

I. Introduction

Alors que la légalisation du cannabis fait l'objet d'un débat de plus en plus controversé, cette thèse a pour but d'évaluer l'intérêt thérapeutique de cette plante classée par l'organisation des nations unies comme stupéfiant.

Les premières traces d'utilisation de cette plante à des fins thérapeutiques datent de l'antiquité mais son utilisation fut prohibée à cause de ses effets psychotropes.

Cependant, ces dernières années, de plus en plus de pays légalisent l'usage du Cannabis sativa que ce soit pour un usage thérapeutique ou récréatif.

Récemment, la ministre de la santé Agnès Buzyn a également relancé le débat en indiquant qu'un usage thérapeutique en France pourrait arriver.

Après un rappel historique de l'histoire du Cannabis sativa ainsi qu'une description botanique et pharmacologique nous nous intéresserons à l'épidémiologie, au mésusage et à la toxicité de cette drogue.

Par la suite, nous nous pencherons sur la législation actuelle de cette plante en France et dans le reste du monde.

Pour finir, nous examinerons les utilisations thérapeutiques actuelles et sur l'avenir des médicaments à base de cannabis.

II. La plante : Cannabis Sativa

a. Le cannabis dans l'histoire

Le terme « cannabis » vient du latin *cannabus*, directement dérivé du grec *kannabis*. Le terme grec dérive lui-même de l'assyrien *quanabu* témoignant ainsi des liens millénaires entre l'homme et la plante.

Le cannabis ou chanvre, est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales et psychoactives de certaines de sa variété dite "indienne". Son utilité l'a fait conserver par tous les peuples au travers des migrations à partir des régions centrales d'Asie, d'où son joli surnom évocateur de "suiveur d'hommes". On le trouve aujourd'hui répandu dans presque toutes les régions du globe, sauf dans les régions constamment froides ou dans les forêts primaires humides.

i. Dans l'antiquité

Il est fort probable que dès 4000 avant J.C., les habitants de Thèbes connaissaient une potion sédative et antalgique à base de cannabis et il est établit que les chinois le connaissent depuis environ 6000 ans, mais ce n'est que vers l'an 1500 avant notre ère que l'on trouve pour la première fois mention dans les Védas (livres sacrés de l'hindouisme) des propriétés psychotropes du chanvre indien. (1)

L'usage du cannabis était ainsi parfaitement connu d'Hérodote. Le célèbre « Népenthès » consommé par les compagnons d'Ulysse contenait probablement des extraits de cette plante. Les romains quant à eux en faisaient des galettes sédatives et l'utilisaient classiquement dans leur pharmacopée.

ii. Du moyen âge au siècle des lumières

Au Moyen Age, l'histoire du cannabis est dominée Hasan Ibn al Sabbah Homairi, qui fonde dans l'actuel Iran la secte des « Haschichins », des mercenaires qui absorbaient un filtre à base d'herbes qui leurs permettait de surmonter les missions les plus périlleuses.

L'usage du cannabis s'étendit tout naturellement de l'orient vers les pays du Maghreb puis, via l'Espagne, en Europe à partir probablement du XVIème siècle. Son existence est notamment soulignée par Rabelais : il s'agit du "Pantagruélion" de son Tiers Livre. En 1563, le portugais Da Orta le décrit avec une rigueur toute scientifique. A la même époque, Jean Wier laisse à supposer que le "heiranluc" turc donnant aux sorcières leur pouvoirs n'est autre que le cannabis.

C'est au XVIIème siècle probablement que le cannabis fut introduit par les européens en Amérique latine, puis, naturellement, en Amérique du nord. En 1712, un médecin de la Compagnie des Indes orientales, Kramper, observe une sorte de folie saisissant de jeunes prêtresses ayant consommé une mystérieuse potion que Moreau de Tours pense raisonnablement être composée à base de cannabis. La préparation indienne traditionnelle, la ganjah, fut rapportée alors en Angleterre par les fonctionnaires britanniques, mais ne rencontra pas le succès de l'opium. (2)

iii. Le XIXème siècle

Le XIXème siècle est la grande époque du cannabis en Occident. Napoléon Bonaparte, lors d'une expédition en Egypte, fut agressé au couteau par un musulman sous l'emprise de cannabis. Il publie alors le 8 octobre 1800 un décret visant à interdire l'usage du cannabis en Egypte, sous n'importe quelle forme que ce soit. (14) C'est cependant grâce à cette campagne que les médecins et les soldats se sont intéressés à la résine de cannabis, et la ramenèrent en France. A la suite de cela, Louis Aubert Roche, médecin chef de retour d'Egypte, publia un ouvrage intitulé « De la peste ou du typhus d'Orient » où il cite le cannabis comme remède contre diverses maladies contagieuses. Le docteur Moreau de Tours (1804-1884), « médecin des aliénés » à l'hospice de Bicêtre -on parlerait plutôt à l'heure actuelle de psychiatre- publie en 1845 un livre : « Du haschisch et de l'aliénation mentale, études psychologiques. » C'est à lui que l'on doit la plus importante contribution dans l'étude du cannabis thérapeutique en France. Il décrit de manière très précise les effets psychotropes du cannabis. En 1844 avec l'écrivain Théophile Gautier il crée le Club des Haschischins, actif jusqu'en 1849. Les séances mensuelles consistaient à étudier et expérimenter les drogues (principalement le haschich).

Un médecin irlandais, William Brooke O'Shaughnessey, après un séjour de 9 ans en Inde, remet en 1841 à l'Académie des Sciences d'Angleterre un rapport mettant en avant les nombreuses applications médicales du chanvre. Il aurait même soigné les règles douloureuses de la reine Victoria avec du cannabis ! Le cannabis fait alors l'objet de bons nombres de publications scientifiques. (1)

Outre-atlantique également, le chanvre jouit d'une franche considération (Herer 1993) : c'est d'ailleurs la plante la plus couramment cultivée après le coton dans les grandes plantations du sud... Des imitations du Club des Haschischins prolifèrent alors aux Etats-Unis, au point que la consommation de cannabis surpassé alors presque celle de l'alcool. (2)

Mais à partir des années 1850 le cannabis est éclipsé par la découverte de la morphine et par l'invention de la seringue hypodermique qui permet l'injection des substances solubles dans l'eau. Malheureusement pour lui, le cannabis ne l'est pas et tombe dans l'oubli. (1)

iv. Le XXème siècle

En 1925, la Convention internationale de Genève réunit tous les pays s'engageant à se battre contre le trafic de drogue. Pour la première fois, un chapitre traite du « chanvre indien ». Aux Etats Unis la prohibition de l'alcool proclamée en 1919 est manifestement un échec. Les partisans de la prohibition se recyclent et s'attaquent alors aux drogues. Le Bureau Fédéral des Narcotiques présidé par Harry Anslinger présente le cannabis comme une drogue « éminemment dangereuse » dont la consommation expliquerait les actes de violences qui ont lieu dans le pays et l'irrespect des Noirs sur les Blancs. Après 7 ans de campagne empreinte de xénophobie il présente au congrès le Marijuana Tax Act et la loi passa en 1937 instaurant la taxation de tous les acteurs de la filière chanvre : importateurs, producteurs, industriels, utilisateurs, intermédiaires commerciaux, prescripteurs...

Parallèlement, dans les années 1930, en Jamaïque, le mouvement rastafari voit le jour. Le culte rastafari est basé sur la consommation de cannabis. C'est un groupe spirituel qui prône le retour aux sources culturelles africaines. Les membres portent les cheveux longs et sont végétariens. L'utilisation de cannabis va être rapidement associée à la musique reggae et à ces chanteurs dont le plus connu reste Bob Marley. Ce culte prend une grande ampleur et concerne vers les années 1960 plus de 350 000 personnes. La Convention unique de 1961 généralise au niveau mondial les mesures prohibitionnistes américaines. Le chanvre est classé « stupéfiant sans intérêt médical ». Le prétexte essentiel à cette prohibition était la « théorie de l'escalade » autrement dit l'utilisation du cannabis est « un premier pas vers l'usage de l'héroïne ». Cette théorie est à l'heure actuelle réfutée par la majorité des scientifiques. C'est à partir des années 1970 que la dépénalisation va être revendiquée aux Etats-Unis d'abord, puis en Europe.

En France « l'Appel du 18 joints » marque le début du changement des mentalités. Ce texte publié par le quotidien Libération est en faveur de la dépénalisation du cannabis. Tous les signataires de l'appel déclarent « avoir déjà fumé du cannabis en diverses occasions et avoir, éventuellement, l'intention de récidiver ».

Un débat voit le jour, cependant, si de nombreux pays européens ont revu leur position quant à l'usage du cannabis, on ne note aucune évolution importante en France.

En 1941, le cannabis est supprimé de la pharmacopée américaine. Il en sera de même en France en 1953.

