , *Lancet Neural* 2, 291-8, 2003
- [27] Lehmann T, *Chemische Profilierung von Cannabis sativa L.* (thèse), Pharmazeutisches Institut Universität, Bern, 1995
- [28] Adams IB, Martin BR, *Addiction* 91, 1585-614, 1996
- [29] Maykut MO, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9, 209-38, 1985
- [30] Costentin J, *La lettre du psychiatre VIII*, 60-7, 2012
- [31] Meier MH et al. , *Proc Natl Acad Sci USA* 109, E2657-64, 2012
- [32] Blackmore S-J, *The mysterious workings of the adolescent brain*, 2012, vidéo en ligne : [tinyurl.com/adolescent-brain-TED](http://tinyurl.com/adolescent-brain-TED) (consultée le 04/09/2015)
- [33] Han J et al. , *Cell* 148, 1039-50, 2012
- [34] Orsini JC et al., *Introduction biologique à la psychologie*, Éditions Bréal. 325-7, 2006
- [35] Dewey WL, *Pharmacol Rev* 38, 151-78, 1986
- [36] Roujeau J-C, *La Revue du Praticien* 11, 1165-9, 2007
- [37] Commission nationale de pharmacovigilance, *Enquête sur les effets indésirables du tétrazépam*, 20 novembre 2012 <http://tinyurl.com/commission-tetrazepam> (page consultée le 18/09/15)
- [38] OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), *Stupéfiants et accidents*

mortels de la circulation routière, Septembre 2015  
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/SAMsynth.pdf> (page consultée le 21/11/15)

[39] Lavaud S, *La montée en puissance es nouvelles drogues de synthèse inquiète l'Europe*, Medscape France, 13 juin 2014

[40] Lecrubier A, *Les cannabis de synthèse qui envoient les jeunes américains aux urgences arriveront-ils en France ?* Medscape, 30 octobre 2014.

[41] Smith M, Cobia D, Wang L, *Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects*, Schizophrenia bulletin, publication en ligne du 15 décembre

[42] Brooks M, Richeux V, *La consommation de cannabis associée à des modifications anatomiques du cerveau*, Medscape, 04 février 2015

[43] Richeux V, *Effet du cannabis sur la structure du cerveau : deux nouvelles études*, Medscape, 03 septembre 2015

[44] Communiqué AHA, *Marijuana use may increase heart complications in young, middle-aged adults*, American Heart Association, Rapid Access Journal Report, 23 avril 2014

[45] Jouanjus E, Micallef J., Lapeyre-Mestre M, *Cannabis Use : Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders*, J Am Heart Assoc., 2014

[46] Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M., *Cannabis-related hospitalizations : unexpected serious events identified through hospital databases*, Br J Clin Pharmacol, 71 : 758-765, 2011

[47] Lecrubier A, *Cannabis et risque CV : gare à l'interprétation "fumeuse" des données*, Medscape, 28 avril 2014

[48] Aronow WS, Cassidy J, *Effect of smoking marijuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris*, Clin Pharmacol Ther., 17 : 549-554, 1975

[49] Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M et coll. *Triggering myocardial infarction by marijuana*, Circulation, 103 : 2805-2809, 2001

[50] Thomas G, Kloner R.A, Rezkalla S, *Adverse cardiovascular, cerebrovascular effects of marijuana inhalation : what cardiologists need to know*, Am J. Cardiol. 113 : 187-190, 2014

[51] Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R, *Marijuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms*, N Engl J Med, 287 : 209-212, 1972

[52] Wolff V, Armspach JP, Lauer V, *Cannabis-related Stroke : Myth or Reality ?* Stroke, 44 : 558-563, 2013

[53] Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M et al. *Triggering myocardial infarction by marijuana*, Circulation, 103 : 2805-9, 2001

