

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

ANNEE : 2020

THESES 2020 TOU3 2018

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

GINESTE Aurélie

**LE CANNABIS THERAPEUTIQUE**

Mardi 30 Juin 2020

Directeur de thèse : FABRE Nicolas

**JURY**

Président : FABRE, Nicolas  
1<sup>er</sup> assesseur : LE LAMER, Anne-Cécile  
2<sup>ème</sup> assesseur : VANSTEELANDT, Marieke  
3<sup>ème</sup> assesseur : AZAM, Sophie

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 2 mars 2020**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. GESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-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 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 MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
--------------	--------------------

## ***Remerciements***

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Nicolas Fabre, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour m'avoir guidé dans le choix du sujet et pour ses précieux conseils durant cette dernière année. Merci pour votre bienveillance.

Merci également aux membres du jury d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et ce malgré des conditions particulières ; Anne-Cécile Le Lamer et Marieke Vansteelandt, maitres de conférence à la faculté de pharmacie de Toulouse, et Sophie Azam, pharmacienne titulaire d'officine. Merci à toutes les trois pour votre disponibilité et vos conseils.

Dans cette aventure de « reconversion », j'ai eu la chance de rencontrer des professeurs extraordinaires, bienveillants et toujours de bons conseils. Je remercie pour cela Pierre Verhaeghe, Céline Deraeve, Elisa Boutet et (encore une fois !) Anne-Cécile Le Lamer et Marieke Vansteelandt. Merci pour vos encouragements réguliers durant ces 4 dernières années. Sans vous cette aventure aurait sûrement été plus dure à supporter.

Je tiens également à remercier Philippe Cestac, Florent Puisset et Brigitte Sallerin, enseignants à la faculté de pharmacie de Toulouse pour leur gentillesse et leur aide tout au long de ces quatre années.

Un grand merci à Sophie et Julie Azam, pharmaciennes titulaires d'officine à Toulouse, pour m'avoir accueillie au sein de leur officine lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année, pour leur gentillesse, leurs conseils et leur bienveillance. J'ai terminé ma reconversion à vos côtés, et j'ai beaucoup de chance de travailler avec vous. Merci également à toute l'équipe pour sa bonne humeur et sa patience : Sandra, Sandrine, Coralie, Jocelyne, Mélanie et Maud.

Simona, binôme de rêve, que te dire sinon que je suis la plus chanceuse de t'avoir rencontrée ! Que d'aventures, de doutes, de joies, de rires et de remises en question. Ces 4 années sont finalement passées très vite ! Merci pour tout.

Merci également à Isaline, Alix, Elisa et Marine, je suis heureuse de vous avoir rencontrées et de vous compter parmi mes amies.

Un grand merci à mes plus fidèles ami(e)s : Jennifer, Benoit, Hind, François, Maxime, Laura, Johan, Laura, Vincent, Rajah. Vous avez égayé mes soirées et mes week-ends pendant toutes ces longues années d'études !

Une pensée également pour mes anciennes collègues de labo, Céline, Chloé et Delphine. Vous m'avez encouragée à tenter la passerelle de pharmacie, et je ne vous remercierai jamais assez. A vos côtés j'ai appris tellement de choses. Ne prenez pas trop goût à apparaître dans mes remerciements de thèse, celle-ci est bel et bien la dernière !

Enfin, ce projet n'aurait pas vu le jour sans le soutien sans faille de ma famille. Je vais enfin exercer le métier dont j'ai toujours rêvé, et c'est grâce à vous. Papa, Maman, Julien, tout simplement merci.

## *Serment de Galien*

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens - De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

# Sommaire

Liste des abréviations .....	9
Liste des figures .....	10
INTRODUCTION .....	11
<b>PARTIE 1 : ASPECTS BOTANIQUES ET CHIMIQUES DU CANNABIS.....</b>	<b>15</b>
<b>I. <i>Cannabis sativa</i> L. : caractéristiques et classification .....</b>	<b>16</b>
<b>A. Phylogénétique et taxonomie .....</b>	<b>16</b>
<b>B. Caractères botaniques et génétiques .....</b>	<b>18</b>
1. Appareil végétatif .....	18
2. Appareil reproducteur.....	18
<b>C. Croisements génétiques et variétés .....</b>	<b>19</b>
1. Variétés sativa et indica.....	19
2. Variété ruderalis .....	20
3. Hybrides .....	20
<b>II. Pharmacologie du système cannabinoïde chez l'Homme .....</b>	<b>21</b>
<b>A. Acteurs moléculaires impliqués dans la voie de signalisation des cannabinoïdes chez l'Homme.....</b>	<b>22</b>
1. Récepteurs cannabinoïdes .....	22
a) Récepteur CB1.....	22
b) Récepteur CB2 .....	22
2. Ligands cannabinoïdes .....	23
a) Anandamide .....	24
b) 2-arachidonoylglycérol.....	24
<b>B. Voies de signalisation intracellulaires activées par le système cannabinoïde .....</b>	<b>25</b>
1. Inhibition de l'adénylate cyclase .....	25
2. Action sur la perméabilité des canaux ioniques .....	26
a) Inhibition des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q .....	26
b) Modulation de l'activité des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A.....	27

3.	Activation de la voie des MAP kinases .....	27
4.	Autres .....	27
<b>C.</b>	<b>Effets des cannabinoïdes chez l'Homme .....</b>	<b>28</b>
1.	Effets physiologiques à court terme .....	28
a)	Effets cardiovasculaires .....	28
b)	Effets pulmonaires .....	28
c)	Autres effets somatiques .....	28
2.	Effets physiologiques à long terme .....	29
a)	Effets cardiovasculaires .....	29
b)	Effets pulmonaires .....	29
c)	Effets endocriniens.....	30
3.	Effets comportementaux.....	31
a)	Effets moteurs .....	31
b)	Effet antinociceptif.....	32
c)	Effets sur la mémoire .....	32
d)	Autres effets comportementaux .....	33
<b>III.</b>	<b>Mécanismes d'action des phytocannabinoïdes présents chez <i>Cannabis sativa</i>.....</b>	<b>34</b>
<b>A.</b>	<b>Les phytocannabinoïdes : définition et voies de biosynthèse .....</b>	<b>34</b>
<b>B.</b>	<b>Cannabinoïdes endogènes présents chez <i>Cannabis sativa</i>.....</b>	<b>35</b>
<b>C.</b>	<b>Action pharmacologique des phytocannabinoïdes de <i>Cannabis sativa</i> .....</b>	<b>36</b>
1.	Pharmacologie du $\Delta$ 9-trans-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) .....	37
a)	Via les récepteurs cannabinoïdes .....	37
b)	Via d'autres récepteurs.....	38
2.	Pharmacologie de la $\Delta$ 9-tétrahydrocannabivarine (THCV).....	39
a)	Via les récepteurs cannabinoïdes .....	39
b)	Via d'autres récepteurs.....	39
3.	Pharmacologie du cannabinoïde (CBN).....	40
4.	Pharmacologie du cannabidiol (CBD).....	41

a) Par modulation de la voie endocannabinoïde .....	41
b) Via d'autres récepteurs.....	41
5. Cannabidivarine (CBDV).....	42
6. Cannabigérol (CBG).....	43
a) Via les récepteurs cannabinoïdes .....	43
b) Via d'autres récepteurs.....	44
7. Cannabichromène (CBC) .....	44
8. Pharmacologie des autres phytocannabinoïdes .....	45
<b>D. Variabilité des cannabinoïdes dans les plantes .....</b>	<b>45</b>
1. Age et condition de culture.....	46
2. Sexe .....	46
3. Variété .....	46
<b>IV. Utilisation du cannabis comme drogue psychoactive .....</b>	<b>47</b>
<b>A. Formes et modes de consommation existants.....</b>	<b>47</b>
1. Inhalation.....	47
2. Ingestion .....	47
3. Autres voies d'administrations .....	48
<b>B. Pharmacocinétique.....</b>	<b>49</b>
1. Absorption .....	49
2. Métabolisation .....	49
3. Elimination .....	51
<b>C. Epidémiologie de l'usage récréatif du cannabis.....</b>	<b>52</b>
<b>D. Dépistage.....</b>	<b>53</b>
<b>PARTIE 2 : CANNABIS THERAPEUTIQUE - ETAT DE L'ART et ACTUALITES .....</b>	<b>54</b>
<b>I. Le « cannabis thérapeutique » .....</b>	<b>55</b>
<b>A. Définition .....</b>	<b>55</b>
<b>B. Potentiel thérapeutique du cannabis.....</b>	<b>56</b>
1. Traitement de la douleur.....	56

2.	Traitement de glaucomes.....	56
3.	Traitement des troubles du comportement alimentaire .....	57
4.	Traitement de désordres moteurs.....	57
5.	Traitement de gliomes .....	58
6.	Prise en charge palliative.....	58
7.	Epilepsie infantile résistante aux traitements .....	59
<b>C.</b>	<b>Utilisation du cannabis thérapeutique dans le monde.....</b>	<b>60</b>
1.	Europe.....	60
2.	Amérique du Nord.....	60
3.	Amérique du Sud.....	61
4.	Asie.....	61
5.	Afrique.....	61
6.	Océanie.....	61
<b>D.</b>	<b>Formes et spécialités pharmaceutiques existantes dans le monde.....</b>	<b>62</b>
1.	Dronabinol (Marinol <sup>®</sup> , Syndros <sup>®</sup> ) .....	62
2.	Nabilone (Cesamet <sup>®</sup> , Canemes <sup>®</sup> ) .....	62
3.	Cannabidiol (Epidyolex <sup>®</sup> ).....	63
4.	Sativex <sup>®</sup> .....	63
5.	Variété Avidekel.....	63
<b>II.</b>	<b>Expérimentation du cannabis thérapeutique en France.....</b>	<b>64</b>
<b>A.</b>	<b>Etat de l'art.....</b>	<b>64</b>
<b>B.</b>	<b>Implication des associations de patients.....</b>	<b>65</b>
1.	NORML France.....	65
2.	Espoirs (im)patients.....	66
<b>C.</b>	<b>Mise en place de l'expérimentation du cannabis thérapeutique .....</b>	<b>67</b>
1.	Médicaments mis à disposition, modes d'administration, ratios et posologies :.....	68
2.	Conditions de prescription et de délivrance .....	69
3.	Approvisionnement en matières premières .....	70

<b>III. Cannabis thérapeutique : quels sont les dangers ?</b>	<b>71</b>
<b>A. Importance de la traçabilité et de la qualité des produits à base de cannabis</b>	<b>72</b>
<b>B. Addiction, tolérance et sevrage : quels risques ?</b>	<b>73</b>
1. Risque de dépendance et de tolérance	73
2. Syndrome de sevrage au cannabis	74
<b>C. Réglementation des stupéfiants</b>	<b>75</b>
<b>D. Interactions médicamenteuses possibles</b>	<b>77</b>
<b>E. Effets indésirables de la consommation de cannabis : court et long terme</b>	<b>78</b>
<b>F. Cannabis et troubles mentaux : quels liens ?</b>	<b>79</b>
1. Schizophrénie	79
2. Troubles anxieux, dépressifs et psychotiques	81
<b>G. Prise en charge de la douleur</b>	<b>81</b>
1. Neuropathique, nociceptive et inflammatoire	81
2. Cannabis et opioïdes	82
<b>IV. Discussion</b>	<b>83</b>
<b>V. Conclusion</b>	<b>85</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>90</b>

## Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

AEA : anandamide

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP<sub>c</sub> : adénosine monophosphate cyclique

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

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CB1 et 2 : récepteur cannabinoïde de type 1 ou 2

CBC : cannabichromène

CBD : cannabidiol

CBDV : cannabidivarine

CBE : cannabielsoïne

CBG : cannabigérol

CBL : cannabicyclol

CBN : cannabinoïde

CBND : cannabiodiol

CRF : Corticotropin Releasing Factor

CSST : comité scientifique spécialisé temporaire

CYP450 : cytochromes P450

DAG : diacylglycerol

ECL : cellule entérochromaffine

FAAH : fatty acid amino hydrolase

FDA : Food and Drug Administration (Etats-Unis)

FSH : hormone folliculo-stimulante

GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

HAS : Haute Autorité de Santé

IP3 : inositol trisphosphate

LH : hormone lutéinisante

Nf  $\kappa$ B : nuclear factor-kappa B

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PPAR $\gamma$  : récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

PUI : pharmacie à usage intérieur

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la maticilline

SMR : Service Médical Rendu

SNC : système nerveux central

TRP : transient receptor potential

VIH : virus de l'immunodéficiencia humaine

$\Delta$ 9-THC :  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol

## Liste des figures

<i>Figure 1</i> : Les différentes périodes de début de l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, dans le monde.....	12
<i>Figure 2</i> : Nombre de publications scientifiques sur le cannabis thérapeutique au cours des ans, selon le moteur de recherche Pubmed (mot clé : « therapeutic cannabis »).....	13
<i>Figure 3</i> : Phylogénie des plantes terrestres [12].....	16
<i>Figure 4</i> : Classification phylogénétique de <i>Cannabis sativa</i> L.....	17
<i>Figure 5</i> : Ensemble de trichomes à la surface d'un plant de cannabis (gauche), et microscopie d'un trichome (droite). Les cannabinoïdes sont sécrétés et séquestrés dans la tête de résine située au sommet du trichome (d'après [17]).....	18
<i>Figure 6</i> : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 [21] .....	21
<i>Figure 7</i> : Distribution des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (ARNm) [21].....	22
<i>Figure 8</i> : Structure chimique de quelques ligands cannabinoïdes [21] .....	23
<i>Figure 9</i> : Voies de signalisation intracellulaires induites par les cannabinoïdes [37] .....	26
<i>Figure 10</i> : Biosynthèse de l'acide tétrahydrocannabinolique et des cannabinoïdes apparentés [14] .....	34
<i>Figure 11</i> : Structure chimique de certains phytocannabinoïdes présents chez <i>C. sativa</i> .....	35
<i>Figure 12</i> : Proportion des différents cannabinoïdes présents dans la plante entière de cannabis [65].....	36
<i>Figure 13</i> : Structure chimique numérotée du $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC).....	37
<i>Figure 14</i> : Structure chimique du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine .....	39
<i>Figure 15</i> : Structure chimique du cannabinoïde (CBN).....	40
<i>Figure 16</i> : Structure chimique du cannabidiol (CBD).....	42
<i>Figure 17</i> : Structure chimique de la cannabidivarine (CBDV).....	43
<i>Figure 18</i> : Structure chimique du cannabigérol (CBG).....	44
<i>Figure 19</i> : Structure chimique du cannabichromène (CBC) .....	44
<i>Figure 20</i> : Modes et formes de consommation du cannabis existants à ce jour [86] .....	48
<i>Figure 21</i> : Concentrations en $\Delta^9$ -THC et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de $\Delta^9$ -THC [89].....	49
<i>Figure 22</i> : Principales voies métaboliques du $\Delta^9$ -THC (d'après [90]) .....	50
<i>Figure 23</i> : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence d'une consommation de cannabis [21].....	53
<i>Figure 24</i> : Disponibilité des préparations à base de cannabis pour un usage thérapeutique en Union Européenne [100].....	60
<i>Figure 25</i> : Premières conclusions du CSST concernant l'autorisation de l'expérimentation du cannabis à des fins thérapeutiques en France.....	67

## INTRODUCTION

### *Histoire du cannabis dans le monde*

Le cannabis fait partie des plantes les plus anciennement cultivées et utilisées par l'Homme dans le monde (Figure 1). Les premières preuves de son utilisation proviennent de Chine, environ 4000 ans avant Jésus-Christ (JC). A partir des fibres obtenues des tiges de la plante, les Chinois fabriquaient des cordes, des textiles ou encore du papier. L'utilisation du cannabis dans la médecine chinoise est également très ancienne, puisqu'on la retrouve dans un des plus vieux recueil médical du monde, le « Shennong bencao jing », qui date du premier siècle de notre époque. [1] Encore aujourd'hui, les graines de cannabis, riches en acides gras et en protéines et dépourvues de molécules psychoactives, continuent à être utilisées comme laxatifs en Chine. Les premières références concernant l'effet psychoactif de cette plante sont également retrouvées en Chine : « Un usage excessif produira des visions de démons et, à long terme, vous pourrez communiquer avec les esprits et alléger votre corps ». [2]

En Inde, la consommation de cannabis était largement répandue aux alentours de 1000 avant JC, à la fois comme médicament et comme drogue à usage récréatif. On peut citer son utilisation comme analgésique, anticonvulsivant, hypnotique, tranquillisant, anti-inflammatoire ou encore antibiotique en topique. [2], [3]

Au Tibet, le cannabis était traditionnellement considéré comme étant sacré et notamment utilisé afin de faciliter la méditation. [2]

D'autres données suggèrent que les Assyriens (Moyen-Orient) connaissaient également les effets psychoactifs du cannabis et l'utilisaient comme encens mais également à des fins médicales : en topique pour lutter contre les gonflements et les bleus et en systémique pour traiter la dépression, l'impuissance, l'arthrite ou encore les calculs rénaux. [4]

Le cannabis est également connu en Afrique depuis le XV<sup>ème</sup> siècle, où il était utilisé pour soigner des morsures de serpents, pour faciliter les accouchements, pour lutter contre le paludisme, la fièvre ou encore la dysenterie. [5]

Sur le continent américain, dès le XVI<sup>ème</sup> siècle, le cannabis est utilisé pour les rituels religieux ainsi que pour le traitement de pathologies (maux de dents, maux de ventre). [6]

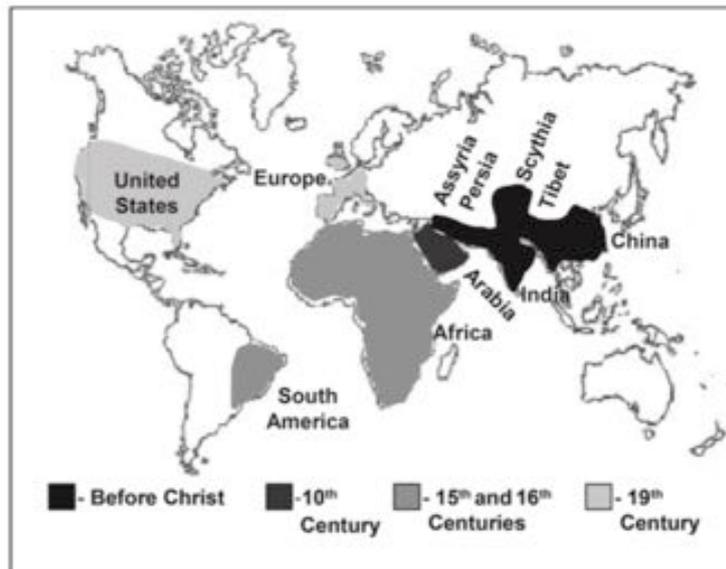


Figure 1 : Les différentes périodes de début de l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, dans le monde

En Europe, l'utilisation du cannabis remonterait à l'ère chrétienne, notamment lors de cérémonies funéraires lors desquelles les vapeurs provenant de la combustion de graines de cannabis sont inhalées à des fins rituelles et euphoriques. Plus tard, le cannabis est exclusivement cultivé pour récupérer les fibres végétales et ainsi fabriquer du papier. Contrairement aux pays d'Asie, peu de traces subsistent quant à l'utilisation médicale du cannabis en Europe avant le 16<sup>ème</sup> siècle.

Son introduction dans la médecine moderne est apparue au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, grâce aux travaux de William B. O'Shaughnessy, un médecin irlandais et grâce au livre de Jacques-Joseph Moreau, un psychiatre français. [4] Le premier a largement décrit l'utilisation du cannabis dans les différents pays du monde, ainsi que diverses expériences humaines réussies utilisant des préparations à base de cannabis contre des rhumatismes, les convulsions et principalement les spasmes musculaires causés par le tétanos et la rage. Jacques-Joseph Moreau, quant à lui, a décidé d'expérimenter différentes préparations de cannabis : d'abord sur lui-même puis, plus tard, sur ses étudiants. De ces expériences, il publie en 1845, un ouvrage : «Du Hachisch et de l'Aliénation mentale : Etudes psychologiques», contenant des descriptions complètes des effets aigus du cannabis chez l'humain. [7]

A partir du milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, les indications médicales du cannabis sont ainsi résumées [8]:

- action sédatrice et hypnotique : traitement des insomnies, des mélancolies,...
- action analgésique : lutte contre les migraines, les névralgies,...
- autres actions : orexigène, anti-diarrhéique, lutte contre l'impuissance masculine,...

Dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, le cannabis a acquis une grande importance sociale en raison de l'explosion de sa consommation à des fins hédonistes. Depuis les années 1960, l'usage récréatif du cannabis s'est rapidement répandu parmi les populations les plus jeunes de la population du monde occidental. Aux États-Unis, le pourcentage de jeunes adultes qui ont utilisé du cannabis, au moins une fois, est passé de 5% en 1967 à 64% en 1982. [9]

En 1964, le professeur Raphael Mechoulam découvre la structure chimique du tétrahydrocannabinol, substance psychoactive du cannabis, ouvrant ainsi la voie à la multiplication des études sur les composants actifs de cette plante à partir de cette date (Figure 2). [10], [11]

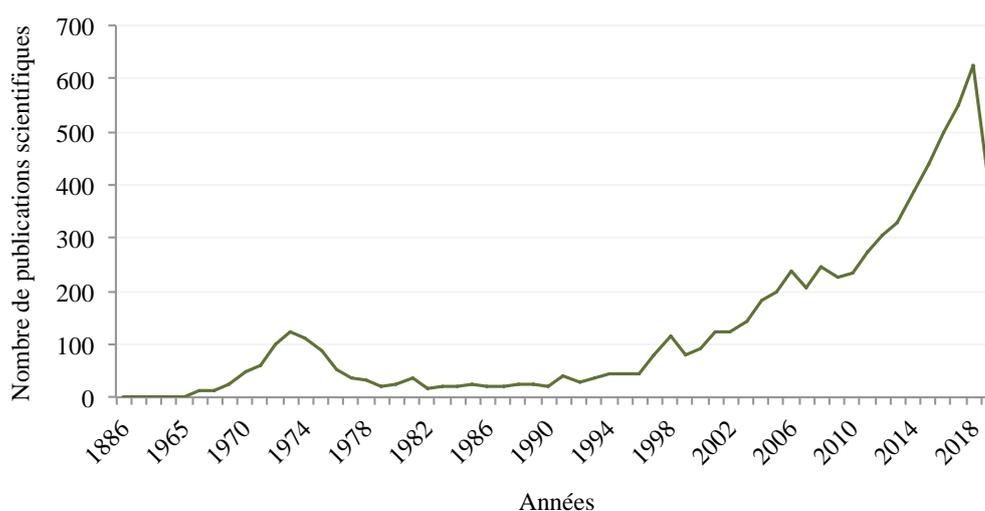


Figure 2 : Nombre de publications scientifiques sur le cannabis thérapeutique au cours des ans, selon le moteur de recherche Pubmed (mot clé : « therapeutic cannabis »)

## ***Et aujourd'hui ?***

De nos jours, l'utilisation du cannabis pour un usage récréatif ou thérapeutique est en pleine expansion et ce, dans le monde entier. Certains pays ont légalisé son usage récréatif, comme le Canada, l'Afrique du Sud, les Pays Bas ou encore certains états des Etats-Unis d'Amérique (Colorado, Californie,...), rendant la détention et la consommation de cannabis légale. Concernant son potentiel thérapeutique, de nombreux pays ont autorisé son utilisation, principalement pour des indications en cancérologie et dans des pathologies neurologiques, comme la sclérose en plaque ou encore dans la prise en charge de la douleur.

Ainsi, de plus en plus d'études scientifiques et médicales sont publiées sur ce sujet chaque année, confirmant le potentiel thérapeutique important du cannabis, décrit depuis des milliers d'années dans de nombreuses civilisations (Figure 2). De plus, l'engouement et la participation des associations de patients, espérant des avancées thérapeutiques toujours plus importantes pour les soulager, est un poids de taille qui permet aujourd'hui, à la France, de commencer à envisager une possible utilisation légale du cannabis, pour des indications thérapeutiques bien définies.

C'est dans ce contexte de nouvelle alternative thérapeutique en France que j'ai choisi de rédiger ma thèse. En effet, les principales avancées thérapeutiques aujourd'hui concernent surtout l'oncologie, avec les immunothérapies ciblées, mais dans de nombreux domaines, comme l'antibiothérapie par exemple, la recherche peine à dégager de nouvelles alternatives. Alors que le cannabis est utilisé depuis des milliers d'années dans le monde pour ses vertus thérapeutiques mais aussi récréatives, il a été stigmatisé par son fort pouvoir psychoactif ces dernières années. Ce regain d'intérêt dans notre pays pour cette plante pourrait donc permettre à de nombreux patients d'atténuer la douleur causée par leur pathologie et ainsi la rendre plus supportable.

**PARTIE 1 : ASPECTS BOTANIQUES ET CHIMIQUES DU  
CANNABIS**

---

# I. *Cannabis sativa* L. : caractéristiques et classification

## A. Phylogénétique et taxonomie

Parmi le royaume des Plantes, le sous royaume des Trachéophytes, caractérisé par l'existence de racines et la présence de vaisseaux assurant la circulation de la sève, comprend différentes super-divisions : les Lycophytes, les Monilophytes (Fougères et Prêles) et les Spermatophytes (plantes à graines) (Figure 3).