A la même époque le chanvre à fibre tombe dans l'oubli, détrôné par les fibres synthétiques. C'est la fin du cannabis. (1)

b. Botanique de la plante

Le Cannabis Sativa a été décrite par LINNEE en 1753.

Il la rattache à la classe des Dicotylédones, à l'ordre des Urticales, à la famille des Cannabinacées et au genre Cannabis. (3)

Cannabis sativa est une plante herbacée, annuelle, avec une taille variable selon son environnement. En effet, la hauteur de la plante varie entre 60 centimètres pour les plus petites et jusqu'à 4 mètres pour les plus grandes.

Elle présente une tige dressée, raide, cannelée, éventuellement ramifiée, portant à son extrémité inférieure une racine ligneuse blanche et pivotante.

Sur cette tige, deux types de feuilles sont fixés par un pétiole de quelques centimètres : sur la partie inférieure, les feuilles stipulées sont opposées, palmatiséquées avec 5 à 7 segments inégaux allongés et dentés. Vers le sommet de la tige, les feuilles deviennent alternes, simples ou à 3 segments.

Ces plantes présentent des poils à cystolithiques et des poils tecteurs et sécréteurs de résine. (4)

Les fleurs sont vertes, dioïque (il existe une variété mâle et femelle) ou rarement monoïque, en panicule rameuse.

Le périanthe mâle à cinq divisions égales, cinq étamines pendantes à filets courts et anthères terminales.

Le périanthe femelle, monosépale, est enroulé autour de l'ovaire.

Les fleurs possèdent un sépale et deux longs stigmates qui permettent de recueillir le pollen libéré par les pieds mâles.

La pollinisation anémogame aboutit à la formation du fruit appelé akène.

Ce fruit est subglobuleux et lisse qui contient une seule graine appelée chènevis.

Cette plante herbacée est aisément reconnaissable à ses feuilles découpées en cinq à huit doigts, marquées de nervures vert foncé, disposées de façon alterne et opposée sur de hautes tiges droites et velues creuses à la section. Fait important, le cannabis -plante dioïque- dont les pieds femelles, aux tiges longues et épaisses, sont dotés d'une résine, le tétra-hydro-cannabinol.



Figure 1 : Planche botanique du chanvre (5)

c. Composition chimique

Plusieurs centaines de composés différents ont été identifiés dans les plants de Cannabis.

Parmi ceux-ci, on compte des huiles essentielles à composés terpéniques, des flavonoïdes, des sucres, des acides gras... (6)

Les constituants les plus intéressants sont les cannabinoïdes. C'est la classe chimique spécifique de cette plante.

i. Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont des molécules terpéniques possédant une fonction phénol. Ce sont des corps liquides, instables, huileux, visqueux et insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'alcool et les lipides. Plus d'une soixantaine ont été retrouvés dans le cannabis.

Les principaux constituants sont :

- Le Δ-9-tetrahydrocannabinol ou THC découvert en 1964 grâce aux travaux de

Mechoulam et Gaoni à Jérusalem

- Le cannabidiol ou CBD
- Le cannabinol ou CBN

Les teneurs en Δ-9-tetrahydrocannabinol, en cannabidiol et en cannabigérol dans la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes de Cannabis sativa.

1. Le THC

Isolé en 1964 par Gaoni et Mechoulam, le Δ⁹-tétrahydrocannabinol est le principal composant psychotrope du cannabis. Sa concentration n'est pas la même dans toutes les parties de la plante. Elle est maximale dans les sommités fleuries des plantes mâles et femelles : les « têtes ». Plus on descend le long de la plante, plus la concentration en THC diminue. Ainsi, elle est pratiquement nulle dans la tige et les racines, ainsi que dans les graines.

Aujourd'hui lorsqu'on parle de THC, on désigne le Δ-9-tetrahydrocannabinol et son isomère le Δ-8-tetrahydrocannabinol, presque aussi psychoactif.

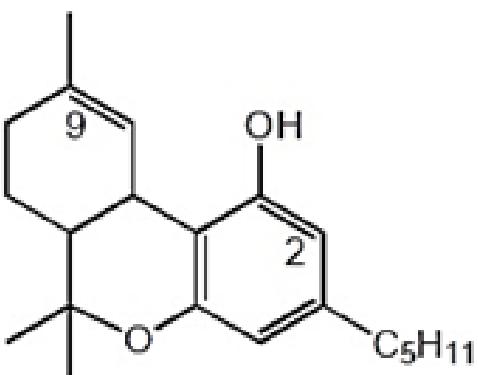
Ils deviennent facilement inactifs quand ils sont exposés à la lumière, à l'air ou à des changements de température. En effet, par oxydation ils se transforment en cannabinol qui est très peu psychoactif.

L'absorption du THC dans l'organisme peut se faire par inhalation ou par ingestion. Inhalé le THC agit tout de suite et il est trois à quatre fois plus efficace qu'en cas d'absorption par voie orale.

En effet, pendant la digestion, une grande partie du THC peut être détruite ou transformée en composé non actif. De plus, par voie orale, par exemple par ingestion de *space cake*, l'effet n'est ressenti qu'au bout de 30 à 60 minutes.

Le THC est lipophile et s'accumule donc dans les tissus adipeux et reste présent dans l'organisme pendant des jours, voir des semaines et n'est éliminé que lentement (80% par les urines et 20% par les fèces). Etant lipophile : il passe donc la barrière hémato encéphalique et atteint le cerveau. Il franchit aussi la barrière hémato placentaire et atteint donc le fœtus chez la femme enceinte.

Le THC subit une métabolisation au niveau hépatique. Les métabolites du THC sont détectables dans les urines pendant 3 à 5 jours pour une consommation ponctuelle. Dans le sang, le cannabis est détectable pendant 24h maximum. (1)



Δ₉-THC

Figure 2 : structure moléculaire du THC

2. Le CBD

Le CBD, principal cannabinoïde non psychoactif, a été isolé en 1940 par Adams et ses collaborateurs mais sa structure exacte a été déterminée par Mechoulam et Shvo en 1963. C'est le cannabinoïde qui a actuellement le plus d'indications thérapeutiques potentielles avec l'avantage de ne pas avoir les effets psychoactifs du THC. Concernant son métabolisme, il est quasi identique à celui du THC. (6)

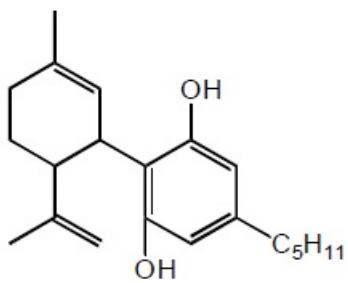


Figure 3 : structure moléculaire du CBD

3. Le CBN

Le THC et le CBD sont présents dans la plante fraîche contrairement au CBN. En effet, le CBN n'est pas un cannabinoïde naturel mais un produit de dégradation du THC, formé par oxydation. Il est légèrement psycho actif (environ 10 fois moins puissant que le THC) et aurait des propriétés sédatives.

ii. Autres constituants

Outre les cannabinoïdes, le chanvre contient des glucides, des protéines, des lipides, des minéraux, de la cellulose et des oligo-éléments.

L'odeur de la plante est due à la présence d'huile essentielle riche en terpènes divers dont un particulièrement intéressant : le caryophyllène époxyde, qui a retenu l'attention des dresseurs de chiens. En effet les chiens peuvent être dressés pour déceler le chanvre via la reconnaissance olfactive de ce composé, et sont d'ailleurs utilisés par la police. Un chien dressé est capable de détecter 1µg de caryophyllène époxyde. (7)

Dans le cannabis, on compte également 21 types de flavonoïdes différents. Ils protègent entre autres les plantes contre les effets néfastes des rayons ultraviolets, ou agissent en tant que colorants végétaux. Dans l'organisme humain, certains types de flavonoïdes présents dans le cannabis possèdent un effet anti-inflammatoire, comme l'apigénine et le cannaflavine A.

D'autres, comme le quercétine, sont des substances fortement antioxydantes, qui, par conséquent, protègent les cellules des effets destructeurs des radicaux libres. (8)

d. Pharmacologie

Les cannabinoïdes naturels du cannabis agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes, substances endogènes qui exercent une multitude de fonctions dans le corps humain. Ces endocannabinoïdes (du grec *endo* qui signifie dedans) ou cannabinoïdes endogènes se retrouvent chez les êtres humains, ainsi que chez les vertébrés (mammifères et oiseaux) et un grand nombre d'autres animaux. Les cannabinoïdes naturels, tout comme les endocannabinoïdes, se lient à des sites spécifiques présents à la surface de nombreuses cellules pour déclencher les effets connus. Ces sites spécifiques sont appelés les récepteurs cannabinoïdes.

i. Les récepteurs

En 1987, il a été démontré pour la première fois que la plupart des effets attribués aux cannabinoïdes sont dus à leur liaison à des récepteurs spécifiques.