- [54] Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI et coll. *Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction*, Am Heart J., 2012
- [55] Wolff V, Lauer V, Rouyer O et coll., *Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction : a prospective study in 48 consecutive young patients*, Stroke, 42(6) : 1778-80, 2011
- [56] Bargoin V, *AVC associés au cannabis, mythe ou réalité ?* Medscape, 25 janvier 2013
- [57] Lacson JCA, Carroll JD et coll., *Population-Base Case-Control Study of Recreational Drug Use and Testis Cancer Risk Confirms an Association Between Marijuana Use and Nonseminoma Risk*, Cancer, 10 septembre 2012
- [58] Daling JR, Doody DR, Sun X et coll., *Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors*. Cancer, 115 : 1215-1223, 2009
- [59] Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, McGlynn KA, *Marijuana use and testicular germ cell tumors*, Cancer, 117 : 848-853, 2011
- [60] Lecrubier A, *Le cannabis associé à un doublement du risque de cancer des testicules ?* Medscape, 12 septembre 2012
- [61] Bergamaschi MM, Crippa JAS, *Why should cannabis be considered doping in sports ?*, Front Psychiatry 4:32, 15 mai 2013
- [62] Renaud AM, Cormier Y, *Acute effects of marijuana smoking on maximal exercise performance*, Med. Sci. Sports Exerc. 18, 685-689, 1986
- [63] Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, Scheidweiler KB, Hirvonen J, Queiroz RHC, et al., *Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws*, Clin. Chem. 59, 519-526, 2013
- [64] Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ, *Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana*, J. Anal. Toxicol. 20, 441-452, 1996
- [65] World Drug Report 2011 Vienna : United Nations Publication, Sales No. E.11.XI.10
- [66] Lecrubier A, *L'Agence Mondiale Antidopage assouplit sa position sur le cannabis*, Medscape, 18 juin 2013
- [67] Laurent S, *Cannabis : pourquoi la répression n'est sans doute plus la solution*, Le Monde.fr, 19 décembre 2014. [http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/12/19/cannabis-pourquoi-la-repression-n-est-sans-doute-plus-la-solution\\_4543241\\_4355770.html](http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/12/19/cannabis-pourquoi-la-repression-n-est-sans-doute-plus-la-solution_4543241_4355770.html) (page consultée le 05/03/15)
- [68] Editorial de Le Monde, *Pour la légalisation du cannabis*, Le Monde.fr, 19 décembre 2014. [http://www.lemonde.fr/societe/article/2014/12/19/cannabis-pour-la-legalisation\\_4543734\\_3224.html](http://www.lemonde.fr/societe/article/2014/12/19/cannabis-pour-la-legalisation_4543734_3224.html)
- [69] "Emergency department visits linked to "synthetic marijuana" products rising", 16 octobre

2014 <http://www.samhsa.gov/newsroom/press-announcements/201410161215> (page consultée le 05/03/15)

[70] ANSM, *Commission des stupéfiants et psychotropes*, Séance 3, 20 juin 2013

[71] Peron O, *Darknet et trafic de drogues*, Humanoïde n°3, février 2015

[72] Batisse A, Segouin C, Chevallier C, Marillier M, Djezzar S, *Profil d'usage de substances psychoactives dans un centre de dépistage anonyme et gratuit de Paris*, CEIP Ile-de-France-Centre, GH Lariboisière-Fernand Widal, CDAG, GH Lariboisière-Fernand Widal, 8èmes Ateliers de la Pharmacodépendance, Biarritz 27 et 28 octobre 2014

[73] Lecrubier A, *Quid du cannabis de synthèse en France ?* Medscape, 12 novembre 2014

[74] Mérat MC, *Du cannabis pour soigner*, Biofutur 354, 32-35, Mai 2014

[75] D'Argenio G et al., *J Mol Med* 85, 523-30, 2007

[76] Pacher P, Kunos G, *FEBS J* 280, 1918-43, 2013

[77] FranceTVInfo avec AFP, *La commercialisation du Sativex, médicament à base de cannabis, bloquée en France à cause de son prix*, 11 juin 2015, <http://tinyurl.com/qcptnd9> (page consultée le 30/09/15)