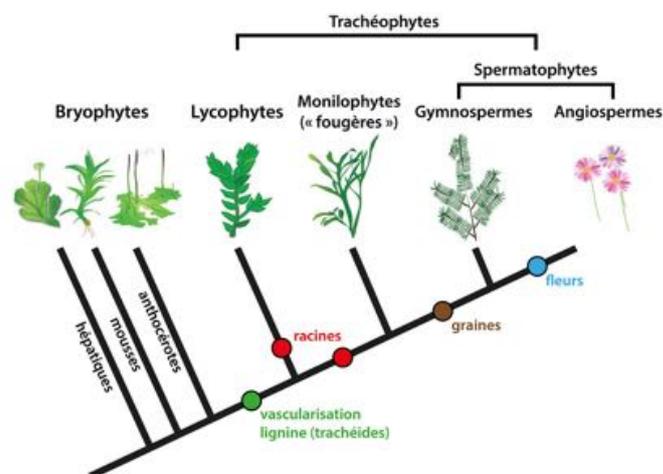


Figure 3 : Phylogénie des plantes terrestres [12]

L'embranchement des Spermatophytes se divise en deux sous-embranchements : les Gymnospermes (plantes à ovules nus) et les Angiospermes (plantes à ovules protégés par des ovaires, caractérisés par une double fécondation et une graine protégée par un fruit). A l'intérieur de la division des Angiospermes, on distingue deux classes : les Monocotylédones, comprenant les plantes ayant un embryon à un seul cotylédon (feuille primordiale constitutive de la graine), et les Dicotylédones, possédant un embryon à deux cotylédons. Les Rosales sont un des ordres qui composent la classe des Dicotylédones, et, d'après la classification phylogénétique APG IV (Angiosperm Phylogeny Group) de 2016, sont notamment composées de la famille des Cannabacées.

C'est dans cette famille, et plus précisément dans le genre *Cannabis* que l'espèce *Cannabis sativa* L. se trouve (Figure 4).

Le nombre d'espèces du genre *Cannabis* a été un sujet de débat pendant de nombreuses années. Certains ont divisé le genre cannabis en trois espèces distinctes : *Cannabis sativa*, *C. indica*, et *C. ruderalis*. [13]

A l'inverse, de nombreux autres scientifiques considèrent que le genre *Cannabis* contient deux espèces majeures : *C. sativa* et *C. indica*. [14]

Cependant, malgré ces différentes interprétations taxonomiques, le genre cannabis est généralement considéré comme constituant une seule et même espèce, très diversifiée, *Cannabis sativa* L., puisque *C. sativa*, *C. indica* et *C. ruderalis* sont aujourd'hui reconnues comme étant des variétés de *C. sativa* L. (var. *sativa*, var. *indica* et var. *ruderalis*, respectivement). [15] Ainsi, les variétés *sativa* et *indica* sont les plus répandues et les plus importantes sur le plan économique tandis que la variété *ruderalis* est considérée comme une variété plus résistante, cultivée dans le nord de l'Himalaya et dans les États du sud de l'ex-Union Soviétique, caractérisé par une croissance clairsemée et envahissante.

Royaume	Plantes
Sous-Royaume	Trachéophytes (plantes vasculaires)
Super-Division	Spermatophytes (plantes à graines)
Division	Angiospermes (plantes à fleurs)
Classe	Dicotylédones
Ordre	Rosales
Famille	Cannabaceae
Genre	<i>Cannabis</i> L.
Espèce	<i>Cannabis sativa</i> L.
Variété	<i>sativa</i> , <i>indica</i> , <i>ruderalis</i>

Figure 4 : Classification phylogénétique de *Cannabis sativa* L.

## B. Caractères botaniques et génétiques

### 1. Appareil végétatif

Morphologiquement, *C. sativa* est une plante à tige cannelée, pouvant atteindre plus de 2 mètres de hauteur. Dans sa partie inférieure, on retrouve des feuilles stipulées opposées et palmatiséquées qui comprennent jusqu'à 7 segments inégaux dentés et allongés. En se rapprochant du sommet de l'axe, les feuilles deviennent alternes, simples ou à 3 segments seulement. [16] Elle présente différents types de trichomes (ou poils) :

- des poils à cystolithes, un cystolithe étant une masse de cristaux inorganiques, généralement de carbonate de calcium, se formant dans des cellules spécialisées des feuilles de certaines espèces d'angiospermes. Ils pourraient avoir pour fonction de réguler le pH cytoplasmique afin de neutraliser l'excès d'ions hydroxyle libérés pendant la réduction des nitrates dans la feuille.
- des poils sécréteurs de résine (aussi appelés trichomes), lieux de production et de sécrétion des cannabinoïdes (Figure 5)



Figure 5 : Ensemble de trichomes à la surface d'un plant de cannabis (gauche), et microscopie d'un trichome (droite). Les cannabinoïdes sont sécrétés et séquestrés dans la tête de résine située au sommet du trichome (d'après [17])

### 2. Appareil reproducteur

Le cannabis est principalement dioïque, les fleurs mâles et femelles se développant par définition sur des plantes séparées si elles poussent naturellement à partir de graines. Cependant, il présente parfois une nature monoïque (fleurs mâles et femelles sur le même plant). Les variétés élevées spécifiquement pour la production de fibres sont principalement monoïques, cette caractéristique produisant un matériau plus uniforme.

Le sexe est déterminé à partir des chromosomes hétéromorphes, les plants mâles étant hétérogamétiques (XY) et les plants femelles homogamétiques (XX). Morphologiquement, il est difficile d'identifier les plantes mâles et femelles au stade végétatif, c'est-à-dire lors de la phase de croissance de la plante.

Le dimorphisme sexuel intervient tardivement dans le développement de la plante : les plantes mâles peuvent être différenciées des plantes femelles uniquement après le début de la floraison. Aujourd'hui néanmoins, certaines techniques moléculaires peuvent être utilisées pour différencier les plantes mâles des plantes femelles à un stade précoce. [18]–[20]

Les fleurs mâles sont en panicules, réduites à 5 sépales verdâtres libres et 5 étamines épispéales à filets dressés dans le bouton floral.

Les fleurs femelles sont en cymes compactes, entremêlées de bractées : le calice urcéolé enveloppe l'ovaire bicarpellé, mais l'un des carpelles avorte et il n'y a qu'un seul ovule. Le fruit, communément appelé « chènevis » est un akène ovoïde lisse, grisâtre d'environ 3 mm de long et de 3 mm de diamètre. [16]

## **C. Croisements génétiques et variétés**

### **1. Variétés sativa et indica**

Les morphologies des variétés sativa et indica sont bien différentes : alors que la variété sativa est plus grande, avec une tige fibreuse, la variété indica est plus courte avec une tige ligneuse. De la même façon, on peut les distinguer de par leur contenu en phytocannabinoïdes : la variété sativa a un rapport cannabinoïde de type  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol [ $\Delta^9$ -THC] > cannabidiol [CBD], alors que la variété indica présente un rapport [ $\Delta^9$ -THC] < [CBD]. Les sativas ont une floraison assez longue et fleurissent plus tard que les indicas, prenant souvent un mois ou deux plus longtemps pour arriver à maturité.

Enfin, comme énoncé précédemment, ces deux variétés n'ont pas les mêmes aires de répartition d'origine, la variété sativa provenant d'Europe et la variété indica provenant d'Asie.

## **2. Variété ruderalis**

Cette variété pousse à l'état sauvage dans des régions de l'Europe de l'Est et de la Russie. Elle est caractérisée par sa floraison précoce, certains de ses représentants fleurissent même indépendamment de la photopériode. Elle supporte des climats plus froids et des conditions environnementales difficiles. Cette variété, contrairement aux variétés sativa et indica, est capable de passer du stade végétatif au stade floraison, indépendamment de la photopériode. Cette caractéristique en fait une variété intéressante pour l'acquisition d'un trait « autofloraison », inexistant chez les autres variétés de Cannabis.

## **3. Hybrides**

L'hybridation est le processus de sélection des plantes et des animaux. Les courants de vent naturels accélèrent ce processus d'hybridation et favorisent une croissance positive. Certaines plantes produisent beaucoup de graines alors que d'autres n'en produisent que peu ou pas du tout, selon la manière dont elles sont élevées. Si des graines sont produites, les traits des deux parents originaux seront exprimés.

Outre les variétés pures indica, sativa et ruderalis, les variétés hybrides présentant des proportions variables de ces trois types sont courantes. L'hybridation et la recherche de nouvelles variétés ont largement effacé les différences de population et aujourd'hui, les variétés pures sont très rares.

La reproduction nécessite la pollinisation d'une plante de cannabis femelle avec du pollen mâle. Bien que cela se produise de manière spontanée et omniprésente dans la nature, la création intentionnelle de nouvelles variétés implique généralement une reproduction sélective dans un environnement contrôlé.

Lorsque le cannabis est cultivé pour ses propriétés psychoactives ou médicinales, les plantes mâles seront souvent séparées des femelles. Cela empêche la fertilisation des plantes femelles, soit pour éviter la formation de graines soit pour permettre un meilleur contrôle du mâle choisi.

Quand une plante mâle d'une souche pollinise une femelle d'une autre souche, les graines sont des hybrides F1 du mâle et de la femelle. Ces produits ne seront pas identiques à leurs parents. Au lieu de cela, ils auront les caractéristiques des deux parents. Une reproduction répétée fait apparaître certaines caractéristiques avec une plus grande régularité.

## II. Pharmacologie du système cannabinoïde chez l'Homme

Un endocannabinoïde est une molécule endogène d'un organisme, capable de se lier à un récepteur cannabinoïde (souvent identifié grâce à des cannabinoïdes exogènes synthétiques) et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur.

Les récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G (Figure 6). L'association du ligand ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques) qui va à son tour moduler l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique.

Les protéines G associées aux récepteurs cannabinoïdes sont de deux types, et ont ainsi des effets intracellulaires différents :

- $G_i$  : inhibition de l'adénylate cyclase, des canaux potassiques, de la phospholipase C ou encore de la phospholipase A2
- $G_0$  : inhibition du courant calcique

Les endocannabinoïdes agissent principalement sur trois voies de signalisation intracellulaire:

- la modulation de l'adénylate cyclase,
- la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques,
- l'activation de la voie des protéines kinases, activées par des agents mitogènes (MAP kinases)

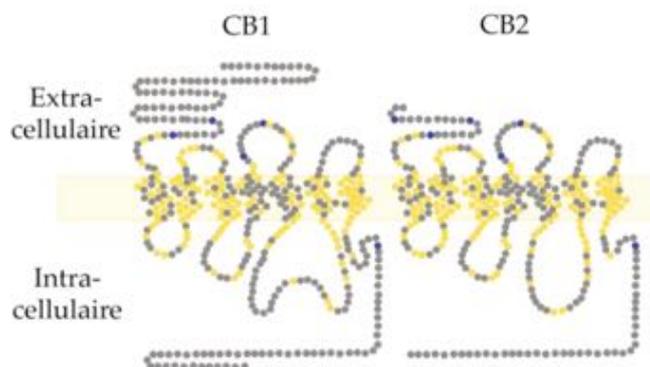


Figure 6 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 [21]

## A. Acteurs moléculaires impliqués dans la voie de signalisation des cannabinoïdes chez l'Homme

### 1. Récepteurs cannabinoïdes

Deux types de récepteurs cannabinoïdes ont été caractérisés : CB1, isolé en 1990 à partir d'un cerveau de rat et CB2, isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60, et qui présente 44 % d'homologie avec CB1 (Figure 6). [22], [23]

#### a) Récepteur CB1

CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central et périphérique, aussi bien dans les cellules nerveuses que dans les cellules gliales [22], [24]. On trouve également l'ARN messenger de CB1 dans certains tissus périphériques, à des niveaux toutefois plus faibles, tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales (Figure 7).

#### b) Récepteur CB2

Contrairement à CB1, le récepteur CB2 est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire, notamment au niveau des amygdales, bien que le messager CB2 soit détectable dans d'autres tissus (Figure 7).

De par cette distribution, CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs. Le CB1 est l'un des récepteurs dont le taux d'expression est le plus élevé dans le SNC, mais quasiment absent du tronc cérébral, en accord avec l'absence de toxicité aiguë et de doses létales des dérivés du cannabis. [25]

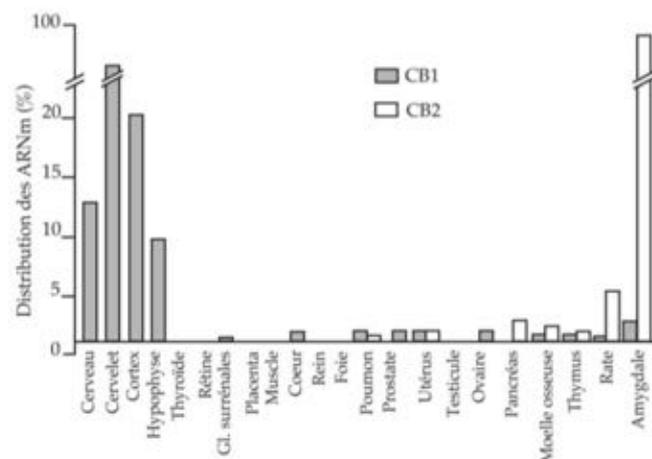


Figure 7 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (ARNm) [21]

## 2. Ligands cannabinoïdes

Les ligands cannabinoïdes peuvent être classés en trois familles distinctes, selon leur origine :

- les ligands exogènes naturels : il s'agit de tous les composés produits naturellement par la plante *Cannabis sativa* L. Ces ligands seront décrits plus tard dans ce manuscrit.
- les ligands synthétiques : parmi ces molécules, on distingue trois classes de familles chimiques : HU-210 et CP-55940, qui dérivent du  $\Delta^9$ -THC; WIN-55212-2, un aminoalkylindol ; SR141716A et SR144528, dérivés pyrazols, qui sont des antagonistes cannabinoïdes ou agonistes inverses (Figure 8). [26], [27]
- les ligands endogènes : ces composés, de structure lipidique, ont une demi-vie très courte et sont catabolisés par une enzyme, la FAAH (fatty acid aminohydrolase). Ces ligands sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central, où ils vont moduler la libération de neurotransmetteurs. Ils sont capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, et ainsi de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du  $\Delta^9$ -THC. Les principaux endocannabinoïdes caractérisés sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Figure 8). [28], [29]

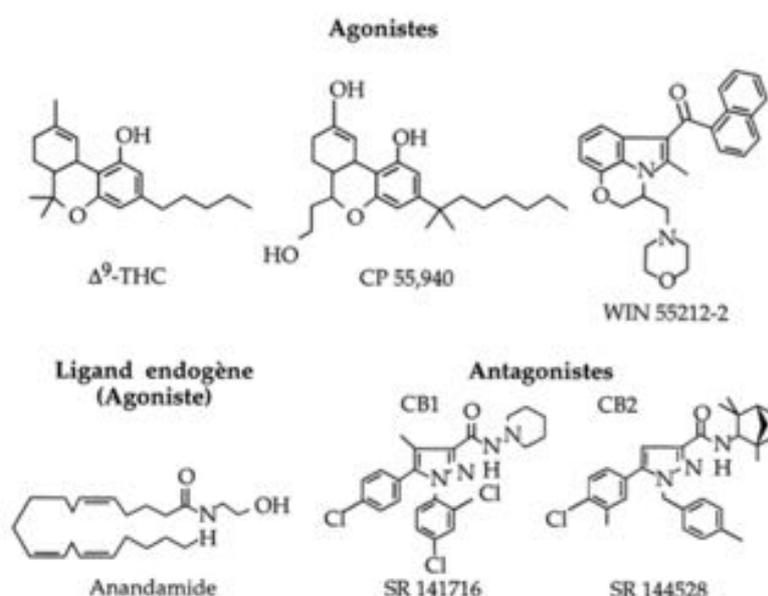


Figure 8 : Structure chimique de quelques ligands cannabinoïdes [21]

L'anandamide et le 2-AG possèdent les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs classiques : ceux-ci sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones, puis stockés dans des vésicules synaptiques, à partir desquelles ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action. L'anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs, conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques. L'anandamide et le 2-AG peuvent être alors libérés par la cellule immédiatement après leur production. [30]

#### *a) Anandamide*

Il est produit à partir de l'hydrolyse, par la phospholipase D, de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine. Une fois libéré, l'anandamide peut agir sur les récepteurs cannabinoïdes puis être recapturé par les cellules, grâce un transporteur spécifique. [31] Cette molécule est dégradée essentiellement par l'enzyme FAAH (fatty acid amino hydrolase), qui convertit l'anandamide en éthanolamine et en acide arachidonique

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neurotransmetteurs, comme la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB1 : l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex. [32] L'anandamide se lie préférentiellement au récepteur CB1 par rapport au CB2, avec une affinité environ quatre fois supérieure.

#### *b) 2-arachidonoylglycérol*

La cascade enzymatique responsable de la formation des seconds messagers, inositol (1,4,5)-triphosphate (IP3) et 1,2-diacylglycérol (DAG), est impliquée dans la biosynthèse du 2-arachidonoylglycérol (2-AG). La formation de 2-AG est induite par une activité neuronale ou une activation de certains récepteurs (par exemple à l'acétylcholine). [33], [34] Après sa libération, le 2-AG peut être recapté par les cellules grâce au même transporteur que l'anandamide, puis être hydrolysé.

Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2 et, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du  $\Delta^9$ -THC. Cependant, ses effets sont plus puissants que ceux du  $\Delta^9$ -THC ou de l'anandamide. [29] [33]

## **B. Voies de signalisation intracellulaires activées par le système cannabinoïde**

Comme énoncé précédemment, l'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisations 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 (action spécifique *via* les récepteurs CB1).

À travers ce couplage Gi/o, l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire (Figure 9).

### **1. Inhibition de l'adénylate cyclase**

L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. Son inhibition par les cannabinoïdes est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine G (Gi/o). [35] La baisse d'AMPC dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et l'augmentation de la phosphorylation des protéines à tyrosine, comme la tyrosine kinase FAK (focal adhesion kinase). [36]

Des différences quantitatives suggèrent qu'il existe des variations d'efficacité de couplage, suivant les récepteurs cannabinoïdes, dans les différentes régions du cerveau.

L'inhibition de l'adénylate cyclase induite par les récepteurs cannabinoïdes n'est pas médiée par d'autres récepteurs connus pour être couplés négativement à l'adénylate cyclase par des protéines G (récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, M4-muscariniques, opioïdes). [35] Ainsi, l'addition d'autres agonistes (opioïdes, GABA-A, muscariniques, dopaminergiques) n'entraîne pas d'effet additif sur l'inhibition de l'adénylate cyclase.

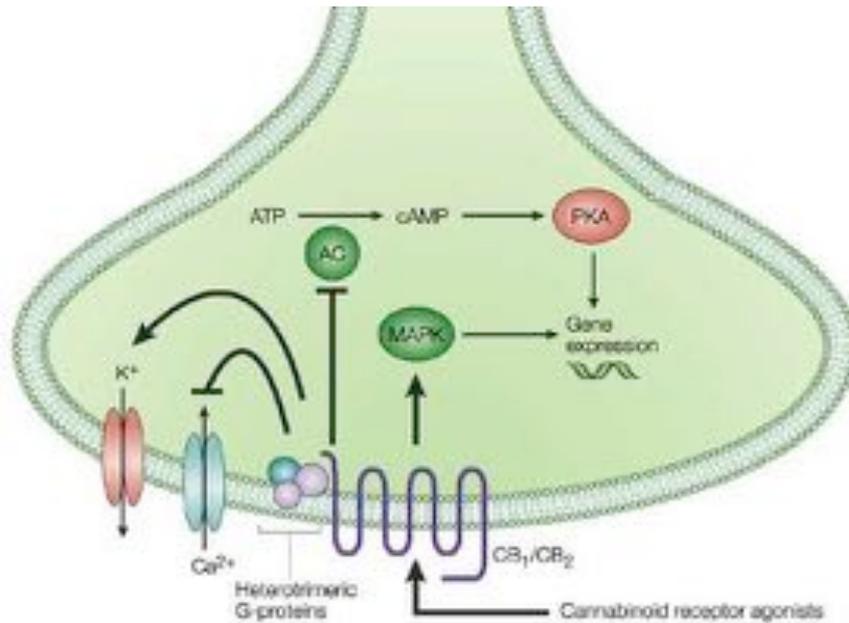


Figure 9 : Voies de signalisation intracellulaires induites par les cannabinoïdes [37]

## 2. Action sur la perméabilité des canaux ioniques

Les protéines G de type Gi/o sont associées à l'adénylate cyclase, mais également aux canaux ioniques. Les effets sur ces derniers sont propres à l'activation du récepteur CB1. [38]

Ainsi, il a été montré que le récepteur CB1 module l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et celle des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A.

### a) *Inhibition des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q*

L'activation du récepteur CB1 entraîne une inhibition des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P. Ces effets sont relativement lents (quelques minutes), réversibles, médiés par une protéine G de type Gi/o et indépendants de l'inhibition de l'adénylate cyclase. [39], [40] Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs.

### ***b) Modulation de l'activité des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A***

Les cannabinoïdes entraînent une stimulation des courants potassiques rectifiant entrant, impliqués dans le potentiel de repos. [41] Cet effet est médié par une protéine G de type Gi/o et est dépendant de l'état de phosphorylation du récepteur CB1 par la protéine kinase C. Cet effet est indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase provoquée par l'activation du récepteur CB1.

Ces effets entraînent une mise sous silence de la synapse : l'inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

### **3. Activation de la voie des MAP kinases**

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. [42] Plusieurs membres de la famille des MAP kinases sont abondamment présents dans le cerveau et sont activés lors d'événements physiologiques ou pathologiques (ischémie, épilepsie). Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases telles que ERK1/2 (extracellular signal-related protein kinase), impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et donc de la synthèse protéique ; cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'inhibition de la production d'AMPc. [43]

### **4. Autres**

D'autres voies de signalisation sont également induites par la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs :

- Jun (c-Jun N-terminal) kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression génique et dans les processus de mort cellulaire par apoptose [44]
- Akt (ou protéine kinase B), impliquée essentiellement dans la survie cellulaire, mais aussi dans la régulation du métabolisme du glucose [45]
- NFκB (nuclear factor kappa B), impliquée dans l'inflammation.

Enfin, seul l'anandamide, parmi les endocannabinoïdes, est capable d'activer le récepteur vanilloïde de type 1 (VR1), un canal cationique non sélectif de la famille des canaux TRP

(transient receptor potential), impliqués dans les phénomènes de détection de stimulus nocicepteurs et dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et thermique.

En conclusion, si l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux ioniques prédomine dans les cellules du système nerveux central, c'est l'activation des cascades kinases (MAPK) qui est sollicitée par les cannabinoïdes dans les cellules immunitaires et tumorales.

## **C. Effets des cannabinoïdes chez l'Homme**

### **1. Effets physiologiques à court terme**

#### *a) Effets cardiovasculaires*

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en  $\Delta 9$ -THC puisque 10 minutes après la consommation de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque et cérébral augmentent : la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez les sujets coronariens. [46], [47] En revanche, on observe une vasodilatation périphérique, qui pourrait expliquer la survenue d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées observées chez les consommateurs.

#### *b) Effets pulmonaires*

Les effets bronchopulmonaires aigus du cannabis fumé, malgré une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (au moins 60 minutes) du  $\Delta 9$ -THC, sont liés à une action parasympholytique périphérique. [48] La consommation de cannabis par inhalation conduit à une hyperréactivité bronchique secondaire. Ces signes inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux, et à terme d'une bronchopneumopathie. Cet effet est lié non seulement à l'action directe du  $\Delta 9$ -THC mais aussi au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés). Il est ainsi difficile de différencier les effets du cannabis et du tabac au niveau pulmonaire, puisqu'ils sont le plus souvent consommés simultanément.

#### *c) Autres effets somatiques*

Les effets oculaires sont fréquents avec une hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivales ; une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie peuvent survenir mais sont rarement signalés. On peut noter également une augmentation de l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement chez le rat. [49] Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire et de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale consécutifs à l'effet parasympholytique mentionné plus haut.

## 2. Effets physiologiques à long terme

### a) Effets cardiovasculaires

Une consommation chronique de quantités importantes de  $\Delta 9$ -THC pourrait entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque : dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie enregistrées sont généralement attribuées à la réduction du tonus sympathique central. Comme le suggèrent certaines études expérimentales, elles pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB1 par le  $\Delta 9$ -THC et d'autres facteurs vasculaires. [50], [51]

Une autre publication signale deux cas d'artériopathie associée à une consommation de cannabis par inhalation. [52] Les auteurs mettent en cause les nombreux constituants, autres que le  $\Delta 9$ -THC, retrouvés dans la fumée de cannabis : monoxyde de carbone, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces molécules induiraient des lésions endothéliales et athérosclérotiques, bien décrites lors du tabagisme, qui sont moins signalées dans les cas de consommation chronique de cannabis. Enfin, une autre étude a démontré une augmentation de l'inhalation d'hydrocarbures en cas de consommation de cannabis, par rapport à la consommation de tabac seul. [53]

### b) Effets pulmonaires

De par le mode de consommation par voie inhalée du cannabis, les effets indésirables broncho-pulmonaires à long terme sont importants. Cependant, l'utilisation du tabac en association permet difficilement de distinguer l'impact du cannabis seul dans ces effets.

L'exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis peut entraîner une bronchite chronique avec toux (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO), expectorations et râles sibilants. [54] L'atteinte bronchique inflammatoire se manifeste par un épaississement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une hyperplasie vasculaire, une infiltration muqueuse cellulaire, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intra-alvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8. [55] La perte de cet épithélium cilié, associé à une perturbation de l'activité macrophagique alvéolaire au niveau des poumons, empêche l'évacuation des particules inhalées : les consommateurs sont alors plus sujets aux infections broncho-pulmonaires, de par la baisse de la clairance mucociliaire.

La voix des fumeurs peut être également enrouée ou plus grave, en raison d'une laryngite chronique liée au cannabis fumé.

Comme dit précédemment, l'altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé, les études étant contradictoires et la responsabilité du tabagisme associé insuffisamment précisée. Il est cependant certain que l'usage concomitant de tabac et de cannabis conduit à une diminution du rapport VEMS/CV (volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale) et donc à une altération de la fonction respiratoire à long terme.