La découverte de l'existence du CB1 date de 1990 (isolé à partir de cerveau de rat). Ce n'est que trois ans plus tard, en 1993, qu'on découvrira le CB2 (dans des cellules monocytaires).

La forte localisation des CB1 au niveau cérébral permet d'expliquer certains effets délétères du cannabis, notamment l'altération transitoire des fonctions cognitives. Le cervelet joue un rôle important dans tout ce qui touche à la motricité, or on y retrouve une forte densité de CB1, ceci pourrait expliquer les troubles moteurs induits par le cannabis.

On retrouve aussi des CB1 dans certains tissus périphériques tels que les testicules, l'utérus, l'intestin ou la vessie, mais dans des proportions beaucoup plus faibles.

Les récepteurs CB2 sont totalement absents du cerveau. On les retrouve essentiellement dans les cellules du système immunitaire.

CB1 est donc le récepteur impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, tandis que CB2 est impliqué dans les effets immunomodulateurs (effets qui stimulent ou freinent les réactions du système immunitaire du corps) ainsi que le soulagement de la douleur.

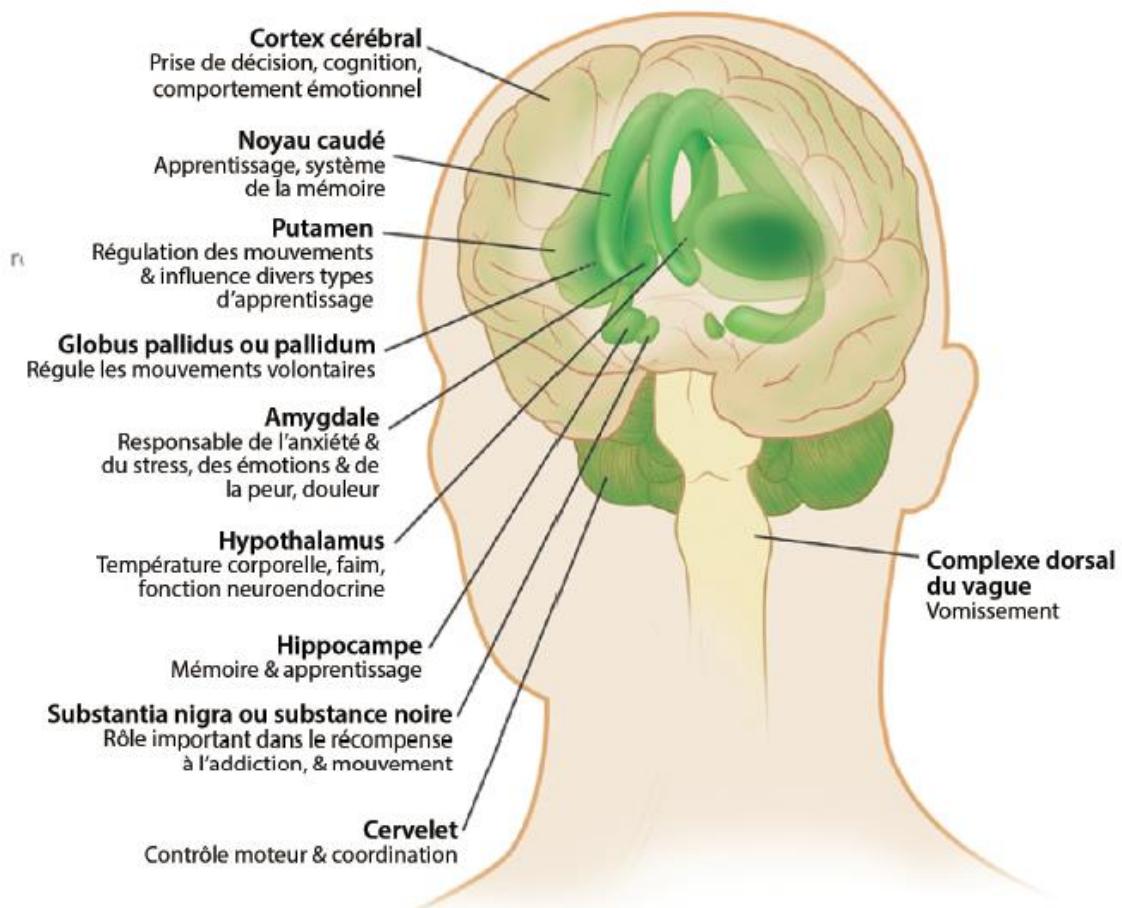


Figure 4 : distribution des récepteurs CB1 dans le SNC (8)

Les récepteurs CB1 et CB2 appartiennent à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires et sont couplés aux protéines G de type Gi/Go. Ils possèdent une extrémité amino-terminale, trois boucles extracellulaires, une extrémité carboxy-terminale et trois boucles intracellulaires (figure 5).

Les récepteurs CB1 et CB2 présentent entre eux 44 % d'homologie, ce qui est probablement à l'origine de la difficulté de stimuler l'un sans entraîner d'action sur l'autre type. (10)

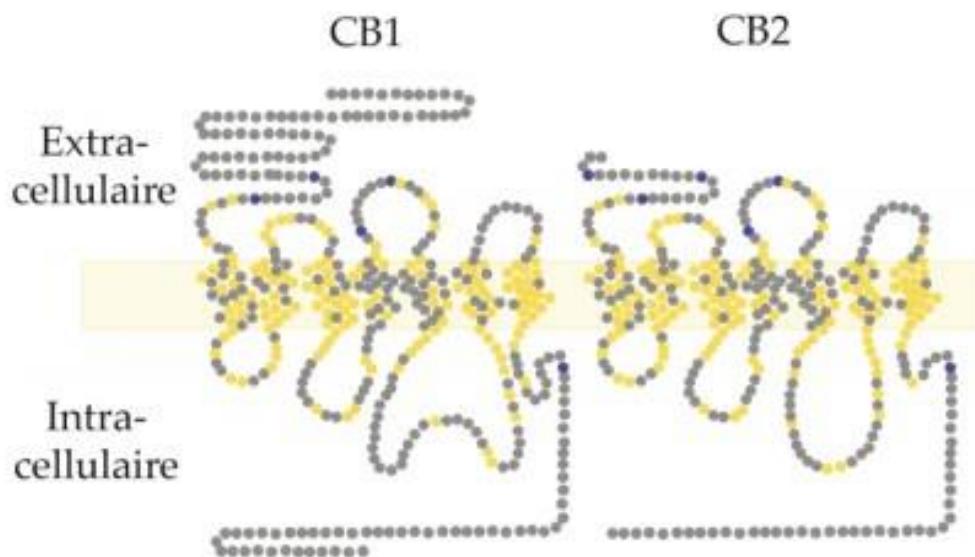


Figure 5 : Structure des récepteurs CB1 et CB2 (11)

ii. Les ligands

L'activation de ces 2 récepteurs se fait par l'intermédiaire de ligands. Il en existe plusieurs types :

- Les ligands endogènes ou endocannabinoïdes : ce sont les ligands aux CB1 et CB2 naturellement présents dans notre organisme ;
- Les ligands exogènes naturels ou phytocannabinoïdes : THC, CBN et CBD principalement ;
- Les ligands synthétiques qui sont fabriqués en laboratoire.

1. Les ligands endogènes

On appelle ligands endogènes ou endocannabinoïdes les ligands aux CB1 et CB2 naturellement présents dans notre organisme. Le premier cannabinoïde endogène a été découvert en 1992. Il a été baptisé anandamide, du sanscrit ananda qui signifie bonheur suprême et amide, du fait de sa structure chimique rappelant ainsi les effets psychotropes du cannabis. (10) Les endocannabinoïdes proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique. Ils sont synthétisés 'sur demande' dans le système nerveux central et les tissus périphériques puis ils sont inactivés enzymatiquement.

Voici quelques exemples d'endocannabinoïdes :

- Anandamide (AEA ou arachidonoyléthanolamide)
- 2-Arachidonoylglycérol (2-AG)
- Acide élimirique (EMAs)
- Palmitoyléthanolamide (PEA)

Les endocannabinoïdes font partie des substances qui jouent un rôle de messagers naturels. Ils transmettent des informations concernant l'état de l'organisme aussi bien dans le cerveau que dans d'autres organes, provoquant ainsi des réactions au niveau des cellules. Ils appartiennent au groupe des principaux neurotransmetteurs d'inhibition et jouent un rôle important, par exemple comme frein à la libération excessive de glutamate dans le cerveau lors d'un manque d'approvisionnement en oxygène de ce dernier. C'est la raison pour laquelle, au stade actuel des recherches, l'une des principales fonctions attribuées aux endocannabinoïdes est la fonction protectrice des cellules nerveuses.