[78] Baker AL et al., *Curr Pharmaceut Des* 18, 4923-37, 2012

[79] Wang D et al., *Canc Res* 68, 6468-76, 2008

[80] Nomura DK et al., *Cell* 140, 49-61, 2010

[81] Velasco G et al., *Nat Rev Canc* 12,436-44, 2012

[82] Encinar JA et al., *J Biol Chem* 276, 2742-51, 2001

[83] Guzman M et al., *Br J Canc* 95, 197-203, 2006

[84] Ligresti A et al., *Curr Opin Chem Biol* 13, 321-31, 2009

[85] Despres JP, *Curr Pharm Des* 15, 553-70, 2009

[86] Christiaens T, *Minerva* 5, 146-8, 2006

[87] European Medicines Agency, *Rapport Européen Public d'Évaluation sur Acomplia (EPAR)*, octobre 2007 rapport en ligne [www.tinyurl.com/arret-rimonabant](http://www.tinyurl.com/arret-rimonabant) (page consultée le 04/09/2015)

[88] Campos AC et Guimaraes FS, *Psychopharmacology* 199, 223-30, 2008

[89] Bitencourt RM et al., *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 849-59, 2008

- [90] Drysdale AJ et al., *Neuropharmacol* 50, 621-31, 2006
- [91] Izzo AA et al., *Trends Pharmacol Sci* 30 (10), 515-27, 2009
- [92] McAllister SD et al., *Mol Cancer Therapeut* 6, 2921-7, 2007
- [93] Bakali JE et al., *J Med Chem* 55, 8948-52, 2012
- [94] Tourteau A et al., *Bioorg Med Chem Lett* 24, 1322-6, 2014
- [95] Hazekamp A, *Cannabis; extracting the medicine*, Department of Pharmacognosy (IBL), Faculty of Science, Leiden University, 2007
- [96] Koppel BS, Brust JC, Fife T et coll. *Systematic review : Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders : Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* 82(17):1556-63, 29 Avril 2014
- [97] Lecrubier A, Jeffrey S, *Méta-analyse sur l'usage thérapeutique du cannabis en neurologie*, Medscape, 13 mai 2014
- [98] Gloss D, Vickrey B, *Les cannabinoïdes dans le traitement de l'épilepsie*, Cochrane, 13 juin 2012
- [99] Nancy A Melville, Vincent Richeux, *Traitement de l'épilepsie par le cannabis : les Etats-Unis en plein questionnement*, Medscape, 19 août 2013
- [100] Bargoin V, *AMM pour Sativex, un dérivé du cannabis dans la sclérose en plaques*, Medscape, 09 janvier 2014
- [101] Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé, *Avis du 22 octobre 2014 sur Sativex, solution pour pulvérisation buccale* <http://tinyurl.com/SativexHAS> (consultée le 30/09/15)
- [102] Dossier *Cannabis thérapeutique*, Le Moniteur des pharmacies n°3102, Cahier 1, 7 novembre 2015
- [103] ANSM, *Résumé des Caractéristiques du Produit du Sativex*, Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm> (mise à jour le 27/05/2014, page consultée le 16/11/15)
- [104] Huestis et al, *Journal of Analytical Toxicology*, 16:276-82, 1992

### Illustrations

Fig.1 : <http://hempemporium.co.uk/buy-kanavape-uk-now/> (page consultée le 18/10/15)

Fig.2 : <https://en.wikipedia.org/wiki/Tetrahydrocannabinol> (page consultée le 30/10/15)

Fig.3 : <http://aftitanic.free.fr/titanic/journaux/1912-04-17%20la%20presse.html> (page consultée le 19/10/15)

Fig.4 : <http://thejointblog.com/wp-content/uploads/2013/09/jointleaf.jpg> (page consultée le 19/10/15)

Fig.5 : <http://www.leafscience.com/2014/06/19/indica-vs-sativa-understanding-differences/> (page consultée le 25/10/15)