### *c) Effets endocriniens*

Dès les années 1970, des cas de perturbations endocriniennes chez des consommateurs réguliers de cannabis ont été décrits, notamment des cas de gynécomastie. [56] De fait, de nombreuses études ont par la suite démontré des anomalies biologiques chez l'animal suite à l'administration de  $\Delta^9$ -THC : diminution de la sécrétion de testostérone, atrophie des testicules, anomalie de production, de mobilité et de viabilité du sperme, modification du comportement sexuel chez le rat mâle. [57], [58] Chez la femelle, également, des perturbations ont été observées avec une altération du cycle ovulatoire par diminution des taux plasmatiques de LH (hormone lutéinisante) et de FSH (hormone folliculo-stimulante). [59]

Chez l'homme, une consommation chronique importante de cannabis est associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes, cependant sans preuve clinique de diminution de fertilité dans cette étude. [60] A l'inverse, une étude récente a démontré chez la femme une réduction de la fertilité, notamment *via* la perturbation de la libération hypothalamique de l'hormone GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires), conduisant à une réduction de la production d'oestrogènes et de progestérone ainsi qu'à des cycles menstruels anovulatoires.

Au niveau métabolique, la consommation chronique de cannabis perturbe également un autre système endocrinien puisqu'il est associé à une adiposité viscérale et à la résistance à l'insuline des tissus adipeux. Cependant, il ne semble pas induire de stéatose hépatique, d'insensibilité à l'insuline, d'altération de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques (libération d'insuline) ni d'intolérance au glucose. [61]

Enfin, la consommation de cannabis ne semble pas être associée à un dysfonctionnement thyroïdien, mais on retrouve des niveaux de TSH significativement diminués chez les consommateurs. [62]

### 3. Effets comportementaux

Comme énoncé précédemment, les zones de forte expression des récepteurs CB1 sont les ganglions de la base, le cervelet (effets réversibles sur les performances psychomotrices et la coordination motrice), l'hippocampe (effets réversibles sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives) et le cortex, surtout au niveau des fibres et des terminaisons présynaptiques, plus faiblement dans les dendrites et les soma des neurones principaux.

Pour rappel, l'activation des récepteurs CB1 par les endocannabinoïdes inhibe différents canaux calciques et module certains canaux potassiques présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux [14]. Cela entraîne une réduction de la libération de neurotransmetteurs, de la durée du potentiel d'action et de la fréquence de décharge neuronale, à l'origine d'une mise sous silence transitoire (d'où l'absence d'effets neurotoxiques) des neurones exprimant les CB1.

Si l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de certains neurones, cela ne signifie pas pour autant que les cannabinoïdes sont «inhibiteurs» des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits, par exemple d'un effet de « désinhibition » par lequel les endocannabinoïdes peuvent activer un circuit en inhibant des voies inhibitrices, les cannabinoïdes ont également la capacité, *in fine*, de provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou de noyaux cérébraux.

Les endocannabinoïdes produisent des effets somatiques similaires à ceux induits par les phytocannabinoïdes, chez l'animal [33]. Ces effets incluent chez le rongeur des réponses bien définies : antinociception, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie.

#### a) Effets moteurs

Des doses élevées de cannabinoïdes induisent chez la souris un comportement particulier : les souris restent dans un état de sédation apparente, mais bondissent (hyperréflexie) lors de *stimuli* tactiles ou auditifs. Chez le rat, des doses élevées de cannabinoïdes induisent un comportement de rotation autour du corps [33-35]. Dans le striatum, les endocannabinoïdes jouent un rôle inhibiteur sur le contrôle de la motricité qui s'opposerait aux effets facilitateurs de la dopamine. Par ailleurs, le cervelet participe lui aussi à certaines actions motrices des cannabinoïdes, comme l'ataxie et la perte de coordination.

### *b) Effet antinociceptif*

Les cannabinoïdes ont des effets antinociceptifs dans différents modèles animaux, et une molécule antagoniste de CB1 (SR141716A) est capable d'induire des effets hyperalgiques, suggérant l'existence d'un tonus endocannabinoïde analgésique [36]. Les endocannabinoïdes modulent la nociception par des mécanismes supraspinaux, spinaux et périphériques. La micro-injection centrale de cannabinoïdes a permis d'identifier différentes régions responsables de ces réponses, telles que la substance grise périaqueducale ou la partie rostroventromédiane du bulbe rachidien. Une partie des effets antinociceptifs centraux semble due à la modulation de l'activité du système inhibiteur descendant. Au niveau spinal, les cannabinoïdes sont efficaces pour inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit diamètre, et ils diminueraient la libération de neurotransmetteurs tels que la substance P, responsable de la transmission de la douleur [36]. De plus, les récepteurs vanilloïdes participeraient à ces réponses antinociceptives [37]. Enfin, au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 jouent un rôle synergique d'inhibition des *stimuli* nociceptifs [38] : une libération d'anandamide a ainsi été démontrée dans des modèles de douleurs d'origine inflammatoire.

### *c) Effets sur la mémoire*

Les cannabinoïdes, *via* les récepteurs CB1, diminuent l'acquisition des apprentissages et la mémoire de travail, mais n'ont pas d'effet sur la mémoire de référence, c'est à dire la mémoire implicite. Il s'agit des éléments de la mémoire auxquels l'individu fait appel sans même avoir conscience du phénomène de stockage préalable. Elle représente la base de connaissances accumulées au fur et à mesure de la vie et à laquelle nous faisons appel en permanence, le plus souvent très rapidement et sans véritable effort de récupération. L'hippocampe serait la principale structure responsable des effets des cannabinoïdes sur la mémoire : ainsi, les cannabinoïdes diminuent la potentialisation et la dépression à long terme observées dans les neurones de l'hippocampe [39]. Les endocannabinoïdes sont libérés par la stimulation des neurones hippocampiques, suggérant un rôle tonique important dans leur contrôle physiologique de la mémoire [40]. En accord avec ces résultats, les souris CB1<sup>-/-</sup> (souris génétiquement modifiées chez lesquelles l'expression du gène codant le récepteur CB1 est inhibée) semblent se comporter mieux que leurs congénères sauvages dans un test de mémorisation hippocampique [41].

#### *d) Autres effets comportementaux*

Les cannabinoïdes augmentent le sommeil par l'intermédiaire d'un lipide, l'oléamide (augmentation des phases lente et paradoxale), avec pour corollaire une diminution du temps d'éveil [42]. De plus, l'antagoniste CB1 cité précédemment (SR141716A) augmente l'état d'éveil, suggérant un rôle physiologique du système endocannabinoïdes dans le contrôle des états de sommeil et de vigilance.

Les effets des cannabinoïdes sur l'anxiété sont biphasiques : des effets anxiogènes ont été observés après l'administration de doses élevées de différents agonistes cannabinoïdes [43], tandis que des doses faibles induisent des effets anxiolytiques [44]. Par ailleurs, l'antagoniste SR141716A induit des effets anxiogènes, ce qui suggère que le blocage du tonus endocannabinoïdes augmente l'anxiété.

Des effets opposés des cannabinoïdes ont également été décrits concernant l'agressivité : l'administration chronique de doses élevées de  $\Delta^9$ -THC, induit une augmentation de l'agressivité chez le rat ; en revanche, des doses faibles, plus proches des doses éventuellement consommées par l'Homme *via* le cannabis, induisent une diminution de l'agressivité [45].

Enfin, un lipide de la même famille que les endocannabinoïdes, l'oléyléthanolamide, est impliqué dans le contrôle physiologique de la prise alimentaire [46].

### III. Mécanismes d'action des phytocannabinoïdes présents chez *Cannabis sativa*

#### A. Les phytocannabinoïdes : définition et voies de biosynthèse

Les phytocannabinoïdes sont des composés terpéno-phénoliques, chimiquement apparentés aux terpènes avec une structure cyclique dérivée d'un pyrophosphate de géranyle (sous-unité monoterpénique en C10). Le mévalonate cytosolique et le phosphate de méthylérythritol sont deux voies indépendantes qui seraient responsables de la biosynthèse des terpénoïdes. Le phosphate de méthylérythritol plastidial (provenant donc du plaste, un organite présent dans les cellules des eucaryotes chlorophylliens) serait responsable de la biosynthèse de la fraction terpénoïde cannabinoïde.

La première étape de la voie de biosynthèse des cannabinoïdes est la formation d'acide olivétolique. Cette étape combine deux voies principales, la voie terpénoïde et la voie polykétide, pour former le principal précurseur, l'acide cannabigérolique (CBGA). Celui-ci, à son tour, est oxydé par des flavases : l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique synthase ( $\Delta^9$ -THCA), l'acide cannabidiolique synthase (CBDA) et l'acide cannabichroménique synthase (CBCA), produisant ainsi respectivement l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique, l'acide cannabidiolique et l'acide cannabichroménique. (Figure 10)

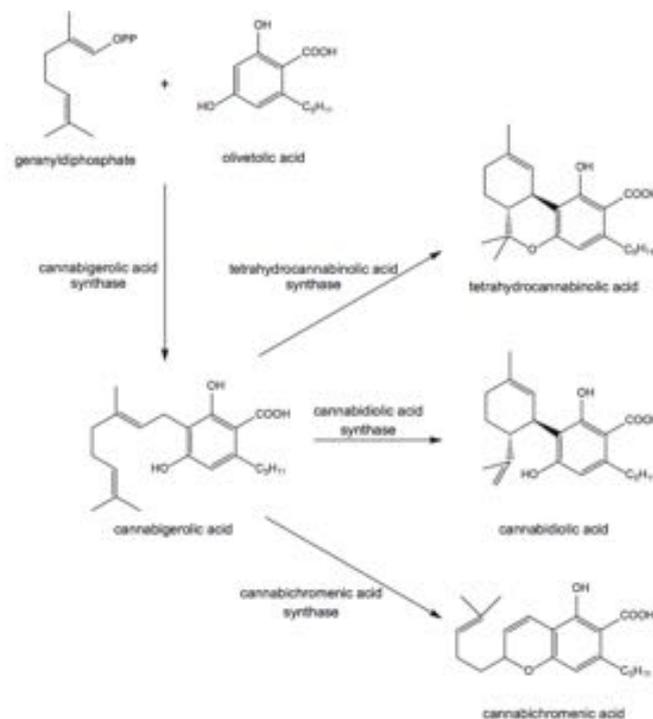


Figure 10 : Biosynthèse de l'acide tétrahydrocannabinolique et des cannabinoïdes apparentés [14]

## B. Cannabinoïdes endogènes présents chez *Cannabis sativa*

Le nombre total de composés naturels identifiés ou isolés chez *Cannabis sativa* a continué à augmenter au cours des dernières décennies. En 1980, une étude dénombrait 423 composés, et ce nombre a augmenté en 1995 pour atteindre 483. [63], [63] Entre 1995 et 2005, sept composés ont été ajoutés, totalisant 565 composés identifiés à ce jour. [64]

Parmi ces composés, un total de 120 cannabinoïdes ont été isolés, représentant environ 24% en masse des composants de la plante. La figure 11 représente les phytocannabinoïdes les plus décrits chez *C. sativa*. Ils peuvent être classés en différents types, dont les principaux sont : la classe  $\Delta^9$ -THC (qui comprend le  $\Delta^9$ -trans-tétrahydrocannabinol  $\Delta^9$ -THC (Figure 13) ou encore la  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine (THCV - Figure 14)),  $\Delta^8$ -trans-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabigérol (CBG- Figure 18), cannabichromène (CBC - Figure 19), cannabidiol (CBD - Figure 16), cannabivarine (CBV), cannabiodiol (CBND), cannabielsoïne (CBE), cannabicyclol (CBL), cannabinoïde (CBN - Figure 15) ou encore la cannabidivarine (CBDV - figure 17).

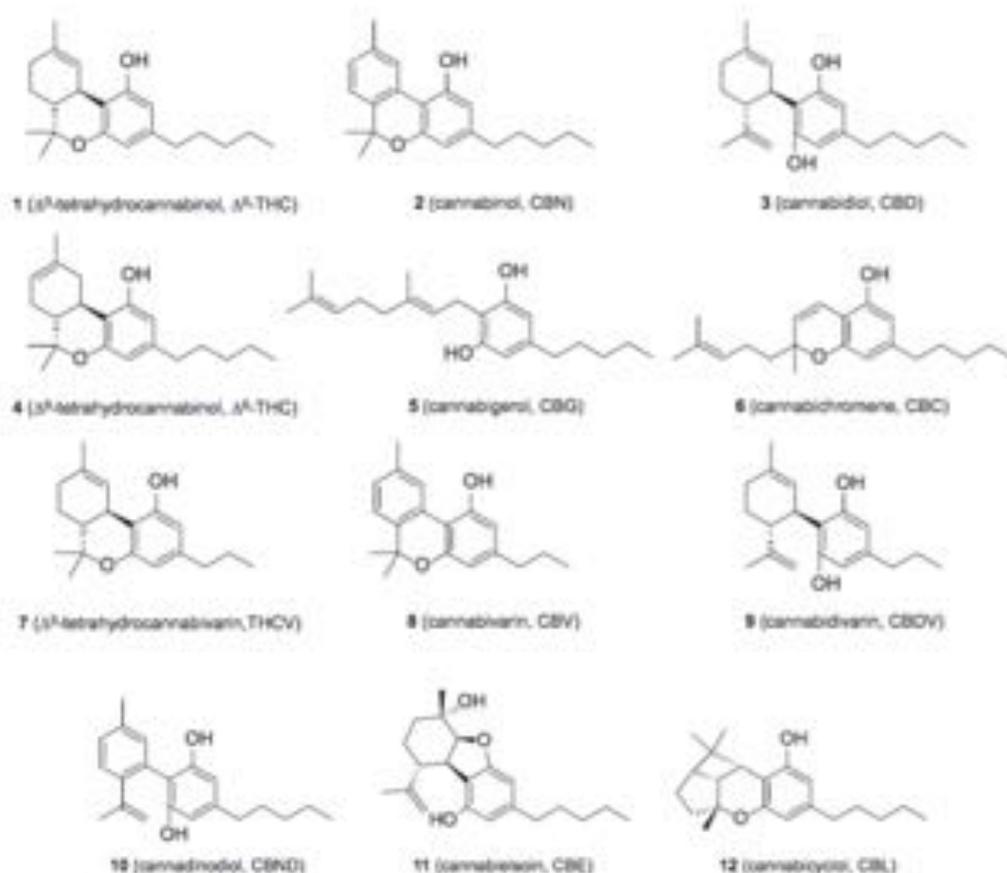


Figure 11 : Structure chimique de certains phytocannabinoïdes présents chez *C. sativa*

Le type  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol représente la plus grande proportion, environ 17,3% de la teneur totale en phytocannabinoïdes de la plante, suivie de près par le cannabigérol (Figure 12). Il faut noter que la proportion de chaque cannabinoïde dans la plante dépend toutefois des conditions de croissance, de la localisation géographique, des méthodes de traitement de la plante et de la variété ou du chimiotype de la plante. On comprend donc que les effets pharmacologiques et psychoactifs du cannabis dépendent des conditions dans laquelle la plante a poussé.

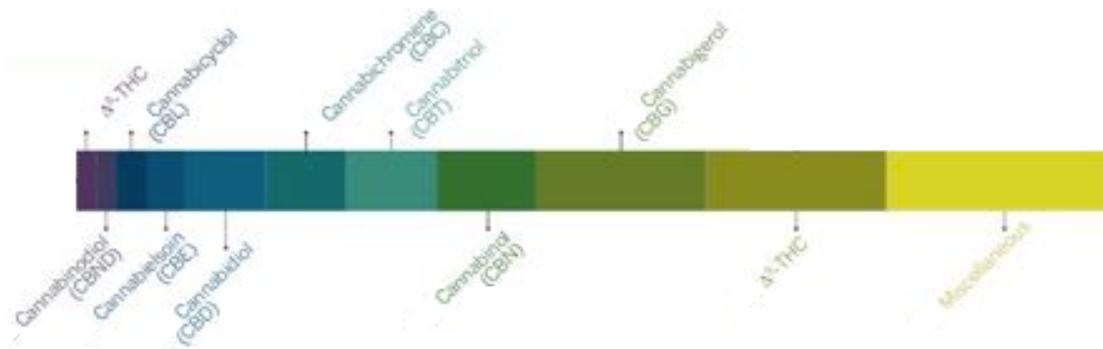


Figure 12 : Proportion des différents cannabinoïdes présents dans la plante entière de cannabis [65]

### C. Action pharmacologique des phytocannabinoïdes de *Cannabis sativa*

Comme discuté précédemment, le cannabis, *via* ses phytocannabinoïdes, représente un intérêt récréatif et thérapeutique depuis des milliers d'années. La structure du principal phytocannabinoïde obtenu à partir du cannabis, le  $\Delta$ 9-trans-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), a été rapportée en 1964. [10] L'effet psychotrope de cette molécule a limité l'étendue de son utilisation en médecine et a entraîné son retrait des pharmacopées française en 1953, puis britannique en 1971. Malgré cela, des campagnes d'automédication dirigées par les patients ont montré différents avantages thérapeutiques, tels que le contrôle de la douleur et des vomissements, le contrôle des convulsions ou encore des propriétés anti-inflammatoires.

De nombreuses études scientifiques se sont intéressées aux mécanismes d'action pharmacologique des différents cannabinoïdes présents dans la plante, afin d'expliquer les bénéfices thérapeutiques observés.

## 1. Pharmacologie du $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

### a) Via les récepteurs cannabinoïdes

Comme de nombreux agonistes synthétiques des récepteurs CB1 développés jusqu'à présent, le  $\Delta^9$ -THC est également capable d'inhiber l'activité de l'adénylate cyclase. Cependant, le  $\Delta^9$ -THC n'inhibe pas l'adénylate cyclase de façon aussi efficace que d'autres agonistes synthétiques du récepteur CB1, ce qui a conduit à sa classification en tant qu'agoniste partiel. [66]

Le  $\Delta^9$ -THC active non seulement les récepteurs CB1 *in vitro* mais également *in vivo*. Son activité *in vivo* au niveau des récepteurs CB1 a été évaluée dans une batterie de tests comportementaux connus pour produire des résultats associés à l'activation du récepteur CB1 : inhibition de l'activité locomotrice, sensibilité réduite à la douleur, température corporelle réduite et immobilité (catalepsie). À des doses de 0,03 à 20 mg/kg, le  $\Delta^9$ -THC est actif dans tous les tests effectués et les effets ont été bloqués par un antagoniste des récepteurs CB1, le rimonabant (10 mg/kg), montrant ainsi que les effets comportementaux du  $\Delta^9$ -THC sont dus à son action sur le récepteur CB1.

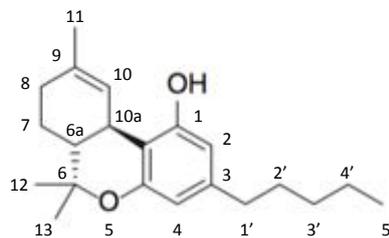


Figure 13 : Structure chimique numérotée du  $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

Il existe également des preuves *in vitro* et *in vivo* selon lesquelles le  $\Delta^9$ -THC se lie au récepteur CB2 et l'active. L'affinité de liaison du  $\Delta^9$ -THC au niveau des récepteurs CB2 est toutefois inférieure à celle au niveau des récepteurs CB1.

Etant un agoniste partiel, le  $\Delta^9$ -THC a un effet mixte agoniste-antagoniste. Cela dépend de la proportion de récepteurs aux cannabinoïdes qui sont à l'état «actif» dans les tissus, couplés à leurs mécanismes effecteurs, ou à l'état «inactif», découplés de leurs mécanismes effecteurs. De plus, cet effet mixte dépend également de la présence d'autres agonistes des récepteurs cannabinoïdes synthétiques ou endogènes, et éventuellement de différences d'espèce entre les études.

Chez des sujets humains en bonne santé, l'administration intraveineuse de  $\Delta^9$ -THC provoque des réactions psychotiques aiguës et un déclin temporaire du fonctionnement cognitif. [67]

### *b) Via d'autres récepteurs*

L'effet psychotrope bien connu du  $\Delta 9$ -THC dépend de son activité partiellement agoniste au niveau des récepteurs CB1. Cependant, cette molécule exerce également des effets sur des cibles moléculaires extérieures au système endocannabinoïde.

Les récepteurs aux cannabinoïdes et les récepteurs sérotoninergiques (5HT<sub>3</sub>) sont tous deux impliqués dans le contrôle de la douleur et des vomissements. Plusieurs études montrent que l'activité des agonistes des récepteurs cannabinoïdes sur le contrôle de la douleur et des vomissements peut être partagée par leur effet antagoniste sur les récepteurs 5HT<sub>3</sub>.

Les récepteurs de la glycine sont impliqués dans la transmission de la douleur et la libération de la dopamine par les neurones de la région tegmentale ventrale. Plusieurs études ont montré que de faibles concentrations de  $\Delta 9$ -THC au niveau des récepteurs de la glycine potentialisaient l'amplitude des courants activés par la glycine dans les neurones par le biais d'un mécanisme indépendant du récepteur cannabinoïde. Par conséquent, le  $\Delta 9$ -THC pourrait être important pour l'analgésie et la toxicomanie.

Le  $\Delta 9$ -THC est également un agoniste du récepteur PPAR $\gamma$  (récepteur gamma activé par les proliférateurs des peroxyosomes). De par son action agoniste sur ce récepteur, le  $\Delta 9$ -THC a des effets sur la vasodilatation de l'aorte et des artères mésentériques supérieures de façon dose-dépendante. En effet, l'action du  $\Delta 9$ -THC conduit à une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase, entraînant ainsi une augmentation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), facteur de vasodilatation prédominant dans les artères mésentériques supérieures.

*In vivo*, l'action du  $\Delta 9$ -THC sur PPAR $\gamma$  cause une réduction du taux de croissance tumorale, dans un modèle de carcinome hépatocellulaire. [68]

Ainsi, même si le  $\Delta 9$ -THC a des effets psychotropes indésirables, médiés par les récepteurs CB1, il est important de se rappeler que ce phytocannabinoïde présente toute une gamme d'effets pharmacologiques importants. Ces effets peuvent être médiés à la fois par les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2 ou *via* des récepteurs non cannabinoïdes.

## 2. Pharmacologie de la $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine (THCV)

La  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine est incluse dans la classe chimique du  $\Delta^9$ -THC qui, comme mentionné précédemment, constitue la majeure partie de la teneur en phytocannabinoïdes de *C. sativa* (Figure 14). Etant l'analogue *n*-propylique du  $\Delta^9$ -THC, la THCV a des cibles moléculaires et des effets pharmacologiques différents de celui du  $\Delta^9$ -THC.

### a) Via les récepteurs cannabinoïdes

À de faibles concentrations, cette molécule bloque les récepteurs CB1 *in vitro* et *in vivo* (antagoniste), mais il est intéressant de noter qu'à des doses élevées, il agit comme un agoniste de CB1 *in vivo* mais pas *in vitro*. Ainsi, l'antagonisme des récepteurs CB1 par la  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine module la neurotransmission inhibitrice dans le cervelet. Ce phénomène mixte antagoniste/agoniste entraîne des effets opposés sur l'antinociception et sur l'activité locomotrice en fonction de la concentration utilisée. Cette disparité dans l'effet pharmacologique de la  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine, en fonction de la concentration utilisée, met en évidence l'importance de connaître la concentration de chaque phytocannabinoïde dans le matériel végétal de cannabis entier et ses extraits, lorsqu'il est utilisé à des fins thérapeutiques. Il a été également montré que la  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine était un agoniste partiel du récepteur CB2 à la fois *in vitro* et *in vivo*, à des concentrations plus élevées que celles auxquelles il active les récepteurs aux cannabinoïdes.

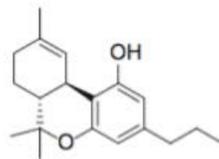


Figure 14 : Structure chimique du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine

### b) Via d'autres récepteurs

La  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarine peut agir sur des cibles extérieures au système cannabinoïde, comme le prouve son interaction avec les canaux cationiques du potentiel du récepteur transitoire (TRP), à des concentrations plus élevées que celles auxquelles il agit au niveau des récepteurs CB1 ou CB2. Cette action pourrait avoir des avantages pour la régulation de diverses fonctions cellulaires, puisque ces canaux TRP sont présents dans la membrane plasmique de nombreux types cellulaires, dans de nombreux tissus, et qu'ils agissent en tant que canaux cationiques (perméables aux ions sodium, calcium et magnésium) ce qui en fait de puissants régulateurs de nombreuses fonctions cellulaires. [69]

### 3. Pharmacologie du cannabinoïde (CBN)

Le cannabinoïde est un produit d'oxydation du  $\Delta^9$ -THC et on le trouve en grande quantité dans le cannabis séché et vieilli : il n'est donc pas présent dans la plante fraîche (Figure 15). Les produits de cannabis dégradés ou oxydés, tels que le cannabis de mauvaise qualité et le « haschisch » produit de manière traditionnelle, sont riches en cannabinoïde.

Le CBN, tout comme le  $\Delta^9$ -THC, agit à la fois sur les récepteurs CB1 et CB2 mais avec une plus grande affinité pour les récepteurs CB2 que les récepteurs CB1. C'est un agoniste des récepteurs CB1, mais, concernant son action sur les récepteurs CB2, les données sont contradictoires.

L'effet psychoactif de cette molécule est faible, contrairement au  $\Delta^9$ -THC. D'après différentes études, le CBN aurait de multiples effets. C'est un agent antibactérien actif contre des souches résistantes aux antibiotiques traditionnels (SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline). [70] Il s'agirait également d'un puissant neuroprotecteur : chez le rongeur, le CBN permet de retarder l'aggravation des symptômes dans un modèle de sclérose latérale amyotrophique, une pathologie neurodégénérative. [71] De plus, le CBN aurait un effet orexigène important, d'après une étude réalisée chez le rat, et pourrait ainsi être une alternative non psychoactive du  $\Delta^9$ -THC pour augmenter l'appétit. [72] Le CBN est également décrit comme étant un puissant agent anti-inflammatoire, capable de soulager les symptômes dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde chez le rongeur. [73] Enfin, un des principaux effets du cannabinoïde connu mais peu décrit finalement, est un effet sédatif. Une seule étude a été menée chez l'Homme à ce sujet, dans les années 1970, mais aucun des participants à l'étude n'a décrit d'action sédatif du CBN suite à l'ingestion de la molécule. [74] Certes, cette étude n'est pas suffisante pour conclure sur l'effet ou l'absence d'effet du CBN seul sur la sédation, mais elle a montré une synergie d'action entre le CBN et le  $\Delta^9$ -THC, clairement connu pour son action sédatif, lorsque ces molécules étaient ingérées ensemble. En effet, les participants à l'étude ont décrit une somnolence accrue en présence du CBN et du  $\Delta^9$ -THC par rapport à la prise du  $\Delta^9$ -THC seul.