D'autres neurotransmetteurs agissent sous l'influence des endocannabinoïdes comme les GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine ainsi que les neuropeptides (enképhaline et endorphine).

Souvent, les propriétés médicales du cannabis s'expliquent par l'effet interactif de ces messagers. Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements et l'influence exercée par les endocannabinoïdes sur l'acide GABA et sur l'acétylcholine est bénéfique dans le traitement de troubles neuromusculaires comme les spasmes ou les crampes (10).

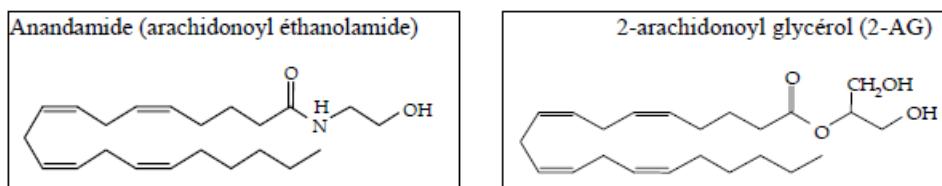


Figure 6 : structure chimique des deux principaux endocannabinoïdes : l'anandamide et le 2-AG

2. Les phytocannabinoïdes

Comme vu précédemment, les principaux phytocannabinoïdes sont le THC, le CBD et le CBN.

Pour ce qui est des phytocannabinoïdes, la majorité des renseignements pharmacodynamiques se retrouve pour le Δ9-THC ; le principal constituant du cannabis et le plus psychoactif. D'après plusieurs études, on sait que le Δ9-THC agit comme un agoniste partiel des récepteurs CB1. Son mécanisme d'action se rapproche fortement de l'endocannabinoïde Anandamide par son affinité pour le CB1 (responsable des effets psychoactifs du cannabis) et par son activité d'agoniste partiel pour ce même récepteur. La différence réside dans la moindre affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. L'affinité du Δ9-THC étant supérieure à celle des autres phytocannabinoïdes.

Le CBD ne semble pas se lier aux récepteurs CB1/CB2 à des concentrations physiologiques significatives, et n'a pas d'effet psychoactif décelable. Le CBD se lie à d'autres cibles tels que les récepteurs à la sérotonine ou encore les récepteurs TRPV1.

Les résultats d'études précliniques suggèrent que le CBD pourrait avoir des effets anti-inflammatoires, analgésiques, antiémétiques, antipsychotiques, anxiolytiques, anti-ischémiques et antiépileptiques. Le CBN et le CBG sont quant à eux des agonistes partiels des récepteurs CB1. Le CBN est un produit de l'oxydation du Δ9-THC et d'après certaines études il aurait certaines propriétés immunosuppressives.

Le CBG aurait la capacité de bloquer les récepteurs à la sérotonine 5-HT1A, d'agir comme un agoniste du récepteur α 2 adrénergique et aurait des propriétés antiinflammatoires et analgésiques. (11)

3. Les ligands de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse sont similaires d'un point de vue fonctionnel au phytocannabinoïdes et au cannabinoïdes endogènes.

Désignés de façon plus correcte par le terme d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes, ils ont été développés au cours des 40 dernières années comme agents thérapeutiques potentiels, souvent pour le traitement de la douleur. Cependant, il s'est avéré difficile d'isoler les propriétés thérapeutiques des effets psychoactifs non désirés.

Vers la fin de l'année 2008, plusieurs cannabinoïdes ont été détectés dans des mélanges d'herbes à fumer appelés encens/désodorisants d'ambiance parmi lesquels « Spice Gold », « Spice Silver » et « Yucatan Fire ». Ils ne contiennent ni tabac ni cannabis, mais lorsqu'ils sont fumés, ils produisent des effets similaires à ceux du cannabis. Ces produits sont en général vendus sur Internet et dans des boutiques de type « Head shops ».

Les cannabinoïdes de synthèse sont divisés en sept groupes structuraux principaux :

- Les naphthoylindoles (par exemple JWH-018, JWH-073 et JWH-398)
- Les naphthylméthylindoles
- Les naphthoylpyrroles
- Les naphthylméthylindènes
- Les phénylacétylindoles (c'est à dire les benzoylindoles, par exemple JWH-250)
- Les cyclohexylphénols (par exemple CP 47,497 et les homologues de CP 47,497)
- Les cannabinoïdes classiques (par exemple HU-210)

Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes simulent les effets du THC et de l'anandamide en interagissant avec le récepteur CB1 dans le cerveau. Des études *in vitro* ont montré que certains composés synthétiques se lient plus fortement à ce récepteur que le THC

Cependant, on sait peu de chose au sujet de la pharmacologie détaillée et de la toxicologie des cannabinoïdes de synthèse et peu d'études humaines formelles ont été publiées. Il est possible qu'indépendamment de leur puissance élevée, certains cannabinoïdes peuvent avoir des demi-vies particulièrement longues, conduisant potentiellement à un effet psychoactif prolongé. En outre, il peut y avoir une variabilité considérable inter- et intra-lots dans les mélanges à fumer, que ce soit en termes de substances présentes qu'en termes de quantité. Ainsi, la possibilité d'overdose est plus probable qu'avec le cannabis. (12)

iii. Mécanisme d'action

Au cours de certains troubles physiques, la production moyenne d'endocannabinoïdes et de récepteurs aux cannabinoïdes augmente afin de compenser le déséquilibre. Ainsi, la concentration en anandamide augmente dans certaines régions cérébrales, responsables de la gestion de la douleur, afin de calmer ces dernières. Dans le cas de sous-alimentation, cette production s'accroît également pour mieux stimuler l'appétit. Des recherches menées sur des animaux ont démontré que la quantité d'anandamide dans l'intestin se multipliait si les animaux étaient privés de nourriture pendant un certain temps, et que ce taux se normalisait à nouveau s'ils se réalimentaient suffisamment. Il a également été mis en évidence que la production d'endocannabinoïdes dans l'organisme se multipliait lors de crampes musculaires, manifestement pour calmer ces contractions douloureuses. Dans le cas de douleurs causées par des névrites ou des inflammations chroniques de l'intestin, le nombre de récepteurs aux cannabinoïdes avait également augmenté considérablement.

Certains effets des cannabinoïdes ne résultent pas de l'activation des récepteurs cannabinoïdes, mais sont le produit d'autres mécanismes. Par exemple, les cannabinoïdes, tout comme les vitamines C et E, vont capter les radicaux libres et vont les empêcher de provoquer les lésions cellulaires.

Le système endocannabinoïde s'adapte donc aux situations liées à une manifestation pathologique. Une telle multiplication du nombre de récepteurs aux cannabinoïdes dans certaines parties du corps et au cours de certaines maladies peut avoir pour résultat une meilleure efficacité des cannabinoïdes naturels exogènes. C'est la raison pour laquelle les fonctions naturelles du système endocannabinoïde sont sérieusement étudiées depuis plusieurs années, avec l'espoir de trouver de nouveaux médicaments issus grâce à une meilleure compréhension de ce système complexe. (10)

Les endocannabinoïdes agissent principalement sur trois voies de signalisation : la modulation de l'adénylate cyclase (AC), la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques et l'activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases/MAPK).

Les endocannabinoïdes tels que l'anandamide et le 2-AG, de même que les phytocannabinoïdes, se lient (avec affinité et efficacité variantes) aux récepteurs CB1 et CB2 et les activent, ces derniers étant des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) qui activent la cascade de signalisation à dépendance Gi/Go.

L'activation des récepteurs CB1 ou des récepteurs CB2 couplés négativement aux protéines Gi/Go aboutit à l'inhibition de l'activité de l'enzyme adénylate-cyclase, à une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique avec une baisse correspondante de l'activité de la protéine kinase A. En effet, L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. L'inhibition est réversible et dose dépendante.

La baisse d'AMPc dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA). L'activation des récepteurs CB1 ou des récepteurs CB2 couplés aux protéines Gi/Go aboutit également à l'inhibition de l'influx calcique (Ca^{2+}) à travers divers canaux du Ca^{2+} . Ces canaux calciques sont impliqués dans le contrôle de la libération de neurotransmetteurs. Elle entraîne aussi la stimulation de canaux K^+ entrants et les cascades de signalisation des protéines kinases activées par des agents mitogènes.

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases. Cet effet est dose-dépendant. Le couplage des récepteurs cannabinoïdes à cette voie de signalisation « mitogénique » des MAP kinases pourrait être une étape dans l'expression de gènes.