Fig.6 : <http://www.marijuana1.co/cannabis-sativa-indica-ruderalis.html> (page consultée le 25/10/15)

Fig.7 : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/POLY.Chp.2.html> (page consultée le 30/10/15)

Fig.8 : <http://www.longecity.org/forum/topic/51519-anandamid-the-bliss-molecule-our-natural-cannabinoid/> (page consultée le 08/11/15)

Fig.9, 13 : Joly N, *Une molécule aux effets... stupéfiants*, Biofutur 354, p29,31, mai 2014

Fig.10-12, 26 : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19> (page consultée le 13/11/15)

Fig.14 : INSERM Expertise collective, *Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ?* Chap.7, 154, 2001

Fig.15-17 : Smith M, Cobia D, Wang L, *Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects*, Schizophrénia bulletin, publication en ligne du 15 décembre

Fig.18 : D'après World Drug Report 2013 – Office des Nations unies contre la drogue et le crime, Biofutur n°354, 26-27, mai 2014

Fig.19-21 : [http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/12/19/cannabis-pourquoi-la-repression-n-est-sans-doute-plus-la-solution\\_4543241\\_4355770.html](http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/12/19/cannabis-pourquoi-la-repression-n-est-sans-doute-plus-la-solution_4543241_4355770.html) (page consultée le 22/11/15)

Fig.22,25 : Mérat MC, *Du cannabis pour soigner*, Biofutur 354, 33-35, Mai 2014

Fig.23 : <http://www.leafscience.com/pharmaceuticals/marinol/> (page consultée le 25/11/15)

Fig.24 : <http://www.cesamet.com/patient-about-cesamet.asp> (page consultée le 25/11/15)

Fig.27 : Prof. Dr. Otto Wilhelm Thomé *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz* 1885, Gera, Germany

Fig.28 : <http://www.parismatch.com/Actu/Sante/Le-cannabis-en-blouse-blanche-537262> (page consultée le 25/11/15)

## ***Titre et résumé en anglais***

### ***Cannabis : from molecule and its pharmacology towards medication***

Currently sparking off a controversy regarding its legalization, cannabis has drawn attention through history and for thousands of years. Beginning with the botanical and molecular specificities, then the pharmacology of the endocannabinoid system and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are explained in this thesis to assess the potential of this plant as well as its side effects. The links between consumption and legalisation around the world, analysed through an epidemiologic study highlight a complex perception of this plant. Finally this thesis will focus on the progress concerning data and researches in order to unveil the therapeutic potential of the plant, through the several possible indications and products whether they are commercialized or not. These indications can ease certain categories of patients, especially those affected by multiple sclerosis. French patients are still waiting for Sativex to be commercialized.

---

**RESUME en français**

Le cannabis est une plante qui crée actuellement la polémique autour de sa légalisation. L'histoire a montré qu'elle a suscité de l'intérêt depuis des milliers d'années. Après avoir parcouru les spécificités botaniques et moléculaires ; la pharmacologie du système endocannabinoïde et du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sont ici explicités pour apprécier les potentiels de cette plante mais aussi ses effets indésirables. Les corrélations entre la consommation et la légalisation sur le globe au travers d'une étude épidémiologique révèlent une perception complexe de cette plante. Ces travaux se terminent sur l'état des données et des recherches pour dévoiler le potentiel thérapeutique de la plante, en passant par les multiples indications envisageables ainsi que par les produits, commercialisés ou non, permettant de soulager certaines catégories de patients, en particulier ceux touchés par la sclérose en plaques. Les patients français sont toujours dans l'attente de la commercialisation du médicament Sativex.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : Cannabis sativa, THC, tetrahydrocannabinol, système endocannabinoïde, cannabinoïdes, cancer, épilepsie, sclérose en plaques, sativex

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE** :

Université Paul Sabatier, Toulouse III

Faculté de Sciences Pharmaceutiques

35, Chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex 04

---

**Directeur de thèse** : Professeur Jean-Édouard GAIRIN