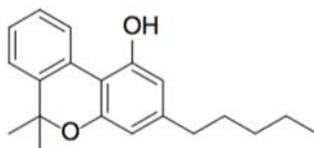


Figure 15 : Structure chimique du cannabinoïde (CBN)

#### 4. Pharmacologie du cannabidiol (CBD)

##### a) *Par modulation de la voie endocannabinoïde*

Le cannabidiol (Figure 16) est un phytocannabinoïde non psychotrope, présent à de forts taux dans les plants de Cannabis. Cette molécule n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 et de récentes études suggèrent qu'il pourrait être un modulateur allostérique négatif du récepteur CB1, agissant ainsi comme un antagoniste non compétitif du  $\Delta$ 9-THC et d'autres agonistes du récepteur CB1. [75] Les modulateurs allostériques modifient la puissance et l'efficacité des ligands mais n'activent pas le récepteur eux-mêmes.

De plus, il a été démontré que le CBD antagonisait certains effets indésirables du  $\Delta$ 9-THC, notamment la sédation et la tachycardie, tout en apportant des propriétés analgésiques, antiémétiques et anticancérigènes. Dans plusieurs essais cliniques récents, l'utilisation de CBD a permis l'administration de doses plus élevées de  $\Delta$ 9-THC, fournissant ainsi des preuves de l'efficacité clinique et de la sécurité des extraits à base de cannabis, dans le traitement de la spasticité, de la douleur centrale et des symptômes des voies urinaires inférieures dans la sclérose en plaques, ainsi que les troubles du sommeil, les douleurs périphériques neuropathiques, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la douleur d'origine cancéreuse. Ces études tendent ainsi à montrer que l'association du  $\Delta$ 9-THC et du CBD augmente l'efficacité clinique tout en réduisant les événements indésirables. [76], [77]

##### b) *Via d'autres récepteurs*

En dehors du système endocannabinoïde, le CBD a de nombreuses cibles et donc une multitude d'effets physiologiques. En effet, certaines études ont montré un effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur, anti-arythmique ou encore anti-émétique.

Via les récepteurs à l'adénosine, le CBD a une action immunosuppressive, importante pour limiter le stress et l'inflammation cellulaires. Cette action pourrait expliquer l'effet du CBD sur l'amélioration des symptômes de l'arthrite et de la sclérose en plaques. Grâce à ce mécanisme d'action, cette molécule semble également avoir un effet antiarythmique, puisqu'elle est capable d'inhiber une tachycardie ventriculaire induite chez le rat. [78]

Le CBD agit également sur les récepteurs de la sérotonine  $5HT_{1A}$  et implique différentes réponses physiologiques telles que les réponses au stress, les nausées et les vomissements et les effets anxiolytiques et antidépresseurs. Contrairement au  $\Delta$ 9-THC, pour lequel les effets antiémétiques sont médiés à la fois par les récepteurs CB1 et les récepteurs  $5HT_3$ , il apparaît que le CBD exerce ses effets antiémétiques principalement par le biais des récepteurs  $5HT_{1A}$ .

De par son action sur les récepteurs de la glycine  $\alpha 1$  et  $\alpha 1\beta$ , le CBD a des propriétés anti-inflammatoires et est capable de supprimer les douleurs neuropathiques *in vivo*. [79]

Enfin, des effets neuroprotecteurs ont été mis en évidence par l'augmentation du débit sanguin cérébral et la réduction du volume d'infarctus dans un modèle murin d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne, indépendamment d'une action *via* le récepteur CB1. [14]

Le caractère non psychotrope du CBD est prometteur pour son utilisation en clinique et sa modulation des effets du  $\Delta 9$ -THC pourrait être bénéfique en thérapeutique. Un exemple concret de l'utilité de cette association est la spécialité pharmaceutique Sativex<sup>®</sup> (actuellement non commercialisée en France), destinée au traitement de la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques. Cette spécialité contient deux extraits de plantes différents (extraits mous) de *Cannabis sativa L* (feuille et fleur de cannabis), correspondant à des quantités égales de CBD et de  $\Delta 9$ -THC. Dans ce médicament, fonctionnellement, et non pharmacologiquement, le CBD antagonise les effets indésirables du  $\Delta 9$ -THC, augmentant ainsi son indice thérapeutique. [76] Cependant, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le Service Médical Rendu (SMR) du Sativex<sup>®</sup> comme étant faible (avis favorable au remboursement) et l'Amélioration du SMR comme étant inexistant (c'est à dire pas de progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants), dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez l'adulte.

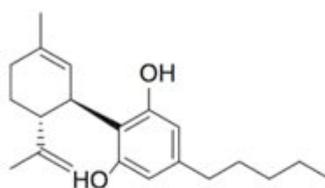


Figure 16 : Structure chimique du cannabidiol (CBD)

## 5. Cannabidivarine (CBDV)

Il s'agit d'un analogue du CBD, également non psychoactif (Figure 17). Cette molécule ne possède qu'une très faible affinité pour le récepteur CB1, et ses effets sont donc principalement indépendants de la voie cannabinoïde. Les plants de *Cannabis sativa* les plus riches en CBDV sont ceux de la variété indica, retrouvés au nord de l'Inde. *In vivo*, la CBDV a montré des propriétés anticonvulsivantes importantes dans différents modèles animaux et elle est actuellement en phase 2 d'essais cliniques en tant que médicament antiépileptique

mais les mécanismes d'action sous-jacent à ces effets restent cependant à déterminer. [80], [81]

En plus d'être actuellement dans des essais cliniques pour l'épilepsie, la CBDV est également testée dans des essais cliniques afin de vérifier ses effets sur les gliomes (tumeurs cérébrales des cellules gliales formant l'environnement des neurones), le diabète de type 2 et la schizophrénie. La FDA (« Food and Drug Administration », c'est à dire l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) a autorisé son usage comme médicament orphelin pour l'encéphalopathie néonatale hypoxique-ischémique [141]. Ce phytocannabinoïde, tout comme le CBD, se révèle donc être un constituant thérapeutique prometteur du cannabis.

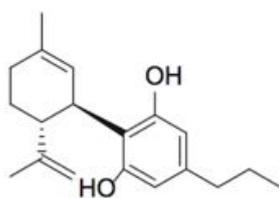


Figure 17 : Structure chimique de la cannabidivarine (CBDV)

## 6. Cannabigérol (CBG)

Le cannabigérol (Figure 18) est un phytocannabinoïde non psychotrope, comme le cannabidiol (Figure 17). La forme « acide carboxylique » de ce phytocannabinoïde, l'acide cannabigérolique (CBGA), est un précurseur métabolique de la voie de synthèse des cannabinoïdes.

### a) Via les récepteurs cannabinoïdes

L'effet non psychotrope du CBG s'explique de par sa faible affinité pour les récepteurs CB1 et il a été confirmé *in vivo* qu'il ne produisait pas d'effets psychotropes. Cependant, il affecte indirectement le tonus endocannabinoïde en inhibant des protéines de transport intracellulaires (protéines de liaison aux acides gras 5 et 7, HSP 70, albumine et autres) qui transportent l'anandamide (AEA) de la membrane plasmique vers ses enzymes métaboliques pour sa dégradation. Ainsi, le CBG permet indirectement d'augmenter les niveaux de cette molécule et d'activer le système cannabinoïde. [82]

### b) *Via d'autres récepteurs*

Dans une étude chez la souris, le CBG a agi comme un puissant agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$ . La même étude a montré que le CBG était capable de bloquer modérément les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Cet effet est opposé à celui du CBD sur ces mêmes récepteurs et explique la capacité du CBG à bloquer les effets antinauséux et antiémétiques du CBD.

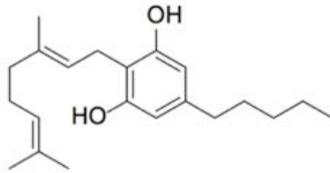


Figure 18 : Structure chimique du cannabigérol (CBG)

## 7. Cannabichromène (CBC)

Le cannabichromène (Figure 19) ne possède pas une affinité significative pour les récepteurs CB1 ou CB2, mais il affecte cependant indirectement le tonus endocannabinoïde en augmentant les concentrations d'anandamide, tout comme le cannabigérol. Il n'est pas non plus psychoactif.

L'action pharmacologique la plus notable du CBC est très probablement son effet sur les canaux cationiques TRP. C'est un agoniste très puissant des canaux TRPA1, mais également TRPV3 et TRPV4. [14]

Enfin, l'activité antibactérienne et antifongique du CBC a été évaluée au début des années 80, sur des bactéries gram-positives et gram-négatives et des champignons filamenteux ainsi que des levures. Les résultats ont montré une activité antibactérienne forte *in vitro* et une activité antifongique modérée sur les souches testées. [83]

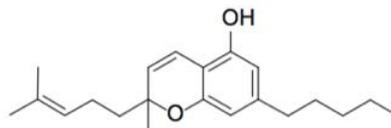


Figure 19 : Structure chimique du cannabichromène (CBC)

## 8. Pharmacologie des autres phytocannabinoïdes

Comme énoncé précédemment, le cannabis contient de nombreux phytocannabinoïdes, psychoactifs ou non, mais certains sont encore mal connus à ce jour. Le  $\Delta$ 8-trans-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC) provient de l'isomérisation du  $\Delta$ 9-THC ou encore de la transformation du cannabinoïde ou du cannabidiol (Figure 11). Ses effets sont peu décrits dans la littérature. Le cannabinoïde (CBND) est un phytocannabinoïde psychoactif présent en faible quantité dans le cannabis et serait un dérivé du cannabidiol et du cannabinoïde (Figure 11). Le cannabielsoïne (CBE), quant à lui, est un précurseur du cannabidiol et, comme lui, est non psychoactif (Figure 11). Le cannabicyclol (CBL) n'est également pas psychoactif et est un produit de dégradation, tout comme le cannabinoïde (Figure 11).

De par la multitude de composés, cannabinoïdes ou non, que *C. sativa* contient, on comprend bien l'intérêt thérapeutique que cette plante représente. Cependant, ces constituants ont des mécanismes d'action complexes, et encore peu connus pour certains d'entre eux. Il est donc nécessaire de continuer à étudier ces molécules, non seulement séparément mais également en association, pour mettre en évidence de possibles effets synergiques.

### D. Variabilité des cannabinoïdes dans les plantes

La teneur en cannabinoïdes dans le cannabis dépend de nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques à la plante : la photopériode, la température, le taux d'humidité ou encore la variété botanique.

Par exemple, le taux de  $\Delta$ 9-THC dans les plants de cannabis (principalement dans les fleurs femelles) peut varier de 15% à plus de 30% dans certaines variétés hybrides, ayant ainsi des effets psychoactifs plus ou moins puissants. De même, il existe aujourd'hui des produits dérivés du cannabis (marijuana, haschich, huile) consommables légalement. Ainsi, certaines variétés de cannabis, dépourvues de propriétés stupéfiantes (ou chanvre), peuvent être utilisées à des fins industrielles et commerciales sous trois conditions cumulatives :

- les variétés de chanvre autorisées figurent sur une liste définie (*cf.* arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis) [84];
- seules les graines et les fibres peuvent être utilisées, l'utilisation des fleurs est quant à elle interdite ;

- la plante doit avoir une teneur inférieure à 0,2% en  $\Delta$ 9-THC (par rapport à la matière sèche) ainsi, la présence de  $\Delta$ 9-THC dans les produits finis, quel que soit son taux, est interdite. Selon le cadre légal, la détermination quantitative du  $\Delta$ 9-THC est réalisée par chromatographie en phase gazeuse après extraction par un solvant des inflorescences femelles pour chaque plante sélectionnée.

Les produits à base de CBD sont donc interdits s'ils contiennent du THC quel que soit le taux et s'ils ne sont pas obtenus à partir de variétés et de parties de plantes autorisées.

### **1. Age et condition de culture**

Les jeunes plants de cannabis contiennent principalement des acides cannabidioliques et du cannabidiol (environ 80 % des cannabinoïdes totaux) mais sont pauvres en  $\Delta$ 9-THC. Avec l'augmentation de température, la proportion d'acide cannabidiolique et de cannabidiol diminue, alors que celle du  $\Delta$ 9-THC s'élève.

### **2. Sexe**

Pendant la croissance, les pieds mâles montrent une plus forte concentration de THC dans les feuilles que les pieds femelles et c'est seulement durant les phases adultes que les femelles développent un plus grand taux de  $\Delta$ 9-THC. [85] Ce sont les pieds femelles qui sont ainsi utilisés pour un usage récréatif, car plus riches en molécules psychoactives.

### **3. Variété**

La concentration en cannabinoïdes dans la résine varie selon l'origine géographique de la plante. Une analyse chimique minutieuse peut apporter des renseignements sur l'origine géographique de la drogue. [85]

Les hybridations de différentes variétés entre elles permettent de sélectionner des traits particuliers de la plante (caractère d'autofloraison, modification du ratio  $\Delta$ 9-THC/CBD, modification de la photopériode,...).

## **IV. Utilisation du cannabis comme drogue psychoactive**

### **A. Formes et modes de consommation existants**

Le cannabis peut être consommé sous des formes diverses et variées, entraînant ainsi des effets pharmacologiques plus ou moins puissants (Figure 20).

#### **1. Inhalation**

Le principal mode de consommation du cannabis dans le monde, pour un usage récréatif, se fait par inhalation du produit de combustion des fleurs séchées ou de résine de cannabis. Les fleurs de cannabis séchées et affinées sont les sommités fleuries, constituées d'un amas de bractées enveloppant chacune deux stigmas femelles (marijuana). La résine de cannabis (haschich) quant à elle est réalisée par une extraction mécanique (frottement ou tamisage) des sommités fleuries pour récolter la résine. Le résultat de ces opérations se présente sous forme d'une pâte malléable dont la couleur peut varier du jaune au noir selon la variété de cannabis et le procédé d'extraction. Le haschich vendu de façon illégale en France est souvent altéré par divers produits de « coupage » (henné, paraffine, plastiques, huile de vidange, colle, mercure, plomb) et le taux de  $\Delta^9$ -THC varie classiquement entre 3 et 30%.

Toutes ces préparations sont destinées à être fumées, pures ou mélangées à du tabac dans du papier à cigarette ou *via* l'utilisation d'un vaporisateur.

#### **2. Ingestion**

Il existe plusieurs formes de cannabis pouvant être ingérées. Le beurre infusé au cannabis est réalisé par filtration puis décantation d'une infusion de feuilles ou de fleurs chauffée avec du beurre et de l'eau. Il est utilisé en cuisine, en pâtisserie ou lors de la préparation de thés. Il existe également plusieurs types d'huile de cannabis, avec des effets opposés :

- l'huile alimentaire, obtenue par pression à froid du chènevis (graine de chanvre), qui jouit d'une excellente réputation diététique, en raison de sa teneur en acides gras de type oméga 3 et 6 (acides gras polyinsaturés) ainsi qu'une faible teneur en acides gras saturés. Non-filtrée, elle a une couleur verte, et un goût noisette. On la trouve en vente libre dans les magasins bio, les boutiques spécialisées de vente d'huile, les producteurs et revendeurs, et depuis peu dans certains supermarchés. Elle n'a bien sûr aucun effet psychoactif.

- l'huile de cannabis (aussi appelée teinture mère de cannabis) est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse qui résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60 % de  $\Delta^9$ -THC. Consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes importants.

### 3. Autres voies d'administrations

Certaines spécialités pharmaceutiques (gélules, spray buccal, capsules) comme le Marinol<sup>®</sup>, le Sativex<sup>®</sup> ou le Cesamet<sup>®</sup> sont aujourd'hui commercialisées dans plusieurs pays, pour des indications thérapeutiques bien définies. Ces formes seront évoquées dans la deuxième partie de ce manuscrit. Enfin, il existe également des pommades au cannabis, utilisées pour traiter des affections cutanées telles que l'eczéma ou le psoriasis. Des suppositoires pour un usage récréatif ou encore des pansements existent également selon certaines sources. [86]



Figure 20 : Modes et formes de consommation du cannabis existants à ce jour [86]

## B. Pharmacocinétique

Nous nous intéressons ici à la pharmacocinétique des produits à base de cannabis utilisés par inhalation de fumée, principal mode de consommation du cannabis dans le monde.

### 1. Absorption

Après inhalation, 15 % à 50 % du  $\Delta^9$ -THC présents dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin. [87] Cette absorption est très rapide : les concentrations sanguines maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation de façon dose-dépendante (Figure 21 - ronds blancs). Comme dit précédemment, le  $\Delta^9$ -THC est très lipophile et se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, dont le cerveau. Une forte fixation tissulaire est responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines de  $\Delta^9$ -THC.

Cette forte lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs prolongés (Figure 21 - carrés noirs), pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée 45 à 150 minutes après l'arrêt de la consommation. [88]

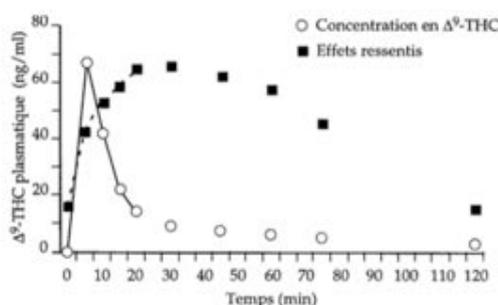


Figure 21 : Concentrations en  $\Delta^9$ -THC et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de  $\Delta^9$ -THC [89]

### 2. Métabolisation

Le  $\Delta^9$ -THC subit, au niveau des microsomes hépatiques (cytochromes P450), un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants (Figure 22 - [90]) :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH- $\Delta^9$ -THC), un métabolite psychoactif. Des études chez l'animal ont permis de montrer que son principal transporteur dans le sang était l'albumine, tandis que le  $\Delta^9$ -THC est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la pénétration

du 11-OH- $\Delta^9$ -THC dans le cerveau est plus importante que ne l'est celle du  $\Delta^9$ -THC [91] ;

- le 8- $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (8- $\beta$ -OH- $\Delta^9$ -THC), qui est potentiellement psychoactif, mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide ;

- le 8- $\beta$ ,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et le 8- $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs ;

- le 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC-COOH) obtenu par oxydation du 11-OH- $\Delta^9$ -THC, ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du  $\Delta^9$ -THC, les concentrations en  $\Delta^9$ -THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de  $\Delta^9$ -THC décroissent.

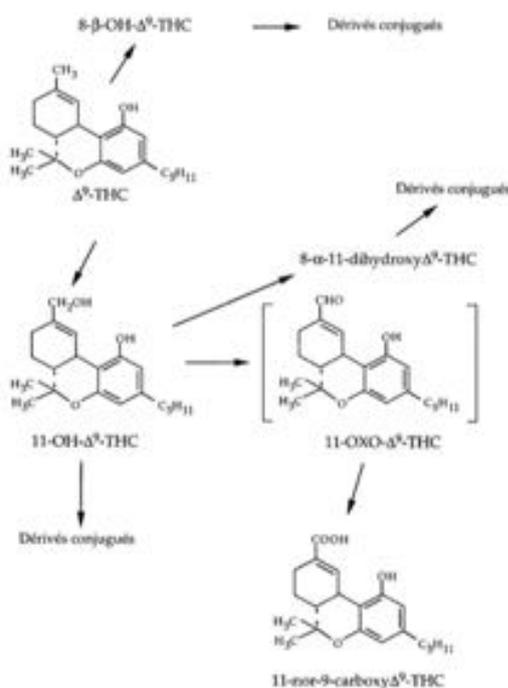


Figure 22 : Principales voies métaboliques du  $\Delta^9$ -THC (d'après [90])

Du fait de sa forte lipophilie, le  $\Delta^9$ -THC franchit, chez la femme enceinte, la barrière fœtoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère. [92]

Plusieurs études *in vitro* ont montré une implication des enzymes de métabolisation hépatiques dans la métabolisation des phytocannabinoïdes, notamment le cytochrome P450 (CYP) et ses isoformes 2C9, 3A4 pour le  $\Delta$ 9-THC, le CBD ou encore le CBN.

*In vivo*, l'utilisation d'un inhibiteur enzymatique du CYP 3A4 (kétoconazole) en association avec une prise par inhalation d'un extrait de cannabis cause une augmentation de l'exposition au  $\Delta$ 9-THC et au CBD, montrant l'implication de ce cytochrome dans la métabolisation de ces molécules. Enfin, des données cliniques ont montré une augmentation de l'exposition au  $\Delta$ 9-THC chez les individus porteurs de variantes génétiques associées à une fonction diminuée du CYP 2C9. A l'inverse, concernant le CBD, l'isoforme 2C9 ne semble pas être impliqué dans sa métabolisation. [93]

Ces données suggèrent donc un potentiel d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au  $\Delta$ 9-THC chez les individus dont la fonction CYP 2C9 ou 3A4 est diminuée, et de l'exposition au CBD chez les individus dont la fonction CYP3A4 est diminuée. De plus, les changements dans l'exposition au  $\Delta$ 9-THC et au CBD avec la rifampicine (inducteur enzymatique) suggèrent un potentiel d'induction forte de ces voies pour provoquer des réductions significatives de l'exposition au  $\Delta$ 9-THC et au CBD. [94]

### **3. Elimination**

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies : digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du  $\Delta$ 9-THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de  $\Delta$ 9-THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH- $\Delta$ 9-THC et de  $\Delta$ 9-THC-COOH. En raison de sa forte fixation tissulaire, le  $\Delta$ 9-THC est éliminé lentement dans les urines, avec des demi-vies d'élimination comprises entre 44 et 60 heures. Chez de gros consommateurs réguliers, le  $\Delta$ 9-THC-COOH peut être encore présent dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation. [21]

En conclusion, la vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre et dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation. De plus, comme dit précédemment, il existe une variabilité inter-individuelle concernant la métabolisation hépatique de certains cannabinoïdes, et il semblerait que les fumeurs réguliers soient capables de métaboliser le  $\Delta$ 9-THC plus rapidement que les sujets n'ayant jamais consommé auparavant. [95][96]

### C. Epidémiologie de l'usage récréatif du cannabis

D'après une étude réalisée au sein de la population américaine, la proportion de personnes dépendantes au cannabis diminue avec l'âge, et est plus importante chez les hommes que chez les femmes [97].

Le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents. En 2014, un collégien sur dix déclare avoir déjà consommé du cannabis. À l'exemple de celle de l'alcool, cette expérimentation se caractérise donc par une très forte progression entre la 6<sup>e</sup> (1,4 %) et la fin du collège, où elle est rapportée par près d'un jeune sur quatre (23,9 %). Parmi les plus jeunes, l'expérimentation concerne essentiellement les garçons alors que, par la suite, les écarts de niveaux entre les garçons et les filles s'amenuisent nettement. [98]

En 2017, près de quatre adolescents de 17 ans sur dix ont déjà fumé du cannabis au cours de leur vie (39,1 %). Les consommations sont d'autant plus masculines que leur fréquence est élevée, notamment les niveaux d'usages réguliers qui varient du simple au double entre filles et garçons (4,5 % vs 9,7 %).

En 2016, 42 % des adultes âgés de 18 à 64 ans déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Cette expérimentation, qui souvent pour les plus âgés s'avère très ancienne, est davantage le fait des hommes que des femmes (51 % contre 34 %). [99]

Avec des premiers usages qui se déroulent principalement entre 15 et 25 ans et une proportion d'expérimentateurs de cannabis maximale entre 26 et 34 ans pour les deux sexes, l'usage de cannabis demeure avant tout un phénomène générationnel. La consommation actuelle concerne surtout les plus jeunes et les hommes (28 % des 18-25 ans, 35 % des hommes et 21 % des femmes de cette tranche d'âge). Elle diminue ensuite avec l'âge pour ne plus atteindre que 2 % de la population au-delà de 55 ans. La proportion d'usagers actuels est restée stable pour les deux sexes entre 2014 et 2016, alors qu'elle avait augmenté de façon notable entre 2010 et 2014, passant de 8 % à 11 %.

En Europe, les niveaux d'usage de cannabis opposent schématiquement l'Europe du Nord, peu consommatrice, à l'Europe de l'Ouest et du Sud. La France devance clairement les autres membres de l'Union européenne avec une prévalence d'usage nettement supérieure aux prévalences observées dans la plupart des autres pays. L'Italie, la République tchèque et l'Espagne complètent le quatuor des pays dans lesquels les usagers sont les plus nombreux.

## D. Dépistage

Le sang est le liquide biologique le plus approprié dans tout contexte médico-légal visant à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis puisque seule l'analyse du sang par des méthodes spécifiques permet de différencier principes actifs et métabolites psychoactifs ou non.

Cependant, concernant le dépistage rapide d'une consommation de cannabis, les urines apparaissent comme le prélèvement le plus approprié, puisque les concentrations en  $\Delta^9$ -THC-COOH y sont généralement très élevées.

Enfin, l'excrétion des cannabinoïdes du flux sanguin vers la salive est très faible. [21]

En France, lors de contrôle de dépistage d'un usage récréatif de cannabis, les substances recherchées sont le  $\Delta^9$ -THC (THC) et le 11-carboxy-THC (THC-COOH). On peut voir que selon la source biologique utilisée, le délai maximum de détection des différentes substances varie fortement, de 2 heures à 21 jours (Figure 23).