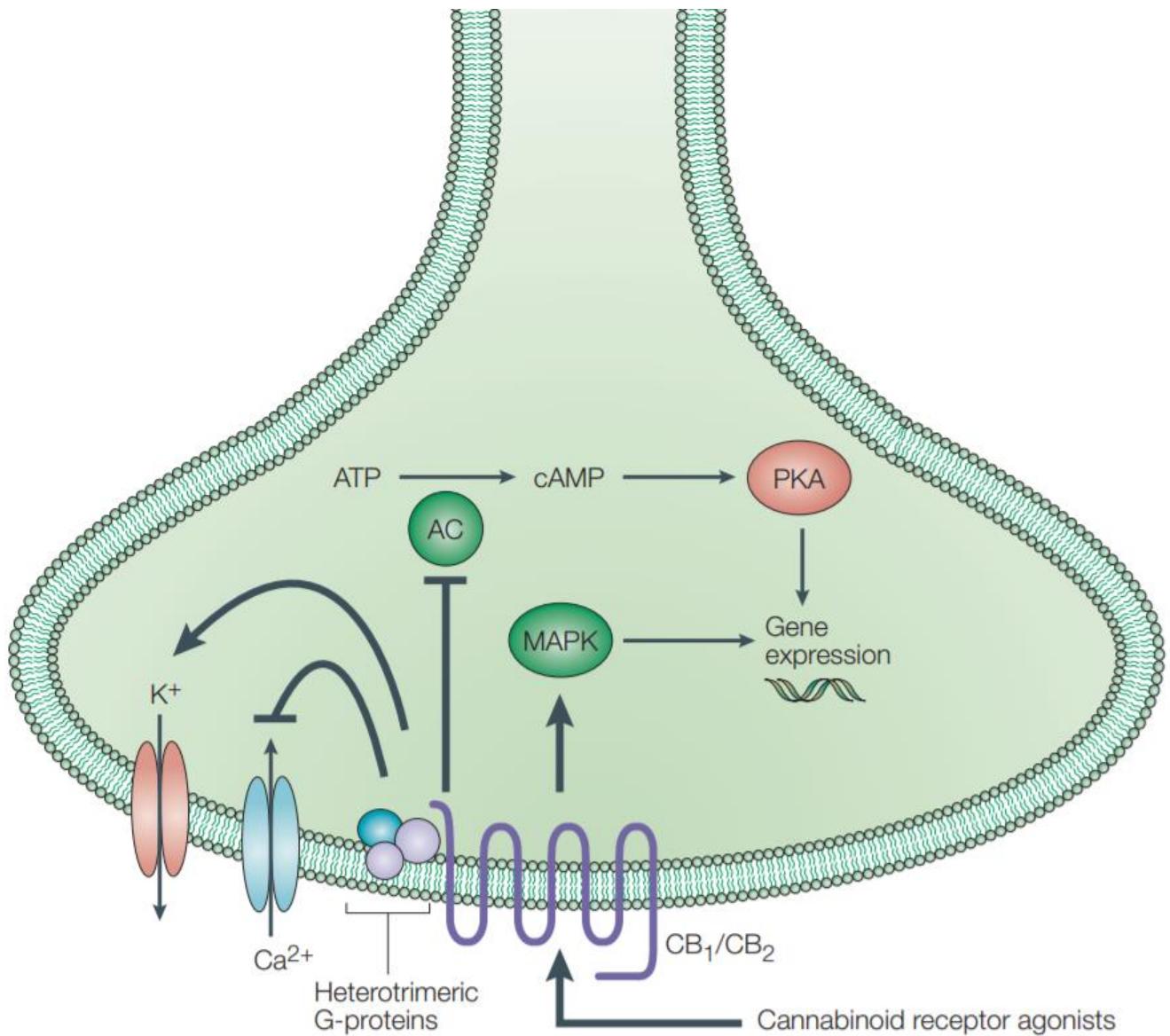


Figure 7 : Voies de signalisation des récepteurs aux cannabinoïdes

L'anandamide a un effet agoniste partiel sur les récepteurs de CB et se lie avec un peu plus d'affinité au CB1 par rapport aux récepteurs CB2. Le 2-AG semble bien se lier également aux deux récepteurs CB (avec un peu plus d'affinité pour le CB1) mais avec plus de puissance et d'efficacité par rapport à l'anandamide aux récepteurs CB.

Dans le système nerveux central, l'effet global de l'activation du récepteur CB1 est la répression de la libération des neurotransmetteurs (5-hydroxytryptamine, glutamate, acétylcholine, GABA, noradrénaline, dopamine, D-aspartate, cholécystokinine) au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices avec des effets à court et à long terme.

L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs intervient au moyen d'un mécanisme de signalisation rétrograde par lequel les endocannabinoïdes synthétisés et libérés depuis les neurones postsynaptiques se répandent vers l'arrière à travers la fente synaptique et se lient aux récepteurs CB1 situés sur les terminaisons présynaptiques.

C'est ce mécanisme de signalisation rétrograde qui permet de régler la neurotransmission de manière spatio-temporelle précise. Dans les cellules immunitaires, l'activation des récepteurs CB2 empêche la libération des cytokines ou des chimiokines, et la migration des neutrophiles et des macrophages, entraînant des effets régulateurs complexes sur la fonction du système immunitaire. (13)

III. Mésusage & Législation

a. Epidémiologie

i. Consommation du cannabis en Europe

Entre 1990 et le début des années 2000, l'emploi du cannabis a augmenté de façon importante. Plus de 70 millions d'Européens ont consommé au moins une fois dans leur vie du cannabis (soit un adulte sur cinq) et 12,5 millions en ont consommé au cours du dernier mois, soit 4% de l'ensemble des 15-64 ans. Cette consommation concerne principalement les jeunes adultes (15-24 ans) de sexe masculin.

Le cannabis est consommé journallement par environ 4 millions d'Européens dont 3 millions pour la seule tranche d'âge 15-34 ans. (16)

ii. Consommation du cannabis en France

Alors que le cannabis est le produit illicite le plus consommé en Europe, la France est l'un des pays où les niveaux d'usage sont les plus élevés, notamment parmi les adolescents.

En effet, en France, une personne (15-64 ans) sur 12 a consommé dans l'année une drogue illicite dont 3,8 millions du cannabis. Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans un contexte de consommation plutôt occasionnelle, rarement abusive et stable dans son évolution. L'entrée dans la consommation se situe autour de 15 ans, concerne un quart des 18-25ans (une fois dans l'année) puis diminue avec l'âge.

%	Ensemble	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
Expérimentation	32,9	47,3	51,8	38,0	22,6	10,1	40,6	25,4
Usage au cours de l'année	8,0	22,8	13,8	5,1	2,4	0,8	11,5	4,7
Usage au cours du mois	4,4	13,2	7,5	2,8	1,0	0,2	6,6	2,2
Usage régulier	2,1	6,3	4,1	1,2	0,5	0,1	3,4	0,9
Usage quotidien	1,1	3,1	2,1	0,7	0,3	0,1	1,7	0,5

Figure 8 : Usages de cannabis en France selon l'âge et le sexe parmi les 18-64 ans en 2010 (15)

b. Usage récréatif : mésusage et toxicité

A l'heure actuelle, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde, sous différentes formes. Pourquoi le cannabis est-il si populaire ?

Alors que, comme le rappelle Danièle Jourdain Menninger, présidente de la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) : « le cannabis n'est pas une drogue innocente et conviviale comme certains aiment le croire, mais une drogue aux effets nocifs ». (1)

i. Les différents modes d'utilisation

1. L'inhalation

C'est la façon la plus répandue d'absorber le cannabis à l'heure actuelle. Cependant, elle comporte de nombreux inconvénients comme la production de goudrons et autres composés toxiques à fort pouvoir cancérogène comme le benzanthracène, le benzopyrène, des nitrosamines et des aldéhydes, surtout si le cannabis est fumé en association avec le tabac. De plus, lors de la combustion, une proportion importante de principe actif est détruite par pyrolyse car la température de chauffage se situe entre 600 à 800°C. Il existe également des pertes, dans la fumée secondaire, puisque celle-ci n'est pas inhalée, ainsi que dans le résidu non consommé (mégot, fond de la pipe). Cependant, ce mode d'administration a l'avantage d'avoir une action quasi instantanée et une biodisponibilité en THC variant de 18 à 50%. (18)

- Le joint

On prélève un fragment de fleur de cannabis. Les feuilles ainsi que les brindilles, même très fines, et les graines qui pourraient s'y trouver, sont soigneusement ôtées. L'herbe ou le haschich est alors émiellé, puis roulé, en une cigarette, le joint. En Europe, le joint contient souvent du tabac.

- La pipe

La préparation est la même que pour le joint, mais la matière végétale est placée dans une pipe à petit foyer, la sepsi. Les pipes à eau, parfois nommées chicha, hookah ou narghilé, présentent l'avantage d'éliminer de la fumée une partie de ses substances agressives pour les poumons (dont les cendres et les aldéhydes).