	Cannabinoïdes majoritaires	Délai maximum de détection
Urines	THC-COOH (inactif)	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 21 jours
Salive	THC (actif)	2 à 10 heures
Sueur	THC	Très variable
Cheveux	THC	Infini
Sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures

Figure 23 : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence d'une consommation de cannabis [21]

**PARTIE 2 : CANNABIS THERAPEUTIQUE - ETAT DE L'ART et  
ACTUALITES**

---

## I. Le « cannabis thérapeutique »

### A. Définition

L'utilisation médicale du cannabis et des cannabinoïdes peut se référer à une grande variété de préparations et de produits qui peuvent contenir différents ingrédients actifs et utiliser différentes voies d'administration. En France, les seuls produits contenant du tétrahydrocannabinol et du CBD pouvant revendiquer des allégations thérapeutiques sont les médicaments autorisés par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) ou la Commission européenne sur la base d'un dossier évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. Le non-respect de cette réglementation est donc passible de sanctions pénales.

Une distinction importante entre différentes formes de préparations de cannabis et de cannabinoïdes à usage médical se situe entre celles qui ont une autorisation de mise sur le marché à usage médical et celles qui n'en ont pas. La possession d'une autorisation de mise sur le marché signifie qu'une demande de médicament a été préalablement soumise à une autorité de régulation et, après évaluation de la demande, l'autorité de régulation a accordé l'autorisation. Cela implique généralement que le produit a fait l'objet d'essais cliniques approfondis et que le médicament a été testé pour sa sécurité, son efficacité et ses effets secondaires. Les autorités réglementaires examinent également si le produit peut être fabriqué au niveau de qualité requis et de manière reproductible. [100]

Les préparations à base de cannabis font référence à des produits dérivés de la plante *Cannabis sativa* qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché à des fins médicales, et n'ont donc pas le statut de médicament. Ceux-ci peuvent inclure le cannabis (marijuana : Bedrocan<sup>®</sup>, Bediol<sup>®</sup>), la résine (haschich), les huiles extraites de la plante (Tilray<sup>®</sup>), les extraits de cannabis concentrés ou encore d'autres préparations à base de cannabis, telles que les gels mous, les teintures ou les produits comestibles.

## **B. Potentiel thérapeutique du cannabis**

### **1. Traitement de la douleur**

Les cannabinoïdes ont été montrés comme étant de puissants analgésiques dans différents modèles animaux de douleur aiguë, inflammatoire, neuropathique ou encore d'hyperalgie. De plus, le pouvoir antinociceptif des agonistes du récepteur CB1 a également été observé chez l'Homme. [101]–[103]

Des essais cliniques ont évalué l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement des spasmes musculaires et des douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaques neurodégénérative. Le produit le plus souvent testé a été le nabiximols (Sativex®), un extrait de cannabis standardisé avec des quantités approximativement égales de THC et de CBD, sous forme de spray oromucosal. Les patients qui ont reçu du nabiximols (en plus de leur traitement existant) ont rapporté moins de spasticité musculaire que les patients ayant reçu un placebo. Les évaluations par les cliniciens de la spasticité musculaire des patients n'ont cependant montré que des réductions marginales et il a été conclu que les cannabinoïdes étaient efficaces pour réduire la spasticité musculaire rapportée par les patients, mais que leurs effets cliniques sont modestes. [100]

Aux États-Unis, l'une des raisons la plus fréquemment signalée par les patients qui consomment du cannabis à des fins médicales est de traiter la douleur chronique non cancéreuse. Une étude comprenant 178 patients souffrant de différents types de douleurs neuropathiques a été menée, en utilisant du cannabis sous forme de préparations vaporisées et inhalées. Les auteurs ont constaté que les patients vaporisant du cannabis présentaient une réduction de 30% de la douleur que ceux ayant reçu un placebo.

### **2. Traitement de glaucomes**

Les dérivés du cannabis sont depuis longtemps utilisés pour traiter les glaucomes, car l'activation des récepteurs CB1 cause une vasodilatation et une réduction de la pression intraoculaire. [104] En 1979, des scientifiques ont observé qu'un dérivé cannabinoïde, la nabilone, diminuait la pression intraoculaire chez des malades atteints de glaucome à angle ouvert. [105] D'autres essais cliniques publiés entre 1976 et 1981 ont démontré une diminution significative de la pression intraoculaire après administration de  $\Delta^9$ -THC, soit par inhalation, soit en gouttes oculaires. [106]

Il n'y pas eu de nouvelle publication dans ce domaine depuis 1981. Il s'avère que des essais complémentaires comparatifs sont nécessaires, avec des myotiques récents ( $\beta$  bloquants, prostaglandines) car ceux-ci sont mieux tolérés localement et n'ont pas les effets neuropsychiques du  $\Delta 9$ -THC administré par voie générale qui ont dissuadé les sujets glaucomateux âgés de poursuivre le traitement.

### **3. Traitement des troubles du comportement alimentaire**

Les cannabinoïdes stimulent l'appétit, tandis que les antagonistes du récepteur CB1 sont anorexigènes et entraînent une perte de poids chez les souris obèses. De plus, le 2-arachidonylglycérol (2-AG), cannabinoïde présent dans le lait maternel, stimule la tétée et le blocage des récepteurs CB1 chez les souriceaux nouveau-nés entraîne un arrêt de la prise de lait et la mort des animaux. Ceci suggère un potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de désordres aussi importants que l'obésité, grâce à l'utilisation d'antagonistes cannabinoïdes d'une part, ou encore le traitement de l'anorexie, de par l'action orexigène des agonistes cannabinoïdes. [107] [108]

Par ailleurs, les caractéristiques antiémétiques bien connues des cannabinoïdes s'ajoutent à leurs effets orexigènes et expliquent les résultats encourageants obtenus avec des agonistes CB1 utilisés dans le traitement des effets secondaires particulièrement dévastateurs des chimiothérapies anticancéreuses et des pertes de poids accompagnant l'infection par le VIH. [107], [109]

Des essais cliniques contrôlés ont comparé les effets antiémétiques du  $\Delta 9$ -THC (pris par voie orale) avec ceux d'un placebo ou d'un autre médicament antiémétique chez des patients souffrant de nausées et de vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse. Ces études ont montré que les cannabinoïdes étaient plus efficaces que le placebo et avaient souvent des niveaux d'efficacité similaires à ceux des médicaments antiémétiques auxquels ils étaient comparés.

### **4. Traitement de désordres moteurs**

Au niveau des ganglions de la base (structures sous corticales composées notamment du striatum ou encore de la substance noire, jouant un rôle dans l'activité motrice volontaire), la stimulation des récepteurs CB1 diminuerait les symptômes d'hyperactivité dopaminergique liés à de nombreuses maladies neuropsychiatriques.

Ainsi, les cannabinoïdes présenteraient un intérêt thérapeutique dans le traitement des tics accompagnant le syndrome de Gilles de la Tourette, dans la réduction des dyskinésies induites par le traitement lévodopa des parkinsoniens ou encore dans certaines formes de tremblements et de dystonies.

Enfin, les cannabinoïdes ont démontré une efficacité importante dans le traitement des tremblements et des spasmes chez les malades atteints de sclérose en plaques, ainsi que dans un modèle animal auto-immun de sclérose en plaques. [30], [110], [111]

## **5. Traitement de gliomes**

C'est là une des potentialités thérapeutiques les plus prometteuses des cannabinoïdes, puisque les gliomes sont, jusqu'à présent, des pathologies au pronostic très réservé et aléatoire. Comme dit précédemment, les gliomes sont des tumeurs cérébrales qui touchent les cellules gliales du système nerveux. Ces cellules assurent le maintien de l'homéostasie, produisent de la myéline et jouent un rôle de soutien et de protection du tissu neuronal.

Les cannabinoïdes participent au contrôle de la survie cellulaire, *via* l'induction de la synthèse de céramide. Des concentrations élevées et continues de céramide induisent une apoptose cellulaire, alors que des concentrations élevées mais brèves favorisent au contraire la régulation de fonctions métaboliques. Or, dans plusieurs types de gliomes, l'activation des récepteurs cannabinoïdes conduit à des concentrations chroniquement élevées de céramide et donc à l'apoptose de ces cellules tumorales. Cet effet est propre aux gliomes, car l'activation soutenue des récepteurs cannabinoïdes astrocytaires ou neuronaux entraînent des élévations aiguës de céramide, n'ayant ainsi aucun effet apoptotique sur ces cellules. [112], [113]

## **6. Prise en charge palliative**

L'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes a été préconisé pour gérer un large éventail de symptômes signalés par les patients atteints de cancer en phase terminale, en contrôlant la douleur, en stimulant l'appétit, en réduisant l'anxiété et en améliorant le sommeil.

Cependant, une revue systématique et une méta-analyse de l'efficacité, de la tolérabilité et de l'innocuité des cannabinoïdes en médecine palliative n'a mis en évidence aucune différence significative entre les cannabinoïdes et le placebo pour améliorer l'apport calorique, l'appétit, les nausées ou les vomissements, la douleur ou le sommeil chez les patients cancéreux en phase terminale. Cependant, le petit nombre d'études de haute qualité et la petite taille de

leurs échantillons réduit considérablement les chances de trouver des différences en faveur des cannabinoïdes.

Des essais plus vastes et mieux conçus sont nécessaires pour évaluer la valeur du cannabis et des cannabinoïdes dans les soins palliatifs contre le cancer.

## **7. Epilepsie infantile résistante aux traitements**

Des données suggèrent que les huiles riches en CBD réduisent la fréquence et la gravité des crises d'enfants atteints d'épilepsie. [114]

Une revue systématique des essais cliniques a révélé que l'ajout de CBD aux médicaments antiépileptiques conventionnels réduisait de manière significative la fréquence des crises chez les enfants atteints du syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) ou du syndrome de Lennox-Gastaut (encéphalopathies épileptiques sévères de l'enfant). La revue a conclu que des essais cliniques plus contrôlés étaient nécessaires pour spécifier les doses de CBD qui produisent de manière fiable des effets anti-épileptiques avec un minimum d'événements indésirables et une interaction minimale avec d'autres médicaments anti-épileptiques, tels que les benzodiazépines. Enfin, des études pharmacologiques cliniques sont nécessaires pour mieux définir les doses de médicaments et les interactions avec d'autres médicaments anti-épileptiques.

## C. Utilisation du cannabis thérapeutique dans le monde

### 1. Europe

Au sein de l'Union européenne, il est rare que l'utilisation, à des fins médicales, de préparation à base de cannabis soit autorisée (Figure 24). Certains pays autorisent les patients à accéder à des préparations de cannabis standardisées (importées ou cultivées au niveau national). D'autres pays donnent aux patients l'accès au cannabis à des fins médicales sous forme de préparations magistrales (c'est-à-dire du cannabis brut transformé en format de consommation final par un pharmacien).

Au Royaume-Uni, l'usage du cannabis à des fins médicales est un sujet controversé mais important au sein de la sphère publique et scientifique. Une étude menée entre 1998 et 2002 montre que la consommation de cannabis à des fins médicales a été signalée par des patients souffrant de douleurs chroniques (25%), de sclérose en plaques et de dépression (22% chacun), d'arthrite (21%) et de neuropathie (19%).



Figure 24 : Disponibilité des préparations à base de cannabis pour un usage thérapeutique en Union Européenne [100]

### 2. Amérique du Nord

La Californie a été la première région de la planète à légaliser le cannabis médical, en 1996, afin notamment de lutter contre la perte de poids des malades du VIH. Depuis, une trentaine d'autres états américains ont suivi le chemin tracé par la Californie. Dans certains d'entre eux, tous les produits à base de cannabis sont autorisés, tandis que dans d'autres, seuls les produits dérivés en spray et les médicaments à base de cannabis sont légaux.

Le Canada a de son côté autorisé le cannabis à usage thérapeutique dès 2001, pour les personnes atteintes de maladies lourdes ou incurables (sclérose en plaques, cancer, sida, maladie de la moelle épinière, arthrite, épilepsie). Les patients atteints de ces affections peuvent obtenir du cannabis auprès du gouvernement, ou obtenir une licence pour cultiver du cannabis pour leur propre usage médical. La consommation peut prendre quasiment toutes les formes : capsules, huile, vaporisateur, herbe à fumer.

### **3. Amérique du Sud**

En Amérique du Sud, six pays ont légalisé le cannabis thérapeutique : le Chili, premier pays de la région à avoir sauté le pas en 2014, l'Argentine, où seul l'usage thérapeutique d'huile de cannabis est légal sur prescription médicale depuis 2017. Au Pérou, l'usage du cannabis thérapeutique n'est autorisé que pour certaines maladies (maladie de Parkinson, cancers, épilepsie). Enfin, l'Uruguay est le pays du sous-continent le plus libéral dans ce domaine, puisqu'il a été le premier pays au monde à légaliser le cannabis à usage récréatif en 2013 (et donc aussi à usage médical).

### **4. Asie**

En Asie, peu de pays s'intéressent à la question toujours assez taboue du cannabis et des drogues en général. En dehors d'Israël, ayant autorisé le cannabis thérapeutique dès 1999, mais aussi de la Turquie, très peu de pays asiatiques autorisent le cannabis médical. La Thaïlande a franchi le pas en décembre 2018, devenant le premier pays d'Asie du sud-est à légaliser la culture de la marijuana à usage thérapeutique. Tout récemment, la Chine a décidé de légaliser le cannabis médical et le CBD.

### **5. Afrique**

Sur le continent africain, seul un pays autorise à l'heure actuelle le cannabis médical. Il s'agit du Lesotho qui a également légalisé sa culture. La plante ne peut contenir légalement plus de 0,03 % de  $\Delta^9$ -THC, et elle ne contient donc quasiment que du cannabidiol comme cannabinoïde.

### **6. Océanie**

En Australie, le cannabis à usage médical est légal depuis 2016 et son exportation est autorisée depuis 2018. En Nouvelle-Zélande, plusieurs médicaments à base de cannabis sont

autorisés, les patients pouvant se faire prescrire du cannabis thérapeutique sans autorisation préalable du ministère de la Santé, ce qui n'était pas le cas jusqu'en 2017.

## **D. Formes et spécialités pharmaceutiques existantes dans le monde**

### **1. Dronabinol (Marinol<sup>®</sup>, Syndros<sup>®</sup>)**

Le dronabinol est un  $\Delta^9$ -THC synthétique, et donc agoniste des récepteurs cannabinoïdes. Il est notamment utilisé dans la prise en charge des anorexies liées au sida et des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie.

Cette molécule est contenue dans la spécialité pharmaceutique Marinol<sup>®</sup> (capsule molle), dont la commercialisation est autorisée aux Etats-Unis (depuis 1999) et dans quelques pays européens : Allemagne, Italie ou encore le Royaume-Uni. Ce médicament peut faire l'objet d'une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en France, pour la prise en charge des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de première ou deuxième ligne (antidépresseurs tricycliques, anti-épileptiques, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, opioïdes). [115]

Enfin, une autre spécialité pharmaceutique contient cette molécule, Syndros<sup>®</sup> (solution buvable), également commercialisée aux Etats-Unis pour la prise en charge des anorexies liées au sida et des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie.

### **2. Nabilone (Cesamet<sup>®</sup>, Canemes<sup>®</sup>)**

Il s'agit d'un analogue du dronabilone, précédemment décrit. Il est commercialisé sous le nom de Césamet<sup>®</sup> au Royaume-Uni, en Espagne et au Canada où il est prescrit pour soulager les douleurs chroniques ou comme hypnotique. Il est également utilisé pour traiter les nausées graves et les vomissements chez les personnes qui subissent une chimiothérapie anticancéreuse. Une autre spécialité contenant de la nabilone est également commercialisée pour les mêmes indications, le Canemes<sup>®</sup>.

Des essais cliniques ont montré les avantages du nabilone chez les patients atteints de chimiothérapie anticancéreuse (cisplatine) pour le traitement des vomissements graves et persistants malgré l'utilisation des traitements conventionnels. [116] Cependant, il faut noter que pendant le traitement par Cesamet<sup>®</sup>, les patients ont signalé une incidence plus élevée d'effets indésirables comme la somnolence, les vertiges, la bouche sèche et l'euphorie.

### 3. Cannabidiol (Epidyolex<sup>®</sup>)

L'Epidyolex se présente sous la forme d'une solution buvable, et contient du cannabidiol, cannabinoïde non psychoactif. En France, ce médicament peut faire l'objet d'une demande d'ATU nominative, tout comme le Marinol<sup>®</sup>. Il est indiqué comme adjuvant au clobazam, une benzodiazépine, dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels dans le syndrome de Lennox-Gastaut et dans le syndrome de Dravet (épilepsie chez l'enfant de plus de 2 ans) et en association à au moins un traitement antiépileptique indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut (valproate, felbamate, lamotrigine, rufinamide, topiramate) ou le syndrome de Dravet (stiripentol). Les études ont montré l'existence d'événements indésirables tels qu'une élévation des enzymes hépatiques, de la diarrhée, de la somnolence et une diminution de l'appétit. [117]

### 4. Sativex<sup>®</sup>

Le Sativex<sup>®</sup> est une spécialité pharmaceutique contenant des quantités approximativement égales de  $\Delta$ 9-THC et de CBD, provenant de deux extraits de cannabis (mélange aussi appelé nabiximols). Il est autorisé au Canada depuis 2005, en Allemagne depuis 2010, en France depuis 2014, en Belgique depuis 2017. Cependant, en absence de consensus sur son prix en France et malgré son Autorisation de Mise sur le Marché européen afin de traiter la spasticité dans la sclérose en plaques (après échec d'autres thérapies), cette spécialité n'est toujours pas disponible en France. Cette spécialité se présente sous la forme d'un spray oral, qui doit être pulvérisé à l'intérieur de la joue ou sous la langue. Plusieurs études cliniques ont démontré l'efficacité du Sativex<sup>®</sup> dans le traitement de la spasticité mais également dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaque. Enfin, la prise de ce traitement engendre peu d'effets indésirables et il est généralement très bien toléré. [118], [119]

### 5. Variété Avidikel

Une nouvelle variété de marijuana à usage médical a été mise au point en Israël (*Cannabis indica*) ; celle-ci contient très peu de  $\Delta$ 9-THC, mais beaucoup de CBD, ce qui limite sa valeur récréative tout en maximisant ses effets médicaux. Une étude a démontré que les extraits d'Avidikel purifiés étaient aussi efficaces que la spécialité pharmaceutique Copaxone<sup>®</sup> pour atténuer les symptômes de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle de sclérose en plaque murin. [120]

## II. Expérimentation du cannabis thérapeutique en France

### A. Etat de l'art

Comme énoncé précédemment, à l'heure actuelle plusieurs spécialités à base de cannabis peuvent d'ores et déjà être utilisées en France, sous certaines conditions.

Le Sativex<sup>®</sup>, qui se présente sous la forme d'un spray buccal et délivre 2 extraits végétaux de cannabis ( $\Delta^9$ -THC et de CBD), a obtenu une autorisation de mise sur le marché en janvier 2014 dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques mais en absence d'accord sur son prix, cette spécialité n'est actuellement pas commercialisée en France.

La spécialité Marinol<sup>®</sup> est accessible depuis 2003 en France sur prescription hospitalière dans le cadre d'une ATU nominative dans trois indications : douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements, nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, et anorexie chez le patient VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Cet analogue synthétique d'un extrait du cannabis est peu utilisé : sur la période 2006-2013, seulement 508 ATU nominatives ont été octroyées, dont 70 % dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Enfin, tout comme le Marinol<sup>®</sup>, l'Epidyolex<sup>®</sup> peut faire l'objet d'une ATU nominative comme traitement adjuvant de convulsions associées à certains syndromes, chez les patients de 2 ans et plus. Conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de cette spécialité, une surveillance hépatique rapprochée est nécessaire. En effet, les résultats des essais cliniques ont montré que l'utilisation de l'Epidyolex<sup>®</sup> était associée à des élévations dose-dépendantes de certaines enzymes hépatiques (Alanine aminotransférase - ALT et Aspartate aminotransférase - AST). De fait, cette spécialité ne doit pas être utilisée chez les patients dont les taux sanguins d'enzymes hépatiques sont plus de trois fois la limite normale et qui ont également des niveaux de bilirubine supérieurs à plus de deux fois la limite normale. Concernant sa prescription, elle doit être hospitalière, et est réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie.

En conclusion, seules deux spécialités à base de cannabis peuvent être actuellement utilisées en France, et ce dans le cadre d'ATU nominatives, ce qui ne permet pas la prise en charge d'un grand nombre de patients.

## **B. Implication des associations de patients**

Depuis de nombreuses années, un grand nombre de patients atteints de différentes pathologies (sclérose en plaque, cancers,...) réclament une légalisation du cannabis thérapeutique en France. Ils s'appuient notamment sur les résultats obtenus à l'étranger, mais aussi parfois sur leur propre expérimentation du cannabis, de façon illégale jusqu'à aujourd'hui.

### **1. NORML France**

L'association NORML France est une association française ayant pour but d'informer la population générale et les professionnels concernés sur le cannabis, de soutenir et d'accompagner les usagers de drogues vers l'accès aux droits et à la santé. Elle vise aussi à promouvoir des stratégies de réduction des risques, notamment chez les usagers de cannabis et à fédérer la société civile et la classe politique autour d'une réforme de la législation sur les stupéfiants. Enfin, elle promeut également la recherche scientifique dans le champ des addictions et de la phytothérapie.

Selon leur bilan 2018, plus de 80% de leurs adhérents sont usagers de cannabis, dont la moitié pour un usage médical. On compte 40% d'adhérents souffrant d'une pathologie pouvant être améliorée par le cannabis et parmi eux, 33% présentent une pathologie neurologique, 30% une pathologie auto-immune ou encore 14% une pathologie tumorale. Toujours d'après ce bilan, le cannabis est avant tout utilisé contre les insomnies (62% des adhérents), les troubles de l'humeur (57%), les douleurs chroniques (49%), l'anxiété (30%), les nausées (19%), les troubles de l'appétit (15%), les crises convulsives (15%) et les troubles du tonus musculaire (14%).

Cette association est actuellement impliquée dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France, puisqu'elle a notamment participé à une audition devant le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) de l'ANSM, en présentant la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France.

## **2. Espoirs (im)patients**

En Mars 2019, l'association Espoirs (im)patients est créée, toujours dans le contexte du processus en cours en France, de légalisation du cannabis thérapeutique. Il s'agit de la première fédération française d'associations de patients usagers de cannabis thérapeutique. Ce collectif réunit des professionnels de santé, des sympathisants et des patients, et a pour objectif d'intégrer ces derniers au processus d'élaboration du modèle français de régulation du cannabis médical. Les patients estiment que leur voix doit être entendue dans le processus d'expérimentation qui va débiter en France, puisque ce sont eux les premiers concernés.

Ainsi, les patients utilisateurs de cannabis se sont largement impliqués dans le processus de légalisation du cannabis thérapeutique. En plus de ces associations qui militent pour la légalisation du cannabis thérapeutique en France, d'autres associations de patients attendent avec impatience cette expérimentation, comme les associations de patients épileptiques (association Épilepsie France) ou encore les associations de soutien aux patients atteints de maladies rares (association APAISER).

### C. Mise en place de l'expérimentation du cannabis thérapeutique

Le 10 septembre 2018, l'ANSM a créé, pour un an, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. En préparation de l'étude pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France, l'ANSM a également envoyé à tous les États membres de l'Union européenne ayant autorisé le cannabis thérapeutique, un questionnaire afin de connaître, notamment, les indications dans lesquelles le cannabis thérapeutique est prescrit, les prescripteurs, les voies d'administration ou les éléments sur lesquels les pays se sont basés pour autoriser cette utilisation thérapeutique.

Les premières conclusions de décembre 2018 étaient favorables à l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique et c'est lors de cette séance qu'a été proposée une phase d'expérimentation (Figure 25).

#### Synthèse des avis du CSST du 13/12/2018

Le Comité estime, qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique pour les patients dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques, médicamenteuses ou non, accessibles (et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes disponibles). Cet usage peut être envisagé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques.

Les situations thérapeutiques retenues par les experts pour l'usage de cannabis à des fins médicales sont les suivantes :

- dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ;
- dans le cadre des soins de support en oncologie ;
- dans les situations palliatives ;
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques.

Le Comité souhaite qu'un suivi des patients traités soit mis en place sous forme d'un registre national pour assurer une évaluation de son bénéfice/risque, qu'une évaluation des effets indésirables soit régulièrement faite par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance, et que la recherche soit favorisée.

Le Comité souhaite pour que l'ensemble de ces propositions soit appliqué, qu'une évolution de la législation soit mise en œuvre.

Par ailleurs, considérant les risques pour la santé, le comité exclut la voie d'administration fumée pour le cannabis à visée thérapeutique. Il rendra le cas échéant un avis détaillé sur les différentes voies d'administration possibles.

**Figure 25** : Premières conclusions du CSST concernant l'autorisation de l'expérimentation du cannabis à des fins thérapeutiques en France

Le CSST a rendu son avis définitif en juin 2019 à l'ANSM qui l'a approuvé, et qui s'est engagée depuis lors à préparer, avec les différents services de l'État concernés, les modalités techniques de mise en œuvre de l'expérimentation.

L'Assemblée nationale a voté le 25 octobre 2019 un amendement autorisant officiellement une expérimentation de l'usage de cannabis médical en France dès 2020. Olivier Véran, rapporteur général de la Commission des Affaires Sociales et médecin neurologue et actuellement ministre de la santé, a défendu le projet d'amendement visant à expérimenter l'usage réglementé du cannabis médical.

### **1. Médicaments mis à disposition, modes d'administration, ratios et posologies :**

Le CSST recommande l'utilisation de formes galéniques particulières, tout en excluant la voie d'administration fumée, comme expliqué précédemment. Ainsi seront mis à disposition :

- des médicaments à base de fleurs séchées de cannabis et d'extraits à spectre complet (extrait contenant tous les composants de la plante, à l'inverse d'un isolat qui ne contient qu'une partie des composants) ;
- des formes à effet immédiat et à effet prolongé :
  - pour les formes à effet immédiat, mise à disposition de formes sublinguales et inhalées (huile et fleurs séchées pour vaporisation),
  - pour les formes à effet prolongé, mise à disposition de formes orales (solution buvable et capsules d'huile).
- la possibilité de 5 ratios THC/CBD :
  - THC 1 : 1 CBD,
  - THC 1 : 20 CBD,
  - THC 1 : 50 CBD,
  - THC 5 : 20 CBD
  - THC 20 : 1 CBD ;
- une adaptation posologique par titration par le médecin jusqu'à obtention de la dose minimale efficace et/ou d'effets indésirables acceptables par le patient.