- Le vaporisateur

Toutes les fumées contiennent de nombreux composés irritants ou toxiques pour les poumons, c'est pourquoi différents modes d'absorption alternatifs dont les vaporisateurs sont en train de s'imposer.

Les vaporisateurs permettent de chauffer la matière végétale, préalablement broyée, à une température optimale de 178°C. A cette température, il n'y a pas de combustion, donc pas de dégagement de fumée, et donc pas de goudrons toxiques. Ainsi, au lieu de brûler, les principes actifs sont « vaporisés », c'est à dire transformés en un aérosol inhalable. Le cannabis est préparé comme pour un joint ou une pipe ; il est émietté en particules fines et de taille identique, avant d'être placé dans le réceptacle du vaporisateur.

La « vapeur » produite protège l'utilisateur des produits toxiques générés par la combustion ; mais comme cette vapeur est absorbée au niveau des poumons, son action est aussi instantanée que celle de la fumée. Quel que soit le mode d'inhalation retenu, il faut savoir que l'absorption des principes actifs est proportionnelle au temps que l'utilisateur garde la fumée ou la « vapeur » dans les poumons avant de l'exhaler.

- Le dabber

Une nouvelle méthode pour administrer les cannabinoïdes, sous le nom de BHO (butane hash oil), « dab », gagne en popularité parmi les utilisateurs de marijuana. L'huile de cannabis est beaucoup plus concentrée que le meilleur des haschichs traditionnels : son taux de THC est de 70%, voire d'avantage. On l'inhale à l'aide d'un petit outil qui contient une très fine aiguille (souvent en titane), que l'on chauffe électriquement ou avec un briquet à flamme bleue. Le dab est vaporisé aussitôt qu'il entre en contact avec l'aiguille chauffée à blanc.

2. L'ingestion

- Le bhang

La plus ancienne façon d'absorber les principes actifs du cannabis consiste à en faire une boisson rituelle, le bhang. Absorbé depuis des temps par les fidèles du culte de Shiva, le bhang est encore préparé en Inde aujourd'hui. La macération des feuilles de cannabis dans du lait aromatisé à la cardamome permet ainsi de préparer cette boisson traditionnelle.

- La teinture mère

Avant la prohibition, les teintures de cannabis étaient courantes dans les pharmacies. À l'époque actuelle et bien qu'elles soient moins connues, les teintures retrouvent lentement leur gloire passée. La teinture mère s'obtient à partir de la plante sèche.

La première opération consiste à ne garder que les feuilles et les fleurs. La teinture mère s'obtient en mélangeant la plante sèche avec de l'alcool éthylique de 40 à 90 %.

- La tisane

A la Jamaïque, où la « ganja » est considérée comme une herbe sainte, les mères de familles l'utilisent fréquemment pour préparer une tisane, en cas de rhume, de fièvre, de fatigue ou de stress.

Il s'agit d'une décoction ; autrement dit, elle se prépare en faisant bouillir un gramme de cannabis préalablement séché (soit une petite cuillère à café) dans un demi-litre d'eau, pendant un quart d'heure. La tisane doit être absorbée rapidement car, même réfrigérée, elle a déjà perdu près de la moitié de ses principes actifs au bout de vingt-quatre heures.

- L'extrait gras (ou beurre de cannabis)

Le THC n'est pas soluble dans l'eau, mais il se dissout dans les corps gras (et dans l'alcool).

La confection de préparations alimentaires à base de cannabis passe par la préparation d'un extrait gras (à partir de beurre ou d'huile de coco) qui se fige à des températures froides, ce qui permet de le séparer facilement de la plante. Cet extrait gras peut servir de base à la confection de diverses préparations dont le majoun, ou dawamesc, confiserie traditionnelle de type orientale.

- Le majoun

Il est préparé en ajoutant à l'extrait gras des quantités variables de miel, d'amandes et de pistaches pilées, de farine grillée, ainsi que des épices. Dans le Maghreb, cette préparation est parfois utilisée pour fourrer des dates préalablement dénoyautées.

- Les brownies

Aux Etats Unis, quelques dames dont Mary Jane Rathbun, plus connue sous le surnom de

« Brownie Mary » ont défrayé la chronique en confectionnant des biscuits au cannabis qu'elles distribuaient à des patients pour un usage thérapeutique. (16)

3. Voie sublinguale

La seule forme sublinguale existante est le Sativex® - nous reviendrons sur cette forme ultérieurement.

Ce mode d'administration a l'avantage de permettre un passage très rapide des cannabinoïdes dans la circulation sanguine permettant une action très rapide. Par ailleurs, cette voie permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

4. Voie transcutanée

La voie transcutanée est un site d'administration qui est de plus en plus utilisé notamment pour bénéficier d'une action au long court. Les anciens utilisaient un remède à base de cannabis par voie transcutanée pour soulager les articulations douloureuses. Il consistait à appliquer des feuilles de chanvre frais (textile ou non) préalablement écrasées au rouleau à pâtisserie en cataplasme de quelques millimètres d'épaisseur. L'articulation est ensuite à recouvrir d'un morceau de tissu ou d'une bande type Velpeau®.

5. Voie rectale

L'absorption et la biodisponibilité par cette voie sont meilleures que par voie orale (deux fois plus élevées) et cette voie permet d'éviter en grande partie l'effet de premier passage hépatique (comme la voie sublinguale). Cependant, ce type d'administration est rarissime.

ii. Risques liés à la consommation du cannabis

Les consommateurs de cannabis récréatifs recherchent en premier lieu des effets psychoactifs agréables. Les effets psychotropes du cannabis sont généralement décrits comme des expériences relaxantes accompagnées d'une légère euphorie (high), de bien-être, d'un état proche de celui du rêve, de modifications de la perception temporelle avec l'impression que le temps dure plus longtemps, d'associations d'idées parfois associées à des troubles de la mémoire à court terme et de perceptions sensorielles accrues. Or, surtout dû à un dosage élevé de cannabis, il n'est pas rare que des effets désagréables se produisent, tels que des peurs et de l'anxiété pouvant parfois provoquer des crises de panique. Des phases de grand bien-être peuvent succéder à des phases de fort mal-être. Certains consommateurs témoignent d'effets de fatigue et de sommeil, tandis que d'autres rapportent des effets stimulants.

Le cannabis et le THC provoquent des troubles de la mémoire, de l'attention, de la réactivité, de la motricité fine et de la coordination locomotrice, diminuant ainsi considérablement la capacité d'effectuer un travail physique complexe, comme conduire un véhicule ou effectuer des tâches nécessitant un important effort intellectuel.

Parmi les possibles effets secondaires physiques aigus figurent la réduction de la salivation accompagnée de sensations de bouche et de gorge sèches, l'accélération du rythme cardiaque, le rougissement des yeux et la baisse de la tension artérielle en position debout.

Cette dernière peut également provoquer des sensations de vertige pouvant être réduites en s'allongeant. L'accélération du rythme cardiaque et la baisse de la tension artérielle peuvent représenter des effets dangereux pour des personnes souffrant de troubles cardiaques graves. Une attention toute particulière doit être apportée à ces personnes si elles consomment du cannabis. La plupart des patients qui utilisent du cannabis ne ressentent pas, ou peu, l'effet sur la circulation sanguine car les dosages utilisés habituellement pour les applications thérapeutiques ne modifient que très légèrement la tension artérielle et le pouls. De plus, l'organisme s'adapte rapidement et crée généralement un phénomène de tolérance aux effets cardio-vasculaires en quelques jours seulement. Ainsi, en cas d'usage régulier, il est possible d'observer un rythme cardiaque plutôt lent. Les apparitions de céphalées, de nausées ou de vomissements sont très rares.

Des effets nocifs sur les voies respiratoires apparaissent uniquement si des cigarettes de cannabis sont fumées. Les effets indésirables sur le système immunitaire et hormonal sont minimes.

1. Risques associés à la fumée de combustion

Le risque majeur d'apparition d'éventuels troubles chroniques n'est pas lié au cannabis en lui-même, mais à la manière dont il est consommé de nos jours, sous forme de cigarettes appelées joints. Les produits de combustion qui résultent du matériel végétal brûlé, qu'il s'agisse de tabac ou de cannabis, sont susceptibles d'endommager les muqueuses. C'est ainsi qu'une toux chronique, voire un cancer, peut se développer. Au cours du XIXe siècle, l'utilisation médicale du cannabis, de même que son usage récréatif, consistait principalement en une absorption par voie orale, sous forme de teinture par exemple. Lorsqu'on veut évaluer les risques du cannabis pour la santé, il est essentiel de faire la différence entre les composants végétaux et leurs produits de combustion. Bien qu'à ce jour les conséquences de la consommation de cannabis fumé sur la santé ne soient pas suffisamment connues, il faut considérer que la fumée de cannabis est aussi nocive pour la santé que celle du tabac. Selon la méthode utilisée par le consommateur (avec ou sans filtre, en gardant la fumée plus ou moins longtemps dans les poumons), une cigarette de cannabis équivaudrait à quatre cigarettes de tabac.

Néanmoins, jusqu'à aujourd'hui aucune étude ne démontre que le cannabis fumé augmente le risque de cancer. En 2005, la plus vaste étude jamais réalisée a porté sur 611 patients atteints d'un cancer du poumon, 601 atteints d'un cancer de la tête ou du cou, et 1040 volontaires en bonne santé.

Les résultats n'indiquent pas d'augmentation du risque de cancer du poumon après un usage prolongé de cannabis.

2. Psychisme et facultés intellectuelles

Des études très précises montrent que le cannabis peut déclencher une schizophrénie, ou psychose schizophrénique, chez des personnes prédisposées à ce type de trouble. Elles suggèrent également que les adolescents sont plus particulièrement concernés. La consommation de cannabis peut aggraver l'évolution de la schizophrénie.

En parallèle, il faut également évaluer dans quelle mesure un certain nombre de troubles psychologiques comme la dépression, la peur, l'apathie et le repli sur soi, présents chez des consommateurs réguliers de cannabis, représentent des conséquences de leur consommation, des symptômes concomitants à d'autres troubles, ou plutôt une forme d'automédication.

Des résultats issus de recherches dans le domaine de la neuropsychologie ont fourni des indications sur les personnes consommant du cannabis de manière intensive et régulière et qui, en fonction de la durée ou de l'intensité de la consommation, présenteraient de légers troubles de la mémoire, de l'attention et de la faculté d'organiser des informations complexes. Plusieurs études ont révélé qu'après trois à quatre semaines d'arrêt de cannabis, les facultés intellectuelles redevenaient normales. En revanche il peut en être différemment chez les enfants et les adolescents pour qui les effets du cannabis peuvent durer plus longtemps.

3. Développement d'une tolérance

Le développement d'une tolérance a été observé et décrit pour l'ensemble des effets du cannabis, incluant les effets physiques comme la tachycardie, psychiques et thérapeutiques. Le développement d'une tolérance signifie une baisse de l'intensité des effets d'une substance lorsque son dosage reste inchangé dans la durée. C'est donc la réponse du système nerveux autonome qui se trouve modifiée : accélération du processus de dégradation des cannabinoïdes, augmentation du seuil de stimulation des récepteurs cannabinoïdes et, parallèlement, diminution du nombre de récepteurs aux cannabinoïdes. Dans un contexte de consommation prolongée de cannabis, il est question de neuro-adaptation, c'est-à-dire d'une adaptation du système nerveux aux nouvelles conditions.

Toutes ces modifications sont entièrement réversibles une fois que la consommation de cannabis est arrêtée. En quelques semaines, l'organisme se réadapte aux nouvelles conditions et rétablit l'état initial avec un nouvel équilibre. Avec certains médicaments, comme les somnifères, il existe une tolérance croisée partielle. Cela signifie que le développement d'une tolérance à une substance se produit partiellement à cause d'une autre substance. Cela est valable pour de nombreux produits, comme l'alcool et les benzodiazépines.

En revanche, cette tolérance n'existe pas pour les amphétamines, ni pour les opiacés, ni les hallucinogènes comme le LSD ou la mescaline.

Le développement d'une tolérance pour le cannabis est relativement faible. Celle-ci est fonction du dosage et de la durée de la consommation. Dans le cas de nombreux usages thérapeutiques, par exemple la relaxation des muscles ou l'effet stimulateur de l'appétit, où des dosages faibles sont suffisants, il n'y a quasiment pas de développement d'une tolérance, même après plusieurs mois de traitement.

4. Accoutumance

Le risque d'accoutumance au cannabis est faible. Néanmoins, après une consommation prolongée, des syndromes de sevrage sous forme de troubles du sommeil, de rêves, de sudation excessive et d'irritabilité d'origine nerveuse peuvent apparaître pendant quelques jours. Une dépendance psychique est possible si la personnalité du consommateur montre une fragilité à ce sujet.

Concernant l'usage de cannabis à des fins médicales, les risques de dépendance psychique sont faibles. Les modifications du psychisme, le recul face à la souffrance et à la douleur, le sentiment de bonheur, même obtenu artificiellement, sont des facteurs qui permettent aux personnes atteintes de maladies graves de reprendre des forces et donner à nouveau un sens à leur vie.

5. Effet rebond

En médecine, l'effet rebond signifie l'intensification des symptômes après l'arrêt d'un médicament. La plupart des médicaments qui agissent sur le système nerveux central provoquent des effets rebond. Par exemple, il est fréquent qu'après l'arrêt de somnifères, les insomnies deviennent plus importantes pendant quelques jours ou qu'après l'arrêt d'un médicament pour calmer les peurs, celles-ci s'intensifient de nouveau.

Les phénomènes de rebond sont également connus du cannabis. Par exemple, le cannabis baisse la pression oculaire. Dans le cas de gros consommateurs de cannabis qui arrêtent leur consommation, il est possible qu'ils observent les jours suivant une légère augmentation de cette pression, qui, au bout de quelques temps, redévient normale. Après l'arrêt de cannabis, il est également possible que la spasticité, alors traitée avec succès, réapparaisse.

Les effets rebonds sont comparables aux effets de tolérance et tout comme ces derniers sont fonction du dosage. En cas de consommation importante et prolongée de cannabis, les risques de voir apparaître des phénomènes de rebond sont, par conséquent, plus élevés.

6. Système immunitaire

Des recherches menées sur des cellules en culture, ainsi que sur des animaux ont révélé que le THC influence le système immunitaire de plusieurs façons. Chez l'homme, même en cas d'importante consommation de cannabis, cette influence reste faible posant une fois de plus la question du niveau de risque réel sur la santé. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a résumé en 1997 les effets des cannabinoïdes sur le système immunitaire de la manière suivante : « Nombreux de ces effets semblent être relativement faibles et totalement réversibles après disparition des cannabinoïdes. Ils sont uniquement provoqués par une consommation à des concentrations et des dosages plus élevés que nécessaires pour obtenir les effets thérapeutiques ».

Vu l'importance des effets immunosuppresseurs du THC, des conséquences aggravantes seraient à attendre sur l'évolution des infections virales comme le VIH (sida) ou d'autres maladies infectieuses. Or ce n'est pas le cas. En revanche, il est possible que certains effets puissent avoir une utilité clinique pour des personnes souffrant d'immunodéficience.

Il semble que l'effet immunosuppresseur du THC soit plus marqué dans les cas d'inflammations chroniques au cours desquelles le système immunitaire est déjà fortement stimulé. Cet effet peut être intéressant en vue d'applications thérapeutiques du THC.

7. Système hormonal et fertilité

Des tests sur animaux ont révélé l'effet du cannabis et du THC sur un grand nombre de processus hormonaux, sur la production de nombreuses hormones comme les hormones sexuelles ainsi que sur le métabolisme du sucre. Quelques études, conduites auprès de consommatrices de cannabis, ont indiqué une légère perturbation du cycle des règles, d'autres études ont révélé le contraire. Dans le cas de consommation importante de THC chez la femme, des effets passagers et généralement faibles sur certaines hormones (prolactine, hormone lutéinisante) ont été constatés, tandis que sur d'autres hormones (hormone folliculostimuline, progestérone, œstrogène) l'effet a été inexistant.

Chez l'homme, à la suite d'une consommation plus importante de THC, aucun effet significatif sur les taux hormonaux n'a été observé. Même à un dosage élevé, le développement d'une tolérance s'est produit contre les effets du THC sur les hormones. C'est la raison pour laquelle les femmes et les hommes qui consomment régulièrement du cannabis présentent des taux hormonaux pratiquement normaux qui varient peu avec les prises de cannabis.

Dans des essais sur animaux, à la suite d'une prise élevée de THC, une légère baisse de la qualité du sperme a été constatée. Lors d'une autre étude, menée auprès de participants volontaires ayant fumé entre huit et dix cigarettes de cannabis par jour pendant plusieurs semaines, une légère diminution du nombre de spermatozoïdes a été observée sans pour autant modifier ni leur fonction, ni le taux de spermatozoïdes anormaux.

À ce jour, aucune indication ne prouve que le cannabis, ou le THC, puisse troubler la fertilité chez la femme ou chez l'homme.

8. Grossesse

Plusieurs études menées à ce jour auprès d'enfants dont les mères ont consommé du cannabis pendant la grossesse, ont révélé l'absence de risque de malformations chez les nouveau-nés liées à la consommation de cannabis. Tout au plus, quelques études ont démontré que les nouveau-nés de mères consommatrices de cannabis pesaient un peu moins lourd à la naissance. D'autres études ont révélé le contraire.