## 2. Conditions de prescription et de délivrance

Toujours selon l'avis du CSST, l'initiation du traitement sera réservée aux médecins exerçant dans des structures de référence (volontariat) prenant en charge les 5 indications définies par le CSST, sur tout le territoire :

- douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles
- certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes
- certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie
- situations palliatives
- spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Pour que le traitement soit prescrit, il faudra que le soulagement du patient soit insuffisant ou qu'il y ait une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses ou non et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes déjà disponibles en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques. Enfin, la prescription sera effectuée par le médecin de la structure de référence jusqu'à stabilisation du patient. Le relai sera possible en médecine de ville une fois le traitement du patient stabilisé, et après accord préalable entre les deux médecins. La prescription est possible quel que soit l'âge, si le bénéfice est supposé favorable compte tenu de la sévérité du trouble.

Tous les prescripteurs participant à l'expérimentation devront recevoir au préalable une formation, et devront renseigner un registre national électronique de suivi des patients, mis en place par l'ANSM.

En ce qui concerne la dispensation, elle pourra avoir lieu dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) et en officine, uniquement si le prescripteur a suivi la formation et renseigné le registre lors de la prescription.

Il a été décidé que l'utilisation de cannabis thérapeutique serait contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante et qu'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer devra être mise en place. Enfin, les patients inclus dans l'expérimentation seront mis en garde sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

D'une durée totale de deux ans, l'essai débutera en 2020 et sera divisé en quatre semestres : mise en place du programme, intégration des patients, suivi et analyse des données. Un comité scientifique pluridisciplinaire sera par la suite créé pour mettre en place et évaluer l'expérimentation (élaboration d'un cahier des charges pour les fournisseurs des médicaments utilisés pour l'expérimentation, élaboration des formations et du contenu du registre, rédaction d'un guide de recommandations à destination des prescripteurs, analyse des données du registre, suivi régulier des données de sécurité, rédaction des rapports d'étude). Ce comité sera notamment composé de représentants des patients. Environ 3.000 patients doivent être recrutés dans le cadre de cette expérimentation.

### **3. Approvisionnement en matières premières**

InVivo, l'un des premiers groupes agricoles coopératifs français, a déposé une demande auprès de l'ANSM en Octobre 2019 pour se positionner sur le marché, mais la France n'autorisant pas la production de cannabis, la législation doit être modifiée pour que cela puisse être possible. Pour rappel, actuellement n'est autorisée que la culture du chanvre utilisé dans l'industrie vestimentaire ou dans la construction, à condition que les plantes aient une concentration en  $\Delta 9$ -THC inférieure à 0,2 %.

Comme pour toutes les spécialités pharmaceutiques existantes en France, les produits à base de cannabis devront respecter les bonnes pratiques en vigueur, afin d'assurer une qualité et une traçabilité rigoureuses. Selon Olivier Veran, l'ANSM fera probablement appel aux produits qui existent déjà à l'étranger pour cette expérimentation.

En effet, de nombreux producteurs canadiens (Canopy Growth, Tilray, Aurora, Aphria) figurent parmi les poids lourds du secteur mondial. D'ailleurs le laboratoire Tilray a récemment ouvert une usine au nord du Portugal, afin de pouvoir approvisionner rapidement les pays européens en demande.

### **III. Cannabis thérapeutique : quels sont les dangers ?**

Dans le monde entier, le cannabis thérapeutique apparaît comme étant le dernier recours pour soulager de nombreux patients, après des échecs thérapeutiques successifs. Certains pays comme les Etats-Unis ou le Canada sont des pionniers en la matière, certains états ayant même légalisé le cannabis pour un usage récréatif. De nombreuses formes d'utilisation sont possibles, de l'inhalation de la fumée à l'utilisation de tisanes ou d'huiles, en passant par l'existence de spécialités pharmaceutiques, citées précédemment. En ce sens, le lobbying du cannabis est important : les associations de patients, les consommateurs du cannabis récréatif mais également l'industrie du cannabis mettent tout en œuvre afin de pouvoir légaliser cette utilisation dans de nombreux pays. Même si aujourd'hui, le cannabis reste une « drogue » dans de nombreuses mœurs, les avancées de la recherche scientifique et médicale montrent une efficacité certaine de cette plante pour traiter plusieurs pathologies.

La France, longtemps réfractaire à l'utilisation de cette plante dans le domaine médical, fait donc aujourd'hui une avancée considérable en permettant une expérimentation chez de nombreux patients. Cependant, tous les professionnels de santé sont d'accord : le cannabis thérapeutique reste un stupéfiant et un psychotrope, avec ses effets indésirables et il est donc essentiel, pour chaque patient, d'évaluer au préalable une balance bénéfice/risque concernant l'utilisation du cannabis en thérapie. Bien qu'il soit important de noter les avantages potentiels démontrés dans des états pathologiques spécifiques, les preuves dans la plupart des indications qualificatives sont insuffisantes, la majorité manquant d'essais contrôlés randomisés.

Le soulagement des patients ne doit donc pas se faire au détriment d'effets indésirables plus graves, à court comme à long terme. Malgré une utilisation médicinale depuis des millénaires à travers le monde, il n'y a finalement que peu d'études qui montrent les impacts à moyen et à long terme. La plupart de ces études s'intéressent aux effets de l'utilisation la plus répandue du cannabis : l'inhalation de fumée. On comprend donc que ces données ne peuvent pas entièrement refléter les effets de l'utilisation du cannabis à des fins médicales en France, puisque cette voie par inhalation a été exclue de l'expérimentation. Néanmoins, ces données peuvent aiguiller de futures recherches et études sur le sujet.

Il est donc nécessaire de tenir compte des bénéfices mais également des risques encourus lors de l'utilisation du cannabis à des fins médicales.

## **A. Importance de la traçabilité et de la qualité des produits à base de cannabis**

Aux Etats-Unis, le marché du cannabis thérapeutique, notamment des produits à base de CBD, a rapporté l'an dernier plus de 50 millions de dollars. De nombreux compléments alimentaires, ou autres produits dérivés du cannabis sont commercialisés chaque année. Cependant, tous ces produits ne contiennent pas uniquement du CBD ou du  $\Delta 9$ -THC, et peuvent être dangereux pour la santé. Une entreprise américaine, CannaSafe, a récemment mené une analyse sur 20 produits contenant du CBD et a découvert que seulement 3 d'entre eux contenaient ce que leurs étiquettes indiquaient. L'analyse a également révélé des niveaux élevés de solvants et de gaz dangereux, dans certains produits.

Cette information montre l'importance d'avoir une réglementation qui encadre la vente et l'utilisation de produits contenant du cannabis. Comme l'ANSM en France, l'approbation d'un produit par la FDA aux Etats-Unis est garante d'une qualité et d'une traçabilité du produit. Avec les produits CBD dits « non réglementés », les événements indésirables sont imprévisibles, en partie parce que leurs ingrédients peuvent ne pas être les mêmes que ceux répertoriés sur l'emballage, comme l'a démontré l'étude de l'entreprise CannaSafe.

En France, l'ANSM est garante de l'application des Bonnes Pratiques (de préparation, de laboratoire, de fabrication,...). Toutes les spécialités pharmaceutiques présentes sur le marché français ont donc fait l'objet d'études approfondies et, après leur commercialisation, sont surveillées par le réseau de pharmacovigilance, également pilotée par l'ANSM. L'Agence assure ainsi une traçabilité des matières premières et est garante de la qualité des produits finis. L'expérimentation du cannabis thérapeutique doit donc également répondre aux mêmes exigences, notamment sur la qualité des matières premières qui, à ce jour, seront importées de pays étrangers.

## **B. Addiction, tolérance et sevrage : quels risques ?**

Le cannabis, comme les autres stupéfiants, peut entraîner une dépendance et une accoutumance importantes chez les utilisateurs « récréatifs ». On peut donc se questionner quant au risque de dépendance et de tolérance chez les patients traités par du cannabis thérapeutique.

### **1. Risque de dépendance et de tolérance**

Les deux degrés de pharmacodépendance, psychique et physique, sont désormais expérimentalement établis chez la souris et le rat. Le cannabis, à l'instar de toutes les drogues, accroît l'activité électrique des neurones dopaminergiques qui prennent naissance dans l'aire de tegmentum ventral du mésencéphale et qui se projettent en particulier sur le noyau accumbens ou le cortex préfrontal, en stimulant les récepteurs cannabinoïdes. Cet effet du  $\Delta 9$ -THC est partagé par d'autres agonistes directs des récepteurs CB1. [121], [122] L'accroissement de la libération de dopamine, dans la coque du noyau accumbens et dans le cortex préfrontal, est un maillon essentiel du circuit de la récompense, et donc de l'entrée dans des phénomènes de dépendance. Il apparaît ainsi que, chez l'animal, le cannabis suscite une dépendance psychique, ce qui est une caractéristique commune à toutes les drogues ainsi qu'une dépendance physique, qui a été jusqu'alors le critère servant à caractériser les drogues dures (héroïne, cocaïne). Elle est discrète en raison de la longue rémanence du  $\Delta 9$ -THC dans l'organisme, notamment par son stockage dans les éléments lipidiques.

Peu d'études se sont intéressées, à ce jour, au risque de dépendance lors d'un traitement par du cannabis thérapeutique chez l'Homme : une étude a montré que le CBD présentait un faible potentiel d'abus en comparaison avec de l'alprazolam (benzodiazépine) et du dronabinol. Néanmoins, aux doses élevées, l'appétence au CBD était transitoirement significativement supérieure à celle au placebo selon cette étude. [123] Enfin, une autre étude réalisée chez des consommateurs réguliers de cannabis n'a pas montré de potentiel d'abus du CBD chez ces usagers. [124]

Concernant la tolérance, on sait que la prise chronique de cannabis conduit à une diminution des effets d'une intoxication aiguë (tachycardie, pression intraoculaire, activité électroencéphalographique, humeur). Il faut donc augmenter les doses pour ressentir les effets aigus : c'est l'accoutumance ou tolérance. Une étude récente pointe ce phénomène chez 92 patients épileptiques, résistants aux traitements traditionnels, traités pendant trois mois avec un extrait d'huile de cannabis contenant du CBD et une faible quantité de  $\Delta 9$ -THC. Un

patient sur quatre a développé une accoutumance. Selon le Dr Shimrit Uliel-Sibony, chef du service d'épilepsie pédiatrique à l'hôpital de Tel-Aviv (Israël), cette accoutumance pourrait être causée par une désensibilisation des récepteurs aux cannabinoïdes, notamment à cause de la présence d'une faible quantité de  $\Delta$ 9-THC. [125]

Enfin, une étude a montré qu'une exposition chronique aux cannabinoïdes lors d'un usage médical pouvait entraîner tolérance, dépendance ainsi qu'un syndrome de sevrage. [126]

De nouvelles études sont donc nécessaires afin de pouvoir mieux connaître les risques de dépendance et de tolérance aux produits thérapeutiques à base de cannabis, notamment pour les prévenir mais aussi pour en informer les patients utilisateurs.

## **2. Syndrome de sevrage au cannabis**

A l'arrêt d'une administration chronique aux rats d'un agoniste CB1 de synthèse, survient un syndrome de sevrage, comportant des mouvements d'ébrouement et des frottements de la face, sans qu'il n'y ait besoin d'administrer un antagoniste des récepteurs CB1. De la même façon, un syndrome d'abstinence à un agoniste CB1, causé par l'administration d'un antagoniste CB1 s'accompagne d'une libération marquée de corticolibérine (Corticotropin Releasing Factor ou CRF), et de manifestations d'anxiété identiques à ce qui est observé avec d'autres drogues. [127], [128]

L'arrêt de la consommation de cannabis chez les usagers réguliers peut entraîner différents symptômes sur une période allant de 1 à 4 semaines (sentiment de mal-être, de stress, agitation, hyperactivité, irritabilité voire agressivité, sueurs froides, transpiration excessive, migraines, nausées, difficultés de concentration, tremblements, troubles du sommeil (difficultés à s'endormir, réveils nocturnes, cauchemars, rêves intenses), fatigue, baisse de l'appétit qui peut conduire à une perte de poids). On parle ici du mode de consommation le plus répandu dans le monde, à savoir l'inhalation de fumée.

Concernant l'usage à des fins médicales du cannabis, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée à ce phénomène, bien que le cannabis thérapeutique soit présent dans de nombreux pays dans le monde.

En France, la pharmacovigilance permettra donc de recueillir des données sur ce sujet, et ainsi d'affiner le ratio bénéfice/risque du cannabis thérapeutique.

### C. Réglementation des stupéfiants

Comme dit précédemment, le cannabis est un produit stupéfiant, selon la réglementation internationale. Cette dernière découle de trois conventions : la convention de 1961 sur les stupéfiants, la convention de 1971 sur les psychotropes et la convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes. Ces textes visent à limiter les activités relatives aux stupéfiants et psychotropes à des fins médicales et scientifiques, et à éviter le trafic. Les mesures s'imposant aux États souhaitant mettre à disposition du cannabis médical incluent la transmission de données à l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), cette responsabilité revenant, en France, à l'ANSM. Les États sont également tenus de contrôler l'importation et l'exportation de ces produits et, le cas échéant, de définir des parcelles précises pour réguler la production.

Le cannabis, ses extraits et les résines sont inscrits sur les tableaux I (substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible) et IV (substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande) de la liste des stupéfiants. Le  $\Delta^9$ -THC quant à lui est placé sur le tableau II de la liste des psychotropes (substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne).

Ces modalités internationales de classement sont en cours de discussions dans le cadre du 40<sup>ème</sup> Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui évalue le potentiel d'abus et de dépendance des produits et propose un classement à l'Organisation des Nations Unies (ONU). Ce comité a en effet conclu à la nécessité de mener des examens critiques sur le classement de la plante, de la résine, des extraits et teintures, du THC, et des six isomères du THC.

Aujourd'hui en France, de nombreuses personnes restent opposées à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, notamment à cause de la forte consommation de cette plante à des fins récréatives et son assimilation à de la délinquance. Cependant, de nombreuses spécialités pharmaceutiques, dont certaines sont très utilisées en France, proviennent également de plantes psychotropes : on peut notamment citer la morphine, la codéine ou encore le tramadol, opioïde le plus utilisé dans notre pays. Ces molécules entraînent accoutumance, dépendance et sont génératrices de forts effets indésirables chez les patients. Néanmoins,

selon l'ANSM, entre 2006 et 2017, la prescription d'antalgiques opioïdes de palier 3 (morphine, oxycodone, fentanyl) a augmenté d'environ 150 %.

Ainsi, les dérivés opioïdes, forts pourvoyeurs d'effets indésirables graves et de forte dépendance, sont de plus en plus utilisés dans notre pays et ne prennent pas beaucoup de place dans le débat public, alors que l'usage du cannabis à des fins thérapeutique divise, même si de nombreuses études tendent à montrer des effets indésirables moins graves ainsi qu'une addiction plus faible.

## D. Interactions médicamenteuses possibles

Comme décrit précédemment, les cannabinoïdes sont métabolisés au niveau hépatique, par différents isomères du cytochrome P450. Plusieurs études ont montré une variabilité inter-individuelle chez l'Homme pour la métabolisation du  $\Delta^9$ -THC et du CBD notamment.

En plus d'être métabolisés par ces enzymes, les cannabinoïdes se révèlent être également des modulateurs de leur activité. Des études expérimentales *in vitro* ont montré que le CBD était un puissant inhibiteur de plusieurs cytochromes enzymatiques et notamment des cytochromes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4, voies métaboliques de nombreux médicaments. [129] Chez l'Homme, des interactions pharmacocinétiques entre le CBD et des médicaments ont également été mises en évidence, notamment avec les médicaments anti-épileptiques (clobazam, topiramate), des médicaments anticoagulants (warfarine) ou encore des médicaments immunosupresseurs (tacrolimus, ciclosporine) conduisant à des variations significatives de leurs concentrations plasmatiques. [130]–[133]

Toutes ces études mettent en évidence la complexité d'utiliser la plante entière, contenant des centaines de cannabinoïdes différents, alors que le CBD seul peut déjà causer de nombreuses interactions médicamenteuses. Il semble donc difficile de prévoir les interactions médicamenteuses que pourrait causer l'utilisation de produits dérivés du cannabis, de par la composition complexe de cette plante.

En théorie, tout inhibiteur des CYP 2C9 et/ou 3A4 est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques du  $\Delta^9$ -THC et du CBD et donc les effets indésirables, et réciproquement. Les inhibiteurs typiques de ces enzymes sont l'acide valproïque, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou les macrolides. La co-prescription de telles substances nécessite donc de surveiller la survenue d'effets indésirables de type cannabinoïdes et de diminuer les posologies si cela est nécessaire. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques tels que les anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, topiramate, par exemple) pourraient en théorie réduire les concentrations du  $\Delta^9$ -THC et du CBD, et donc leur efficacité.

## **E. Effets indésirables de la consommation de cannabis : court et long terme**

La marijuana et les cannabinoïdes oraux (dronabinol, nabilone, THC par voie orale) ont été associés à des effets indésirables aigus, les plus fréquemment rapportés étant l'asthénie, les problèmes d'équilibre, la désorientation, les effets gastro-intestinaux, l'euphorie, la somnolence, la bouche sèche, la fatigue, les hallucinations, la paranoïa et l'agitation. [134]–[136]

Différentes études se sont intéressées aux effets indésirables induits par la consommation de cannabis, qu'elle soit récréative ou thérapeutique. L'une d'entre elle avait pour but de synthétiser les données probantes sur les effets néfastes sur la santé et les méfaits de la consommation de marijuana. Cette étude a montré que l'association du cannabis avec certains médicaments pouvait conduire à de nombreux effets indésirables : conduite avec facultés affaiblies, risque accru d'accident vasculaire cérébral, de cancer des testicules, changements cérébraux qui pourraient affecter l'apprentissage et la mémoire, ainsi qu'un lien particulièrement cohérent entre la consommation de cannabis et les maladies mentales impliquant une psychose. De façon intéressante, l'étude a montré que les risques étaient les plus élevés chez les adolescents, les femmes enceintes et les personnes déjà à risque de maladie mentale. [137]

Chez les gros consommateurs (au moins trois fois par semaine, pendant des années), les effets indésirables (changements d'humeur, de mémoire, d'appétit...) peuvent persister même après la fin de l'intoxication. Dans une revue de 105 études, réalisée en 2016, des scientifiques ont constaté que, après 12 à 24 heures d'abstinence, les gros consommateurs avaient de moins bons résultats que les non-utilisateurs et les utilisateurs moins fréquents sur les tâches qui évaluaient l'apprentissage verbal et la mémoire. [138] Et bien que plusieurs semaines d'abstinence puissent conduire à une certaine récupération de la fonction cognitive, des études d'imagerie suggèrent qu'une utilisation intensive est associée à des changements plus durables de la fonction et de la structure du cerveau. Par exemple, des études ont mesuré le volume réduit de l'hippocampe, qui est impliqué dans la mémoire, chez les consommateurs de cannabis à long terme.

## **F. Cannabis et troubles mentaux : quels liens ?**

### **1. Schizophrénie**

En termes de recherche, les premières preuves proviennent d'une étude de 1987, qui a révélé que des patients suédois avaient un risque accru de développer la schizophrénie s'ils avaient consommé du cannabis plus de 50 fois dans leur vie. [139] Cette découverte a été reproduite, suggérant ainsi une relation complexe entre la consommation de cannabis et la schizophrénie. [140] Le cannabis semble donc être un facteur déclencheur du développement de la schizophrénie.

L'histoire de la consommation de cannabis dans le monde occidental est une expérience sociale éclairante. Avant les années 1960, la consommation de cannabis en Europe et en Amérique du Nord était relativement rare ; aujourd'hui, l'utilisation varie entre pays, mais dans certaines régions plus de 20% des adolescents en consomment. Si le cannabis était causalement lié au développement de la schizophrénie, l'incidence de la maladie aurait augmenté significativement avec une utilisation accrue de ce stupéfiant. Or, les taux de schizophrénie depuis les années 1960 sont restés stables dans le monde, et ont même légèrement diminué en Occident entre le milieu des années 60 et le milieu des années 1990. Il ne semble pas non plus y avoir de différence de taux de schizophrénie entre les pays dans lesquels la consommation de cannabis est répandue et ceux dans lesquels sa consommation est rare. [141]

D'autres preuves censées étayer l'hypothèse causale ne sont pas non plus concluantes. Des études cliniques ont montré que le  $\Delta 9$ -THC pur peut produire un état psychotique aigu. Mais ces états sont transitoires et ne conduisent pas à une maladie mentale. On sait également que les personnes atteintes de schizophrénie consomment plus de cannabis que la population générale. Bien que le cannabis puisse aggraver les symptômes schizophréniques tels que les délires et les hallucinations, il pourrait également atténuer les symptômes négatifs, tels que l'anxiété et le retrait social. La conclusion selon laquelle la variance génétique pourrait prédisposer une personne à la schizophrénie et augmenter également le risque de consommation de cannabis pourrait expliquer la co-occurrence de ces variables sur une base biologique. [141]

À l'appui de l'hypothèse selon laquelle le cannabis ne déclenche que l'apparition de la schizophrénie, des variantes génétiques qui prédisent le développement de la schizophrénie en réponse à la consommation de cannabis ont été identifiées. Ces études suggèrent que le cannabis ne favorise le développement de la schizophrénie que chez les personnes ayant une prédisposition biologique spécifique. [142] Cette hypothèse expliquerait également les données épidémiologiques soulignant que les taux plus élevés de consommation de cannabis sont associés à la schizophrénie, mais la consommation de cannabis n'affecte pas le taux de maladie au niveau de la population. Enfin, il faut noter qu'il existe chez les schizophrènes une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique, précurseur de l'anandamide, et que le taux de ce dernier est anormalement élevé dans le liquide céphalo-rachidien des schizophrènes. [143], [144] Ces résultats suggèrent que le cannabis n'induit pas de schizophrénie chez les individus non vulnérables, c'est à dire non prédisposés génétiquement.

Enfin, une corrélation génétique positive a été trouvée entre les facteurs de risque génétiques liés à la consommation de cannabis et la schizophrénie. Pour examiner s'il existait des preuves d'un effet causal de la consommation de cannabis sur le risque de schizophrénie et *vice versa*, une analyse de randomisation mendélienne a été réalisée dans une étude de 2018. [145] Les auteurs ont constaté une corrélation génétique significative entre la consommation de cannabis et la schizophrénie, indiquant que les facteurs de risque génétiques liés à la consommation de cannabis et à la schizophrénie sont positivement corrélés. En ce qui concerne la direction causale de cette corrélation, ils ont mis en évidence des preuves faibles d'un lien de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie mais des preuves beaucoup plus solides d'un lien de causalité entre la schizophrénie et la consommation de cannabis, suggérant que les personnes atteintes de schizophrénie ont un risque plus élevé de commencer à consommer du cannabis. Ces résultats sont similaires à ceux d'une autre étude qui a également trouvé de faibles preuves d'un effet causal de la consommation de cannabis sur la schizophrénie et des preuves beaucoup plus solides d'un effet causal dans l'autre sens. [146] Ces résultats peuvent indiquer que les personnes à risque de développer la schizophrénie éprouvent des symptômes prodromiques ou des effets négatifs qui les rendent plus susceptibles de commencer à consommer du cannabis pour faire face. [147]

En conclusion, on remarque que beaucoup d'études s'intéressent aux liens de causalité entre le cannabis et ce trouble psychique, mais les résultats diffèrent largement et ne permettent pas de conclure. Il est donc essentiel que de nouvelles études soient réalisées sur ce sujet.

## **2. Troubles anxieux, dépressifs et psychotiques**

Les cannabinoïdes et leurs dérivés synthétiques (CBD,  $\Delta$ 9-THC) ont été proposés comme solution thérapeutique dans certains troubles mentaux. Une étude a analysé les différentes preuves disponibles pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de tous les types de cannabinoïdes médicaux dans le traitement des symptômes de divers troubles mentaux. [148] Cette étude a montré qu'il n'existait que peu de preuves qui suggèrent que les cannabinoïdes (CBD,  $\Delta$ 9-THC) améliorent les troubles et symptômes dépressifs, les troubles anxieux, les troubles d'hyperactivité, le syndrome de La Tourette, le trouble de stress post-traumatique ou encore la psychose. De plus, les résultats qui montrent que le  $\Delta$ 9-THC, associé ou non au CBD, entraîne une légère amélioration des symptômes d'anxiété chez les personnes atteintes, ne semblent pas certains.

En conclusion, il n'existe pas de preuves suffisantes pour fournir des orientations sur l'utilisation des cannabinoïdes pour le traitement des troubles mentaux dans un cadre réglementaire. D'autres études de haute qualité examinant directement l'effet des cannabinoïdes sur le traitement des troubles mentaux sont nécessaires.

## **G. Prise en charge de la douleur**

### **1. Neuropathique, nociceptive et inflammatoire**

La douleur peut être causées par de nombreuses étiologies, certaines avec une pathogénèse claire (syndromes douloureux post-chirurgicaux ou liés au cancer) et d'autres plus vagues (maux de dos chroniques par exemple). Généralement, la douleur est dite « nociceptive », quand il y a une lésion tissulaire imminente ou réelle, ou « neuropathique », ce qui signifie que le système nerveux est lui-même la source de la douleur. Ces deux catégories ne sont pas exclusives et peuvent coexister avec des douleurs inflammatoires. [149]

Comme énoncé précédemment, le cannabis est utilisé dans le monde comme analgésique, notamment pour le traitement de douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaque. Il semblerait que, dans ce cas, l'ampleur de l'analgésie dépende généralement de la quantité de  $\Delta$ 9-THC. Néanmoins, des forts taux de  $\Delta$ 9-THC produisent également plus d'effets indésirables cognitifs, et la balance bénéfique/risque de l'utilisation du cannabis n'est plus aussi intéressante. [150]

Les preuves d'efficacité du cannabis thérapeutique pour des affections telles que la fibromyalgie, les maux de tête ou encore les maladies rhumatoïdes sont moins convaincantes que pour la douleur neuropathique. Une étude a même remis en question l'efficacité du cannabis dans le traitement de la douleur cancéreuse, du fait du manque d'études cliniques fiables chez l'Homme. [151]

## **2. Cannabis et opioïdes**

Concernant la prise en charge de la douleur, plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation concomitante de cannabis et d'opioïdes. Plus de 35% des personnes qui consomment du cannabis à des fins médicales aux Etats-Unis utilisent le cannabis comme substitut aux opioïdes ou aux narcotiques pour le traitement de la douleur et, dans une moindre mesure, aux anxiolytiques et aux antidépresseurs. En outre, le cannabis inhalé semble avoir une action analgésique augmentée en association à des opioïdes, chez des patients souffrant de douleur chronique, permettant ainsi de diminuer les doses d'opioïdes, et donc les effets indésirables associés. [152] Une autre étude a montré que l'utilisation quotidienne de cannabis (6 à 14% de  $\Delta 9$ -THC, 0,2 à 3,8% de CBD) pendant 6 mois pouvait entraîner une réduction significative de l'intensité de la douleur, et que 44% des patients utilisant des opioïdes ont arrêté la consommation d'opioïdes grâce à l'utilisation concomitante du cannabis. [153] De façon intéressante, cette réduction de la consommation d'opiacés chez les patients présentant des douleurs chroniques par la consommation de cannabis a été observée dans d'autres études. [154], [155] De fait, aux Etats-Unis, où la dépendance et la mortalité dues à la surconsommation d'opioïdes est un fléau causant des milliers de morts chaque année (33 000 en 2015), une diminution de cette mortalité a été observée dans les Etats où le cannabis médical a été légalisé. Dans ce cadre, une réduction significative des hospitalisations par surdose et une réduction de l'utilisation de médicaments sur ordonnance pour la douleur ont également été remarquées.

Cet ensemble de preuves suggère donc que l'utilisation concomitante de cannabis avec des opioïdes pourrait entraîner une réduction des concentrations de cannabis et d'opiacés pour soulager la douleur.

## IV. Discussion

De drogue récréative hippie largement utilisée dans les dernières décennies du XX<sup>ème</sup> siècle, à drogue entraînant délinquance et déboires dans les années 2000, l'avis sur le cannabis a régulièrement évolué au fil du temps. En 1941, le cannabis est supprimé de la pharmacopée américaine et il en sera de même en France en 1953, malgré les nombreuses vertus pharmacologiques que de nombreux recueils médicaux lui prêtaient. Largement utilisé dans les anciens temps, le cannabis est devenu une plante à bannir de nos pays occidentaux, causant dépendance, délinquance, retrait social et bien d'autres effets néfastes. De fait, de nombreux jeunes adolescents et adultes sont sujets à l'expérimentation de cette drogue, qui cause malheureusement des dommages irréversibles à un cerveau en plein développement à ces âges. Ainsi, la France a fait le choix d'une interdiction formelle de culture, de vente et de consommation de produits à base de cannabis.

Le cannabis contient des centaines de composants différents, dont le plus décrit, le  $\Delta$ 9-THC, mais également plusieurs autres cannabinoïdes, finalement peu connus en comparaison avec le  $\Delta$ 9-THC. Parmi ces molécules, le CBD semble avoir des qualités thérapeutiques prometteuses, puisque non psychoactive et permettant même de moduler et diminuer les effets indésirables du  $\Delta$ 9-THC quand ces molécules sont associées. On peut également noter le potentiel d'autres phytocannabinoïdes, très peu étudiés actuellement, comme la CBDV (ou cannabidivarine) également non psychoactive, ayant des propriétés anti-convulsivantes, déjà autorisée par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement d'une maladie orpheline. Le CBC (ou cannabichromène) quant à lui, montre des actions antibactériennes et antifongiques intéressantes, à l'heure où l'antibio-résistance est un fléau mondial et où très peu de nouveaux antibiotiques sont découverts. Il semble donc important de ne pas être focalisé sur le  $\Delta$ 9-THC et ses propriétés psychotropes mais bien de s'intéresser aux autres constituants de cette plante.

Il existe d'ailleurs dans le monde plusieurs spécialités pharmaceutiques et produits de santé dérivés du cannabis, contenant des molécules naturelles ou synthétiques, qui sont utilisées par des milliers de patients. La France se lance donc à son tour dans une nouvelle ère, avec l'expérimentation d'une plante stupéfiante psychotrope pour le traitement de certaines pathologies, malgré les réticences de nombreuses personnes. Un exemple de ce rejet de l'utilisation du cannabis en thérapeutique est le Sativex<sup>®</sup>, prescrit et distribué dans 17 pays européens et d'autres pays du monde. En France, il a obtenu son AMM en janvier 2014, avec

pour indication "spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques". La Haute Autorité de Santé a préconisé un remboursement à 15 % dans cette indication, mais cependant, il n'est toujours pas commercialisé. La raison officielle avancée est une absence d'accord entre le gouvernement et le laboratoire, sur le prix de vente. Ainsi, le premier médicament à base de cannabis qui devait être commercialisé en France ne l'est toujours pas, pour des raisons de prix ou d'opinions, puisqu'il s'agit d'un sujet politiquement sensible.

C'est pour cela que l'expérimentation en France est une avancée majeure pour notre pays. Pour la première fois, le cannabis ne sera pas uniquement considéré comme une plante psychotrope mais bien comme un « médicament ». Malgré les résultats, parfois contradictoires, sur les effets thérapeutiques de cette plante, il est important que notre pays teste par lui-même son efficacité sur son territoire. Cela permettra aussi de donner un espoir futur supplémentaire aux nombreux patients qui utilisent déjà le cannabis, donc de façon illégale, dans le but d'améliorer leur qualité de vie.

Ce changement doit donc faire évoluer les mœurs, et il est important de rappeler que des milliers de patients en France sont traités avec des molécules psychotropes légales certes, mais bien plus dangereuses, les molécules opiacées, qui ont des effets indésirables aigus gravissimes comme l'insuffisance respiratoire. Comme toutes les drogues, elles peuvent induire dépendance et tolérance, même si elles sont prises dans un cadre thérapeutique.

Enfin, notons qu'une monographie de *Cannabis sativa L.* (fleur) est actuellement en cours de rédaction dans la Pharmacopée Européenne, à la demande de la Croatie et de la République Tchèque. La monographie permettra de décrire les différents types de cannabis utilisés en thérapeutique. Ce référentiel permettra ainsi de contrôler la qualité de la plante, d'éviter les falsifications, et de limiter et doser les teneurs en substances actives. Les travaux permettront l'analyse des échantillons selon les méthodes retenues, et définiront les substances de référence pour effectuer les contrôles ainsi que les composés à analyser.

En conclusion, il faut bien évidemment être conscient des risques que l'utilisation du cannabis thérapeutique pourrait entraîner, mais cela est vrai pour tout nouveau médicament ou nouvelle molécule découverts et testés cliniquement. Son appartenance à la classe des molécules stupéfiantes ne doit pas faire de l'ombre à son potentiel thérapeutique, qui doit être évalué de la façon la plus optimale possible, sur un grand nombre de personnes.

## V. Conclusion

### ▪ Une utilisation millénaire

Depuis des milliers d'années, *Cannabis sativa* est utilisée par l'Homme pour ses multiples propriétés ; dans les domaines agricoles et industriels, afin de fabriquer des vêtements, du papier, des voilures de bateaux ou encore des cordages, mais également à des fins alimentaires puisque la graine de cette plante (ou chènevis) permet d'obtenir de la farine ou encore de l'huile alimentaire, réputée pour sa richesse en oméga-3 et en oméga-6, acides gras essentiels. Elle a également été très utilisée en médecine asiatique (chinoise et indienne) pour ses propriétés analgésiques, anti-convulsivantes, hypnotiques, tranquillisantes ou encore antibiotiques. Beaucoup d'écrits la mentionnent aussi dans des rituels funéraires ou dans les moments de méditation, notamment au Tibet.

Cependant, le cannabis est surtout connu aujourd'hui pour ses propriétés psychoactives, notamment *via* l'action des nombreux phytocannabinoïdes qu'elle contient, les plus connus et décrits étant le  $\Delta^9$ -*trans*-tétrahydrocannabinol ou  $\Delta^9$ -THC, phytocannabinoïde psychoactif, et le cannabidiol ou CBD, phytocannabinoïde non psychoactif. Son utilisation à des fins récréatives a fortement augmenté au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle dans les pays développés, notamment aux Etats-Unis, alors que ses propriétés médicinales ont été mises de côté dans ces mêmes pays depuis longtemps, de par les effets néfastes qu'il engendre, et son association à la criminalité.

### ▪ Un récent regain d'intérêt ?

Depuis plusieurs années, on observe à travers le monde un intérêt croissant pour d'autres propriétés du cannabis, qui sont pourtant déjà décrites dans des recueils médicaux datant de plusieurs milliers d'années. La médecine moderne semblait donc, depuis tout ce temps, avoir oublié l'intérêt thérapeutique de cette plante, et ce notamment à cause des dommages qu'elle peut entraîner suite à des consommations récréatives : addiction, troubles mnésiques, asthénie, retrait social mais aussi troubles cardiovasculaires (bradycardie, hypotension) et pulmonaires (broncho-pneumopathies si consommations chronique par inhalation de fumée).

Le cannabis semble donc être victime de sa mauvaise image dans la société et dans l'opinion publique, ce qui a empêché d'avancer sur son potentiel thérapeutique.

Cependant, le regain d'intérêt de ces derniers temps pour l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques s'explique par l'identification de la structure chimique des composants du cannabis et la possibilité d'obtenir ses constituants purs, depuis les années 1960, ainsi que par la découverte de ses autres effets physiologiques.

Par l'action des phytocannabinoïdes qu'il contient, le cannabis possède une action orexigène en induisant un accroissement des taux plasmatiques de ghréline, de leptine et de peptide YY, sans modification de l'insulinémie. [159] Ainsi, le cannabis module les hormones de l'appétit *via* les récepteurs cannabinoïdes endogènes, indépendamment du métabolisme du glucose. De plus, certains phytocannabinoïdes ( $\Delta^9$ -THC, CBD), sont capables de réduire les nausées et les vomissements chimio-induits, *via* leur capacité à réduire la libération de sérotonine à partir des cellules d'entérochromaffine (ECL) dans l'intestin grêle, qui induit le réflexe de vomissement. Ces caractéristiques sont donc très intéressantes pour le traitement de patients fortement dénutris par leur maladie (VIH, cancer) ainsi que pour réduire les vomissements chimio-induits.

Les effets antinociceptifs du cannabis sont également très étudiés, notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques dans des pathologies neurologiques comme la sclérose en plaque ou dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant, il semblerait que certains de ces résultats soient controversés, notamment sur les douleurs nociceptives et cancéreuses qui semblent être moins atténuées par l'utilisation de cannabis que les douleurs neuropathiques.

Des résultats intéressants ont été obtenus sur l'atténuation de l'intensité et de la fréquence des crises d'épilepsie dans certaines épilepsies infantiles résistantes aux traitements actuels, grâce à l'utilisation d'un phytocannabinoïde particulier, le CBD.

Beaucoup d'autres études ont décrit des effets supplémentaires du cannabis sur la physiologie, mais finalement il n'existe que peu d'études cliniques qui démontrent une réelle efficacité. C'est dans ce contexte que la France a décidé de mener une expérimentation sur l'utilisation du cannabis à des fins médicales dans cinq indications bien précises : le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles, certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes, certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie), la prise en charge des situations palliatives et enfin le traitement de la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central.

- **Des bénéfiques, oui, mais également des risques**

Cependant, il faut être prudent quant à la balance bénéfique/risque de l'utilisation du cannabis dans ce contexte.

Classé comme stupéfiant, il entraîne de nombreux effets psychoactifs, notamment *via* l'action du  $\Delta 9$ -THC sur les récepteurs cannabinoïdes endogènes de l'Homme. Mais d'autres phytocannabinoïdes, comme le CBD, ont un potentiel thérapeutique important, sans avoir d'effets psychoactifs. Cette molécule possède également des effets antagonistes au  $\Delta 9$ -THC, notamment sur la sédation et la tachycardie que cette dernière entraîne. Ainsi, la modulation des ratios de  $\Delta 9$ -THC et de CBD peut permettre d'augmenter les effets bénéfiques, tout en réduisant les effets indésirables surtout causés par l'action psychotrope du  $\Delta 9$ -THC.

Plusieurs études ont décrit des interactions médicamenteuses avec différents constituants du cannabis, puisqu'il existe une variabilité inter-individuelle chez l'Homme pour la métabolisation du  $\Delta 9$ -THC et du CBD notamment. Il est donc essentiel de tenir compte de la pharmacologie des phytocannabinoïdes pour explorer de possibles associations médicamenteuses.

Alors que chez des modèles animaux, la dépendance physique et psychique au cannabis a été démontrée, il manque encore des données cliniques pour conclure chez l'Homme, même si de nombreux spécialistes s'accordent à dire que, consommée régulièrement de façon récréative, cette plante induit de telles dépendances. De plus, les manifestations cliniques du sevrage chez les consommateurs de cannabis ne sont pas prononcées, sans doute du fait d'une grande rémanence du  $\Delta 9$ -THC dans l'organisme, en relation avec l'important stockage dans les lipides que permet sa grande lipophilie et la lente libération de ceux-ci. Ainsi les récepteurs cannabinoïdes (notamment les CB1) ne connaissent pas d'arrêt brutal de leur stimulation. Pourtant, des manifestations de sevrage ont été détectées chez des fumeurs de cannabis notamment de l'anxiété, une irritabilité, de l'anorexie ou encore des gastralgies. [160], [161] On peut donc se questionner quant aux risques de dépendance et de syndrome de sevrage suite à l'utilisation de cannabis médical, qui devra être forcément chronique afin de pouvoir observer ou non de potentiels effets chez les patients. L'utilisation du CBD, plutôt que du  $\Delta 9$ -THC, permettrait peut-être de diminuer ce risque, puisqu'au niveau pharmacologique le CBD n'a que peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et antagonise même certains effets du  $\Delta 9$ -THC.

Enfin, de nombreuses études ont décrit un risque accru de troubles mentaux chez les consommateurs réguliers de cannabis, notamment la schizophrénie. Cependant, alors que certaines données récentes tendent à démontrer que le cannabis ne serait qu'un élément déclencheur chez des personnes prédisposées génétiquement, d'autres continuent à affirmer l'inverse. Il est donc impossible à ce jour de conclure clairement si l'utilisation de cannabis conduit à la schizophrénie ou alors si c'est la schizophrénie qui conduit à la consommation de cannabis. Il semble que la réponse soit plus complexe et que chacune de ces hypothèses soit vraie.

- **L'expérimentation en France, une source d'espoir pour de nombreux patients**

Dans le cadre de l'expérimentation française, des formes galéniques (interdiction de la voie d'administration inhalée) et des ratios  $\Delta 9$ -THC/CBD précis seront disponibles. De plus, les critères de prescription et de dispensation qui ont été choisis sont limités, de sorte que seuls les patients entrant dans les critères requis pourront en bénéficier. Cette étude, d'une durée prévue de deux ans et qui comprendra environ 3000 patients, se heurte cependant à une question essentielle : qui fournira les matières premières nécessaires à la réalisation des formes galéniques souhaitées ? En effet, de par la législation sur le cannabis qui est très restrictive dans notre pays, puisque considéré comme stupéfiant, la France n'a actuellement pas de filière agricole ou industrielle dans ce domaine. L'approvisionnement prévu proviendrait donc des pays dans lesquels la culture de cannabis n'est pas prohibée, tel que le Portugal ou encore le Canada, malgré des demandes récentes de collectifs français pour se lancer dans ce domaine. Les produits importés devront bien entendu répondre à des critères de qualité de matières premières définis par l'ANSM dans ses Bonnes Pratiques et les patients traités seront suivis régulièrement par leur médecin.

Ainsi, de nombreux patients, bien plus que les 3000 envisagés pour participer à cette étude, sont dans l'attente de la légalisation du cannabis pour traiter leur pathologie ou les effets indésirables induits par leurs traitements. Actuellement en France, seul un petit nombre de patients, grâce au système des ATU nominatives, est traité légalement par une spécialité pharmaceutique à base de cannabis. Dans ce contexte, de nombreux autres patients s'automédiquent avec des produits cannabinoïdes, malgré l'interdiction et la réglementation française.

A l'étranger pourtant, de nombreux pays ont déjà autorisé l'utilisation du cannabis médical, sous forme de spécialité pharmaceutique ou autre. Cette expérimentation permettra peut-être à la France de faire un premier pas vers une légalisation plus globale du cannabis thérapeutique pour des indications précises, afin que de nombreux patients puissent y accéder par la suite.

## Bibliographie

- [1] L. Hui-Lin, « An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China », *Economic Botany*, vol. 28, n° 4, p. 437-448, 1974.
- [2] M. Touw, « The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet », *J. Psychoactive Drugs*, vol. 13, n° 1, p. 23-34, mars 1981, doi: 10.1080/02791072.1981.10471447.
- [3] T. H. Mikuriya, « Marijuana in medicine: past, present and future. », *Calif. Med.*, vol. 110, n° 1, p. 34-40, janv. 1969.
- [4] A. W. Zuardi, « History of cannabis as a medicine: a review », *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz.* 1999, vol. 28, n° 2, p. 153-157, juin 2006, doi: 10.1590/s1516-44462006000200015.
- [5] B. M. Du Toit, *Cannabis in Africa*. 1980.
- [6] A. R. de Pinho, « Social and medical aspects of the use of cannabis in Brazil », *Cannabis and Culture*, p. 293–302, 1975, doi: 10.1515/9783110812060.
- [7] J. Moreau de Tours, *Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques*. 1845.
- [8] M. L. M. R.N, *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*. McFarland, 1997.
- [9] D. B. Kandel, « Marijuana users in young adulthood », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 41, n° 2, p. 200-209, févr. 1984, doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790130096013.
- [10] R. Mechoulam et Y. Gaoni, « Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, n° 8, p. 1646-1647, 1964, doi: 10.1021/ja01062a046.
- [11] R. Mechoulam, *Marijuana: chemistry, pharmacology and clinical effects*. Academic Press, 1973.
- [12] Association des Encyclopédies de l'Environnement et de l'Énergie, Université Grenoble Alpes, et Grenoble INP, « Encyclopédie de l'environnement ». [En ligne]. Disponible sur: [encyclopedie-environnement.org](http://encyclopedie-environnement.org).
- [13] R. E. Schultes, W. M. Klein, T. Plowman, et T. E. Lockwood, « Cannabis: an

example of taxonomic neglect », *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, vol. 23, n° 9, p. 337-367, 1974.

[14] A. Douglas Kinghorn, Heinz Falk, Simon Gibbons, et Jun'ichi Kobayashi, *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*, vol. 103. Springer, 2017.

[15] S. Gilmore, R. Peakall, et J. Robertson, « Short tandem repeat (STR) DNA markers are hypervariable and informative in *Cannabis sativa*: implications for forensic investigations », *Forensic Sci. Int.*, vol. 131, n° 1, p. 65-74, janv. 2003, doi: 10.1016/s0379-0738(02)00397-3.

[16] M. Botineau, *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Lavoisier, 2010.

[17] S. Chandra, H. Lata, M. A. ElSohly, L. A. Walker, et D. Potter, « Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product », *Epilepsy Behav. EB*, vol. 70, n° Pt B, p. 302-312, 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.029.

[18] G. Mandolino, A. Carboni, S. Forapani, V. Faeti, et P. Ranalli, « Identification of DNA markers linked to the male sex in dioecious hemp », *Theor Appl Genet*, n° 98, p. 86-92, 1999, doi: <https://doi.org/10.1007/s001220051043>.

[19] H. Flachowsky, E. Schumann, W. E. Weber, et A. Peil, « Application of AFLP for the detection of sex-specific markers in hemp », *Plant Breed*, vol. 120, n° 4, p. 305-309, 2008, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1439-0523.2001.00620.x>.

[20] O. Torjek, N. Bucherna, E. Kiss, H. Homoki, Z. Finta-Korpelová, et I. Bócsa, « Novel male-specific molecular markers (MADC5, MADC6) in hemp », *Euphytica*, n° 127, p. 209-218, 2002, doi: <https://doi.org/10.1023/A:1020204729122>.

[21] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), *Cannabis: Quels effets sur le comportement et la santé?*, Les éditions Inserm. 2004.

[22] L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young, et T. I. Bonner, « Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA », *Nature*, vol. 346, n° 6284, p. 561-564, août 1990, doi: 10.1038/346561a0.

[23] S. Munro, K. L. Thomas, et M. Abu-Shaar, « Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids », *Nature*, vol. 365, n° 6441, p. 61-65, sept. 1993, doi: 10.1038/365061a0.

- [24] M. Herkenham *et al.*, « Cannabinoid receptor localization in brain », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, n° 5, p. 1932-1936, mars 1990, doi: 10.1073/pnas.87.5.1932.
- [25] S. Galiègue *et al.*, « Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations », *Eur. J. Biochem.*, vol. 232, n° 1, p. 54-61, août 1995, doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.
- [26] M. Rinaldi-Carmona *et al.*, « SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor », *FEBS Lett.*, vol. 350, n° 2-3, p. 240-244, août 1994, doi: 10.1016/0014-5793(94)00773-x.
- [27] M. Rinaldi-Carmona *et al.*, « SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 284, n° 2, p. 644-650, févr. 1998.
- [28] W. A. Devane *et al.*, « Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor », *Science*, vol. 258, n° 5090, p. 1946-1949, déc. 1992, doi: 10.1126/science.1470919.
- [29] R. Mechoulam *et al.*, « Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 50, n° 1, p. 83-90, juin 1995, doi: 10.1016/0006-2952(95)00109-d.
- [30] D. Piomelli, A. Giuffrida, A. Calignano, et F. Rodríguez de Fonseca, « The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs », *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 21, n° 6, p. 218-224, juin 2000, doi: 10.1016/s0165-6147(00)01482-6.
- [31] M. Beltramo, N. Stella, A. Calignano, S. Y. Lin, A. Makriyannis, et D. Piomelli, « Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition », *Science*, vol. 277, n° 5329, p. 1094-1097, août 1997, doi: 10.1126/science.277.5329.1094.
- [32] V. Di Marzo *et al.*, « Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons », *Nature*, vol. 372, n° 6507, p. 686-691, déc. 1994, doi: 10.1038/372686a0.
- [33] N. Stella, P. Schweitzer, et D. Piomelli, « A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation », *Nature*, vol. 388, n° 6644, p. 773-778, août 1997, doi: 10.1038/42015.
- [34] R. Mechoulam, E. Fride, S. Ben-Shabat, U. Meiri, et M. Horowitz, « Carbachol, an

acetylcholine receptor agonist, enhances production in rat aorta of 2-arachidonoyl glycerol, a hypotensive endocannabinoid », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 362, n° 1, p. R1-3, nov. 1998, doi: 10.1016/s0014-2999(98)00777-8.

[35] A. C. Howlett et R. M. Fleming, « Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes », *Mol. Pharmacol.*, vol. 26, n° 3, p. 532-538, nov. 1984.

[36] P. Derkinderen *et al.*, « Regulation of a Neuronal Form of Focal Adhesion Kinase by Anandamide », *Science*, vol. 273, n° 5282, p. 1719, sept. 1996, doi: 10.1126/science.273.5282.1719.

[37] V. Di Marzo, M. Bifulco, et L. De Petrocellis, « The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, n° 9, p. 771-784, sept. 2004, doi: 10.1038/nrd1495.

[38] A. Ameri, « The effects of cannabinoids on the brain », *Prog. Neurobiol.*, vol. 58, n° 4, p. 315-348, juill. 1999, doi: 10.1016/s0301-0082(98)00087-2.

[39] M. P. Caulfield et D. A. Brown, « Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 106, n° 2, p. 231-232, juin 1992.

[40] K. Mackie et B. Hille, « Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, n° 9, p. 3825-3829, mai 1992, doi: 10.1073/pnas.89.9.3825.

[41] D. J. Henry et C. Chavkin, « Activation of inwardly rectifying potassium channels (GIRK1) by co-expressed rat brain cannabinoid receptors in *Xenopus* oocytes », *Neurosci. Lett.*, vol. 186, n° 2-3, p. 91-94, févr. 1995, doi: 10.1016/0304-3940(95)11289-9.

[42] K. Fukunaga et E. Miyamoto, « Role of MAP kinase in neurons », *Mol. Neurobiol.*, vol. 16, n° 1, p. 79-95, févr. 1998, doi: 10.1007/BF02740604.

[43] M. Bouaboula *et al.*, « Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1 », *Biochem. J.*, vol. 312 ( Pt 2), p. 637-641, déc. 1995, doi: 10.1042/bj3120637.

[44] D. Rueda, I. Galve-Roperh, A. Haro, et M. Guzmán, « The CB(1) cannabinoid receptor is coupled to the activation of c-Jun N-terminal kinase », *Mol. Pharmacol.*, vol. 58,

n° 4, p. 814-820, oct. 2000, doi: 10.1124/mol.58.4.814.

[45] T. Gómez del Pulgar, G. Velasco, et M. Guzmán, « The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt », *Biochem. J.*, vol. 347, n° Pt 2, p. 369-373, avr. 2000, doi: 10.1042/0264-6021:3470369.

[46] W. S. Aronow et J. Cassidy, « Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris », *N. Engl. J. Med.*, vol. 291, n° 2, p. 65-67, 11 1974, doi: 10.1056/NEJM197407112910203.

[47] J. L. Weiss, A. M. Watanabe, L. Lemberger, N. R. Tamarkin, et P. V. Cardon, « Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 13, n° 5, p. 671-684, oct. 1972, doi: 10.1002/cpt1972135part1671.

[48] D. P. Tashkin, B. J. Shapiro, et I. M. Frank, « Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral (Delta)9 -tetrahydrocannabinol in healthy young men », *N. Engl. J. Med.*, vol. 289, n° 7, p. 336-341, 16 1973, doi: 10.1056/NEJM197308162890702.

[49] C. M. Williams, P. J. Rogers, et T. C. Kirkham, « Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC », *Physiol. Behav.*, vol. 65, n° 2, p. 343-346, nov. 1998, doi: 10.1016/s0031-9384(98)00170-x.

[50] H. Vidrio, M. A. Sánchez-Salvatori, et M. Medina, « Cardiovascular effects of (-)-11-OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 28, n° 2, p. 332-336, août 1996, doi: 10.1097/00005344-199608000-00022.

[51] I. Fleming, B. Schermer, R. Popp, et R. Busse, « Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 126, n° 4, p. 949-960, févr. 1999, doi: 10.1038/sj.bjp.0702381.

[52] P. Disdier *et al.*, « [Cannabis-induced arteritis vs. Léo Buerger disease. Nosologic discussion apropos of two new cases] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 28, n° 2, p. 71-74, janv. 1999.

[53] T. C. Wu, D. P. Tashkin, B. Djahed, et J. E. Rose, « Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco », *N. Engl. J. Med.*, vol. 318, n° 6, p. 347-351, févr. 1988, doi: 10.1056/NEJM198802113180603.

[54] D. R. Taylor, R. Poulton, T. E. Moffitt, P. Ramankutty, et M. R. Sears, « The respiratory effects of cannabis dependence in young adults », *Addict. Abingdon Engl.*, vol.

95, n° 11, p. 1669-1677, nov. 2000, doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.951116697.x.

[55] H. Gong, S. Fligiel, D. P. Tashkin, et R. G. Barbers, « Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 136, n° 1, p. 142-149, juill. 1987, doi: 10.1164/ajrccm/136.1.142.

[56] J. Harmon et M. A. Aliapoulios, « Gynecomastia in marihuana users », *N. Engl. J. Med.*, vol. 287, n° 18, p. 936, nov. 1972, doi: 10.1056/NEJM197211022871824.

[57] P. C. Chan, R. C. Sills, A. G. Braun, J. K. Haseman, et J. R. Bucher, « Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice », *Fundam. Appl. Toxicol. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 30, n° 1, p. 109-117, mars 1996, doi: 10.1006/faat.1996.0048.

[58] A. Merari, A. Barak, et M. Plaves, « Effects of  $\Delta^1(2)$ -tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat », *Psychopharmacologia*, vol. 28, n° 3, p. 243-246, 1973, doi: 10.1007/bf00429304.

[59] S. L. Dalterio, D. L. Mayfield, et A. Bartke, « Effects of delta 9-THC on plasma hormone levels in female mice », *Subst. Alcohol Actions. Misuse*, vol. 4, n° 5, p. 339-345, 1983.

[60] R. C. Kolodny, W. H. Masters, R. M. Kolodner, et G. Toro, « Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use », *N. Engl. J. Med.*, vol. 290, n° 16, p. 872-874, avr. 1974, doi: 10.1056/NEJM197404182901602.

[61] R. Muniyappa *et al.*, « Metabolic effects of chronic cannabis smoking », *Diabetes Care*, vol. 36, n° 8, p. 2415-2422, août 2013, doi: 10.2337/dc12-2303.

[62] S. Malhotra, R. A. Heptulla, P. Homel, et R. Motaghedi, « Effect of Marijuana Use on Thyroid Function and Autoimmunity », *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 27, n° 2, p. 167-173, 2017, doi: 10.1089/thy.2016.0197.

[63] C. E. Turner, M. A. Elsohly, et E. G. Boeren, « Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents », *J. Nat. Prod.*, vol. 43, n° 2, p. 169-234, avr. 1980, doi: 10.1021/np50008a001.

[64] M. A. Elsohly et D. Slade, « Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids », *Life Sci.*, vol. 78, n° 5, p. 539-548, déc. 2005, doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011.

- [65] J. Gould, « The cannabis crop », *Nature*, vol. 525, n° 7570, p. S2-3, sept. 2015, doi: 10.1038/525S2a.
- [66] A. C. Howlett *et al.*, « International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors », *Pharmacol. Rev.*, vol. 54, n° 2, p. 161-202, juin 2002, doi: 10.1124/pr.54.2.161.
- [67] P. D. Morrison *et al.*, « The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning », *Psychol. Med.*, vol. 39, n° 10, p. 1607-1616, oct. 2009, doi: 10.1017/S0033291709005522.
- [68] D. Vara, C. Morell, N. Rodríguez-Henche, et I. Diaz-Laviada, « Involvement of PPAR $\gamma$  in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma », *Cell Death Dis.*, vol. 4, n° 5, p. e618, mai 2013, doi: 10.1038/cddis.2013.141.
- [69] A. T. Billeter, J. L. Hellmann, A. Bhatnagar, et H. C. Polk, « Transient receptor potential ion channels: powerful regulators of cell function », *Ann. Surg.*, vol. 259, n° 2, p. 229-235, févr. 2014, doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6359c.
- [70] G. Appendino *et al.*, « Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study », *J. Nat. Prod.*, vol. 71, n° 8, p. 1427-1430, août 2008, doi: 10.1021/np8002673.
- [71] P. Weydt, S. Hong, A. Witting, T. Möller, N. Stella, et M. Kliot, « Cannabinol delays symptom onset in SOD1 (G93A) transgenic mice without affecting survival », *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.*, vol. 6, n° 3, p. 182-184, sept. 2005, doi: 10.1080/14660820510030149.
- [72] J. A. Farrimond, B. J. Whalley, et C. M. Williams, « Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 223, n° 1, p. 117-129, sept. 2012, doi: 10.1007/s00213-012-2697-x.
- [73] R. B. Zurier et S. H. Burstein, « Cannabinoids, inflammation, and fibrosis », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 30, n° 11, p. 3682-3689, 2016, doi: 10.1096/fj.201600646R.
- [74] I. G. Karniol, I. Shirakawa, R. N. Takahashi, E. Knobel, et R. E. Musty, « Effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinol in man », *Pharmacology*, vol. 13, n° 6, p. 502-512, 1975, doi: 10.1159/000136944.

- [75] R. B. Laprairie, A. M. Bagher, M. E. M. Kelly, et E. M. Denovan-Wright, « Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, n° 20, p. 4790-4805, oct. 2015, doi: 10.1111/bph.13250.
- [76] E. Russo et G. W. Guy, « A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol », *Med. Hypotheses*, vol. 66, n° 2, p. 234-246, 2006, doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
- [77] J. M. McPartland, M. Duncan, V. Di Marzo, et R. G. Pertwee, « Are cannabidiol and  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, n° 3, p. 737-753, févr. 2015, doi: 10.1111/bph.12944.
- [78] E. J. Carrier, J. A. Auchampach, et C. J. Hillard, « Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, n° 20, p. 7895-7900, mai 2006, doi: 10.1073/pnas.0511232103.
- [79] J. Ahrens *et al.*, « The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function », *Pharmacology*, vol. 83, n° 4, p. 217-222, 2009, doi: 10.1159/000201556.
- [80] M. N. Huizenga, A. Sepulveda-Rodriguez, et P. A. Forcelli, « Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures », *Neuropharmacology*, vol. 148, p. 189-198, 2019, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.002.
- [81] T. D. M. Hill *et al.*, « Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 170, n° 3, p. 679-692, oct. 2013, doi: 10.1111/bph.12321.
- [82] C. J. Fowler, « Anandamide uptake explained? », *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 33, n° 4, p. 181-185, avr. 2012, doi: 10.1016/j.tips.2012.01.001.
- [83] C. E. Turner et M. A. Elsohly, « Biological activity of cannabichromene, its homologs and isomers », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 21, n° S1, p. 283S-291S, sept. 1981, doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02606.x.
- [84] *Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis. .*

- [85] D. Richard et J.-L. Senon, *Le cannabis*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France, 2002.
- [86] NORML France, <https://www.norml.fr>.
- [87] A. L. Péliissier, G. Léonetti, P. Villani, F. Cianfarani, et A. Botta, « [Cannabis: toxicokinetic focus and methodology of urinary screening] », *Thérapie*, vol. 52, n° 3, p. 213-218, juin 1997.
- [88] R. Stillman, M. Galanter, L. Lemberger, S. Fox, H. Weingartner, et R. J. Wyatt, « Tetrahydrocannabinol (THC): metabolism and subjective effects », *Life Sci.*, vol. 19, n° 4, p. 569-576, août 1976, doi: 10.1016/0024-3205(76)90238-1.
- [89] S. Harder et S. Rietbrock, « Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana », *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 35, n° 4, p. 155-159, avr. 1997.
- [90] E. R. Garrett, « Pharmacokinetics and disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites », *Adv. Biosci.*, vol. 22-23, p. 105-121, juill. 1978, doi: 10.1016/b978-0-08-023759-6.50014-7.
- [91] J. Schou, L. D. Prockop, G. Dahlstrom, et C. Rohde, « Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier », *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, vol. 41, n° 1, p. 33-38, juill. 1977, doi: 10.1111/j.1600-0773.1977.tb02120.x.
- [92] S. E. Fisher, M. Atkinson, et B. Chang, « Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the in vitro uptake of alpha-amino isobutyric acid by term human placental slices », *Pediatr. Res.*, vol. 21, n° 1, p. 104-107, janv. 1987, doi: 10.1203/00006450-198701000-00022.
- [93] C. Sachse-Seeboth *et al.*, « Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9 », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 85, n° 3, p. 273-276, mars 2009, doi: 10.1038/clpt.2008.213.
- [94] S. M. Stout et N. M. Cimino, « Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review », *Drug Metab. Rev.*, vol. 46, n° 1, p. 86-95, févr. 2014, doi: 10.3109/03602532.2013.849268.
- [95] L. Lemberger, N. R. Tamarkin, J. Axelrod, et I. J. Kopin, « Delta-9-tetrahydrocannabinol: metabolism and disposition in long-term marijuana smokers »,

*Science*, vol. 173, n° 3991, p. 72-74, juill. 1971, doi: 10.1126/science.173.3991.72.

[96] D. RICHARD et J. L. SENON, « Le cannabis : revue bibliographique générale », *Rev. Toxibase*, vol. n°1, p. 1-25, trim 1995.

[97] D. Kandel, K. Chen, L. A. Warner, R. C. Kessler, et B. Grant, « Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population », *Drug Alcohol Depend.*, vol. 44, n° 1, p. 11-29, janv. 1997, doi: 10.1016/s0376-8716(96)01315-4.

[98] S. Spilka, « Alcool, tabac et cannabis en 2014, durant les « années collège » », *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*, n° 106, 2015.

[99] F. Beck, « Cannabis : usages actuels en population adulte, Résultats de l'enquête Baromètre santé 2016 », *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*, n° 119, 2016.

[100] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, « Medical use of cannabis and cannabinoids », 2018.

[101] R. G. Pertwee, « Cannabinoid receptors and pain », *Prog. Neurobiol.*, vol. 63, n° 5, p. 569-611, avr. 2001, doi: 10.1016/s0301-0082(00)00031-9.

[102] J. M. Walker et S. M. Huang, « Cannabinoid analgesia », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 127-135, août 2002, doi: 10.1016/s0163-7258(02)00252-8.

[103] W. Hamann et P. P. di Vadi, « Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 353, n° 9152, p. 560, févr. 1999, doi: 10.1016/s0140-6736(98)05429-4.

[104] T. Järvinen, D. W. Pate, et K. Laine, « Cannabinoids in the treatment of glaucoma », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 203-220, août 2002, doi: 10.1016/s0163-7258(02)00259-0.

[105] F. W. Newell, P. Stark, W. M. Jay, et D. J. Schanzlin, « Nabilone: a pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma », *Ophthalmology*, vol. 86, n° 1, p. 156-160, janv. 1979, doi: 10.1016/s0161-6420(79)35539-7.

[106] P. Robson, « Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 178, p. 107-115, févr. 2001, doi: 10.1192/bjp.178.2.107.

[107] E. M. Berry et R. Mechoulam, « Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 185-190, août 2002, doi:

10.1016/s0163-7258(02)00257-7.

[108] G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, et G. Gessa, « Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716 », *Life Sci.*, vol. 63, n° 8, p. PL113-PL117, juill. 1988.

[109] E. Frider, « Endocannabinoids in the central nervous system--an overview », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 66, n° 2-3, p. 221-233, mars 2002, doi: 10.1054/plf.2001.0360.

[110] J. Romero, I. Lastres-Becker, R. de Miguel, F. Berrendero, J. A. Ramos, et J. Fernández-Ruiz, « The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia. biochemical, pharmacological, and therapeutic aspects », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 137-152, août 2002, doi: 10.1016/s0163-7258(02)00253-x.

[111] R. G. Pertwee, « Cannabinoids and multiple sclerosis », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 165-174, août 2002, doi: 10.1016/s0163-7258(02)00255-3.

[112] I. Galve-Roperh, C. Sánchez, M. L. Cortés, T. Gómez del Pulgar, M. Izquierdo, et M. Guzmán, « Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation », *Nat. Med.*, vol. 6, n° 3, p. 313-319, mars 2000, doi: 10.1038/73171.

[113] M. Guzmán, C. Sánchez, et I. Galve-Roperh, « Cannabinoids and cell fate », *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 2, p. 175-184, août 2002, doi: 10.1016/s0163-7258(02)00256-5.

[114] O. Devinsky *et al.*, « Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial », *Lancet Neurol.*, vol. 15, n° 3, p. 270-278, mars 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.

[115] ANSM, « Référentiel des ATU nominatives », 2019, [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/2).

[116] M. A. Ware, P. Daeninck, et V. Maida, « A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 4, n° 1, p. 99-107, févr. 2008, doi: 10.2147/tcrm.s1132.

[117] O. Devinsky *et al.*, « Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 20, p. 1888-1897, mai 2018, doi:

10.1056/NEJMoa1714631.

[118] S. Giacoppo, P. Bramanti, et E. Mazzon, « Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 17, p. 22-31, oct. 2017, doi: 10.1016/j.msard.2017.06.015.

[119] G. M. Keating, « Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity », *Drugs*, vol. 77, n° 5, p. 563-574, avr. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0720-6.

[120] R. Gallily et Z. Yekhtin, « Avidel Cannabis extracts and cannabidiol are as efficient as Copaxone in suppressing EAE in SJL/J mice », *Inflammopharmacology*, vol. 27, n° 1, p. 167-173, févr. 2019, doi: 10.1007/s10787-018-0536-3.

[121] J. P. Chen, W. Paredes, J. Li, D. Smith, J. Lowinson, et E. L. Gardner, « Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 102, n° 2, p. 156-162, 1990, doi: 10.1007/bf02245916.

[122] G. Tanda, F. E. Pontieri, et G. Di Chiara, « Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism », *Science*, vol. 276, n° 5321, p. 2048-2050, juin 1997, doi: 10.1126/science.276.5321.2048.

[123] K. A. Schoedel *et al.*, « Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial », *Epilepsy Behav. EB*, vol. 88, p. 162-171, 2018, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.027.

[124] S. Babalonis *et al.*, « Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers », *Drug Alcohol Depend.*, vol. 172, p. 9-13, mars 2017, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030.

[125] S. Uliel-Sibony, M. Hausman-Kedem, et U. Kramer, « Cannabidiol tolerance in adults and children with treatment-resistant epilepsy », présenté à AES Annual Meeting, New Orleans, Louisiana., déc. 30, 2018.

[126] S. T. Wilkinson, R. Radhakrishnan, et D. C. D'Souza, « A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications », *J. Clin. Psychiatry*, vol. 77, n° 8, p. 1050-1064, 2016, doi: 10.4088/JCP.15r10036.

- [127] M. D. Aceto, S. M. Scates, et B. B. Martin, « Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55212-2 », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 416, n° 1-2, p. 75-81, mars 2001, doi: 10.1016/s0014-2999(01)00873-1.
- [128] F. Rodríguez de Fonseca, M. R. Carrera, M. Navarro, G. F. Koob, et F. Weiss, « Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal », *Science*, vol. 276, n° 5321, p. 2050-2054, juin 1997, doi: 10.1126/science.276.5321.2050.
- [129] R. Bouquié *et al.*, « Cannabis and anticancer drugs: societal usage and expected pharmacological interactions - a review », *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 32, n° 5, p. 462-484, oct. 2018, doi: 10.1111/fcp.12373.
- [130] T. E. Gaston, E. M. Bebin, G. R. Cutter, Y. Liu, J. P. Szaflarski, et UAB CBD Program, « Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs », *Epilepsia*, vol. 58, n° 9, p. 1586-1592, 2017, doi: 10.1111/epi.13852.
- [131] L. Grayson, B. Vines, K. Nichol, J. P. Szaflarski, et UAB CBD Program, « An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report », *Epilepsy Behav. Case Rep.*, vol. 9, p. 10-11, 2018, doi: 10.1016/j.ebcr.2017.10.001.
- [132] L. Cuñetti, L. Manzo, R. Peyraube, J. Arnaiz, L. Curi, et S. Orihuela, « Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay », *Transplant. Proc.*, vol. 50, n° 2, p. 461-464, mars 2018, doi: 10.1016/j.transproceed.2017.12.042.
- [133] A. D. Leino, C. Emoto, T. Fukuda, M. Privitera, A. A. Vinks, et R. R. Alloway, « Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 19, n° 10, p. 2944-2948, oct. 2019, doi: 10.1111/ajt.15398.
- [134] A. Karst, « Weighing the Benefits and Risks of Medical Marijuana Use: A Brief Review », *Pharm. J. Pharm. Educ. Pract.*, vol. 6, n° 4, déc. 2018, doi: 10.3390/pharmacy6040128.
- [135] S. M. Nugent *et al.*, « The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review », *Ann. Intern. Med.*, vol. 167, n° 5, p. 319-331, sept. 2017, doi: 10.7326/M17-0155.
- [136] P. F. Whiting *et al.*, « Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis », *JAMA*, vol. 313, n° 24, p. 2456-2473, juin 2015, doi:

10.1001/jama.2015.6358.

[137] K. A. Memedovich, L. E. Dowsett, E. Spackman, T. Noseworthy, et F. Clement, « The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review », *CMAJ Open*, vol. 6, n° 3, p. E339-E346, août 2018, doi: 10.9778/cmajo.20180023.

[138] S. J. Broyd, H. H. van Hell, C. Beale, M. Yücel, et N. Solowij, « Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review », *Biol. Psychiatry*, vol. 79, n° 7, p. 557-567, avr. 2016, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.002.

[139] S. Andréasson, P. Allebeck, A. Engström, et U. Rydberg, « Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8574, p. 1483-1486, déc. 1987, doi: 10.1016/s0140-6736(87)92620-1.

[140] W. Hall et L. Degenhardt, « Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder », *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA*, vol. 7, n° 2, p. 68-71, 2008, doi: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00158.x.

[141] M. Hill, « Perspective: Be clear about the real risks », *Nature*, vol. 525, n° 7570, p. S14, sept. 2015, doi: 10.1038/525S14a.

[142] M. Di Forti *et al.*, « Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users », *Biol. Psychiatry*, vol. 72, n° 10, p. 811-816, nov. 2012, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.020.

[143] J. K. Yao, D. P. van Kammen, et J. A. Gurklis, « Abnormal incorporation of arachidonic acid into platelets of drug-free patients with schizophrenia », *Psychiatry Res.*, vol. 60, n° 1, p. 11-21, févr. 1996, doi: 10.1016/0165-1781(95)02832-3.

[144] F. M. Leweke, A. Giuffrida, U. Wurster, H. M. Emrich, et D. Piomelli, « Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia », *Neuroreport*, vol. 10, n° 8, p. 1665-1669, juin 1999, doi: 10.1097/00001756-199906030-00008.

[145] J. A. Pasman *et al.*, « GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia », *Nat. Neurosci.*, vol. 21, n° 9, p. 1161-1170, 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0206-1.

[146] S. H. Gage *et al.*, « Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study », *Psychol. Med.*, vol. 47, n° 5, p. 971-980, avr. 2017, doi: 10.1017/S0033291716003172.

- [147] K. R. Müller-Vahl et H. M. Emrich, « Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 8, n° 7, p. 1037-1048, juill. 2008, doi: 10.1586/14737175.8.7.1037.
- [148] N. Black, « Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Psychiatry*, 2019.
- [149] D. Carr et M. Schatman, « Cannabis for Chronic Pain: Not Ready for Prime Time », *Am. J. Public Health*, vol. 109, n° 1, p. 50-51, janv. 2019, doi: 10.2105/AJPH.2018.304593.
- [150] J. Aviram et G. Samuelly-Leichtag, « Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Pain Physician*, vol. 20, n° 6, p. E755-E796, 2017.
- [151] G. Wilkie, B. Sakr, et T. Rizack, « Medical Marijuana Use in Oncology: A Review », *JAMA Oncol.*, vol. 2, n° 5, p. 670-675, mai 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0155.
- [152] D. I. Abrams, P. Couey, S. B. Shade, M. E. Kelly, et N. L. Benowitz, « Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 90, n° 6, p. 844-851, déc. 2011, doi: 10.1038/clpt.2011.188.
- [153] S. Haroutounian *et al.*, « The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study », *Clin. J. Pain*, vol. 32, n° 12, p. 1036-1043, 2016, doi: 10.1097/AJP.0000000000000364.
- [154] K. F. Boehnke, E. Litinas, et D. J. Clauw, « Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain », *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 17, n° 6, p. 739-744, 2016, doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.002.
- [155] S. S. Stith, J. M. Vigil, I. M. Adams, et A. P. Reeve, « Effects of Legal Access to Cannabis on Scheduled II-V Drug Prescriptions », *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 19, n° 1, p. 59-64.e1, 2018, doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.017.
- [156] M. A. Bachhuber, B. Saloner, C. O. Cunningham, et C. L. Barry, « Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010 », *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, n° 10, p. 1668-1673, oct. 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4005.
- [157] D. Powell, R. L. Pacula, et M. Jacobson, « Do medical marijuana laws reduce

addictions and deaths related to pain killers? », *J. Health Econ.*, vol. 58, p. 29-42, 2018, doi: 10.1016/j.jhealeco.2017.12.007.

[158] Y. Shi, « Medical marijuana policies and hospitalizations related to marijuana and opioid pain reliever », *Drug Alcohol Depend.*, vol. 173, p. 144-150, avr. 2017, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.006.

[159] P. K. Riggs *et al.*, « A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men », *Brain Res.*, vol. 1431, p. 46-52, janv. 2012, doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.001.

[160] M. Haney, A. S. Ward, S. D. Comer, R. W. Foltin, et M. W. Fischman, « Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 141, n° 4, p. 395-404, févr. 1999, doi: 10.1007/s002130050849.

[161] T. J. Crowley, M. J. Macdonald, E. A. Whitmore, et S. K. Mikulich, « Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders », *Drug Alcohol Depend.*, vol. 50, n° 1, p. 27-37, mars 1998, doi: 10.1016/s0376-8716(98)00003-9.

---

## ABSTRACT

Cannabis has been used for millennia for its medicinal properties, but also for its psychotropic effects.

Since the discovery of the main psychoactive substance in cannabis in the 1960s,  $\Delta 9$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol (or  $\Delta 9$ -THC), modern medicine has shown an increasing interest for this plant, in the treatment of chronic and cancer pain, in food disorders related to chemotherapy or in neurological pathologies such as epilepsy or multiple sclerosis. Another phytocannabinoid found in cannabis, Cannabidiol (or CBD), is also gaining interest thanks to its ability to antagonize some undesirable effects of  $\Delta 9$ -THC, such as addiction, and by the absence of psychoactive properties.

In this context, France has decided to start an experiment in order to conclude to the benefits that cannabis could bring, *via* the use of cannabis derived products standardized in  $\Delta 9$ -THC and CBD. This experiment, which should start in 2020, will test several pharmaceutical forms and dosages, in well-defined pathologies.

However, cannabis and its cannabinoids are not without side effects, and it is important to be aware of the risks associated with their use, including the risks of addiction and tolerance or even drug interactions.

---

## KEYWORDS :

*Cannabis sativa*, medicinal cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, experimentation, cannabinoids.

---

**AUTEUR :** GINESTE Aurélie

**TITRE :** LE CANNABIS THERAPEUTIQUE

**DATE DE SOUTENANCE :** Mardi 30 Juin 2020

---

## **RESUME**

Le cannabis est une plante utilisée depuis des millénaires pour ses vertus médicinales, mais également ses propriétés psychotropes.

Depuis la découverte de la principale substance psychoactive du cannabis dans les années 60, le  $\Delta 9$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol (ou  $\Delta 9$ -THC), la médecine moderne porte un intérêt croissant à cette plante, dans le traitement des douleurs chroniques et cancéreuses, des désordres alimentaires liés aux chimiothérapies ou encore de pathologies neurologiques telles que l'épilepsie ou la sclérose en plaque. Un autre phytocannabinoïde présent dans le cannabis, le Cannabidiol (ou CBD), connaît lui aussi un regain d'intérêt grâce à sa capacité d'antagoniser certains effets indésirables du  $\Delta 9$ -THC, comme la dépendance, et par l'absence de propriétés psychoactives.

Dans ce contexte, la France a décidé de débiter une expérimentation afin de conclure quant aux bénéfices que le cannabis pourrait amener, *via* l'utilisation de produits à base de cannabis standardisé en  $\Delta 9$ -THC et CBD. Cette expérimentation, qui doit débiter en 2020, permettra de tester plusieurs formes galéniques et dosages dans des pathologies bien définies.

Cependant, le cannabis et ses cannabinoïdes ne sont pas dénués d'effets indésirables, et il est important d'avoir conscience des risques associés à leur utilisation, notamment les risques d'addiction et de tolérance ou encore des interactions médicamenteuses.

---

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

---

**DISCIPLINE administrative :** Sciences pharmaceutiques

---

## **MOTS-CLES :**

*Cannabis sativa*, cannabis thérapeutique, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, expérimentation, cannabinoïdes.

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - Université Paul Sabatier Toulouse III  
35 chemin des Maraichers  
31400 Toulouse

**Directeur de thèse :** FABRE Nicolas