De légers troubles du développement du cerveau, accompagnés de troubles de la faculté intellectuelle chez les enfants de mères consommatrices de cannabis ont fait l'objet de publications. Dans ce domaine, l'opinion des chercheurs est très divisée. Les uns sont persuadés d'un effet nocif, tandis que d'autres pensent qu'aucun effet nocif important ne peut être directement attribué au cannabis. Toutefois, il semble que les troubles intellectuels associés au cannabis ne se manifestent que lorsque les enfants sont scolarisés.

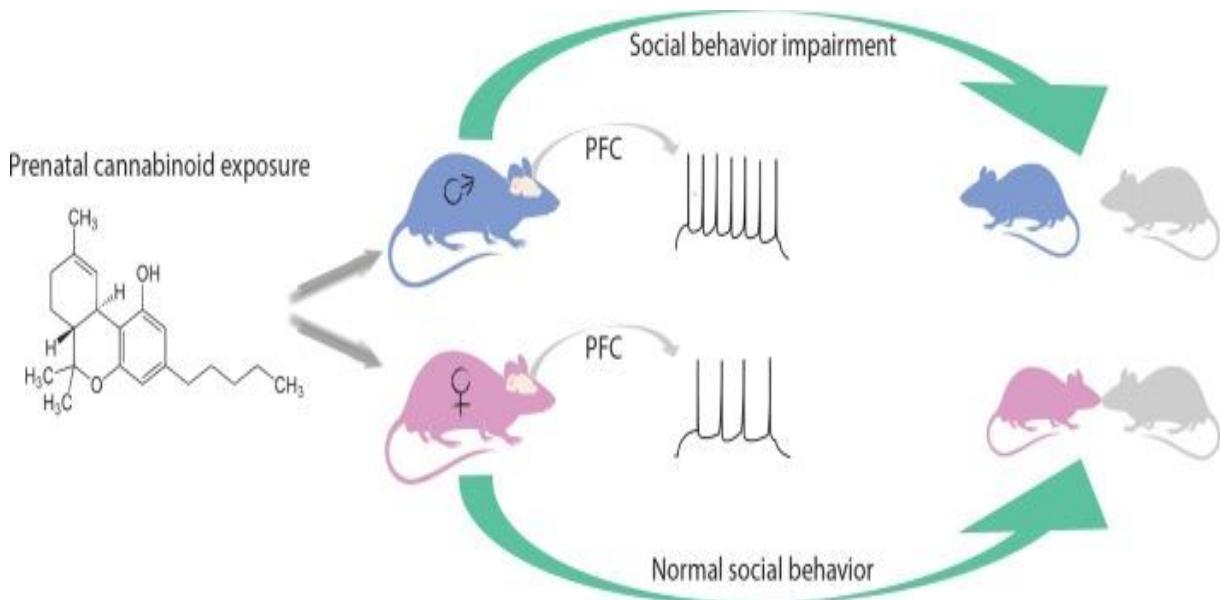
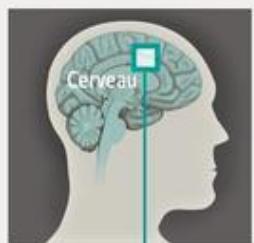


Figure 9 : Effet de l'exposition prénatale du cannabis sur des rats males et femelle (20)

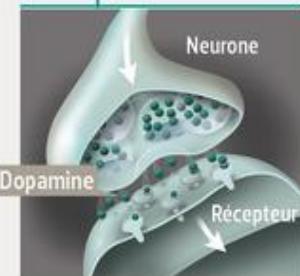
Les effets du cannabis sur la santé

1 Le cannabis active un circuit pirate de celui de la dopamine...

Le THC, molécule à caractère psychotrope du cannabis, agit sur les neurones du cerveau



Cette molécule active la production de dopamine, liée au circuit de la récompense. C'est ce qui explique les propriétés hédonistes et euphorisantes du cannabis



2 ... qui peut avoir de graves conséquences sur la santé

Cerveau

Baisse de la concentration, des réflexes, de la motivation, perte de mémoire, augmentation de l'agressivité, schizophrénie, hallucinations...

Système digestif

Vomissements, malaises

Fertilité

Diminution de la qualité des spermatozoïdes

Membres

Tremblements

Oeil

Modification du champ visuel

Œsophage, poumon, gorge

Cancer

Cœur

Palpitations, infarctus du myocarde

Illustration: Sophie Jacopin

Infographie LE FIGARO

Figure 10 : effet du cannabis sur la santé (19)

c. Législation sur le cannabis en France

En France, les lois concernant les drogues interdisent le cannabis depuis 1925 suite à la Convention de Genève. Son usage, importation, vente, transport et production sont strictement interdits par la loi.

L'usage du cannabis est également réglementé par l'article R.5132-86 du Code de la Santé Publique :

« Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine

2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.

Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé.

Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France. » (21)

Les sanctions encourues en cas d'usage de cannabis sont plus ou moins sévères selon l'acte.

L'usager encourt un an d'emprisonnement, 3 750 euros d'amende ou l'une de ces deux peines seulement. Cette peine peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et/ou 75.000 euros d'amende lorsqu'elle a été commise dans l'exercice de ses fonctions.

L'usager encourt également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du Code pénal.

Récemment, le gouvernement Macron a annoncé vouloir opter pour de simples amendes pour les cas de consommation ou de possession de faibles quantités. Ce choix a été justifié par les coûts procéduraux élevés qu'entraînaient la parution systématique des contrevenants devant les tribunaux mais ne constitue en aucun cas une dépénalisation puisque les infractions liées au cannabis peuvent toujours entraîner des poursuites pénales. (22)

Malgré une législation répressive, la France est l'un des pays d'Europe les plus concernés par la consommation de cannabis, et c'est de loin la substance illicite la plus consommée dans notre pays.

d. Législation sur le cannabis dans le reste du monde

i. Législation dans les pays de l'union européenne

Tolérée dans certains pays, totalement interdite dans d'autres, la consommation de cannabis est régie par des lois extrêmement variées suivant les pays de l'Union européenne.

En effet, la situation est complexe, puisque chaque pays dispose de ses propres lois régissant les stupéfiants, et donc le cannabis.

De ce fait, tous les pays Européens, hormis les Pays Bas et l'Espagne, ont adopté une politique prohibitioniste interdisant non seulement l'usage, mais également l'importation et la culture du cannabis.

Au sein de l'Union européenne des 28, on distingue trois groupes de pays suivant le régime d'incrimination de l'usage de cannabis :

- L'usage de cannabis en tant que tel constitue une infraction pénale dans 6 pays de l'UE : France, Grèce, Suède, Finlande, Chypre, Hongrie, ainsi qu'en Norvège. Tous prévoient la possibilité de peines de prison.
- L'usage de cannabis en tant que tel constitue une infraction administrative (possible de sanctions administratives, en dehors du cadre pénal) dans 7 pays de l'UE : Portugal, Espagne (usage dans les lieux publics), Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie.
- Dans 15 pays de l'UE, l'usage de cannabis en tant que tel n'est pas interdit par la loi : seule la détention de cannabis en petites quantités pour usage personnel constitue une infraction pénale ou administrative : Belgique, Danemark, Pays-Bas, Italie, Allemagne, Autriche, Royaume-Uni, Irlande, Malte, République tchèque, Pologne, Croatie, Slovaquie, Slovénie et Roumanie (cas particulier où l'usage est prohibé mais aucune peine n'est prévue pour le sanctionner). On peut y ajouter l'Espagne, pour l'usage dans les lieux privés.

Par ailleurs, certains pays ont autorisé l'usage médical du cannabis : une grande partie des pays européens (Autriche, Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie et Suède) autorisent l'usage des médicaments à base de cannabinoïdes tels que Sativex® ; disponible maintenant dans plus de 17 pays Européens.

D'autres pays Européens autorisent aussi le cannabis séché dans un cadre thérapeutique. (17)

Le cannabis séché est disponible en pharmacie (de ville ou hospitalière) et, est soumis à une prescription médicale, comme un médicament ordinaire. C'est le cas aux Pays-Bas depuis 2002, en Italie et en république Tchèque depuis 2013, en Autriche, Finlande, Portugal, Roumanie, Slovénie, Croatie, Macédoine ; ainsi que depuis peu, en Allemagne. Depuis Janvier 2017, l'Allemagne a rejoint les pays autorisant la prescription de cannabis séché à des fins médicales et à sa délivrance en pharmacie.

Ainsi, les médecins pourront prescrire du cannabis à leurs patients souffrant de pathologies tels que le cancer, l'épilepsie ou encore la SEP et ne pouvant bénéficier de thérapies alternatives selon les textes de la loi. (24)

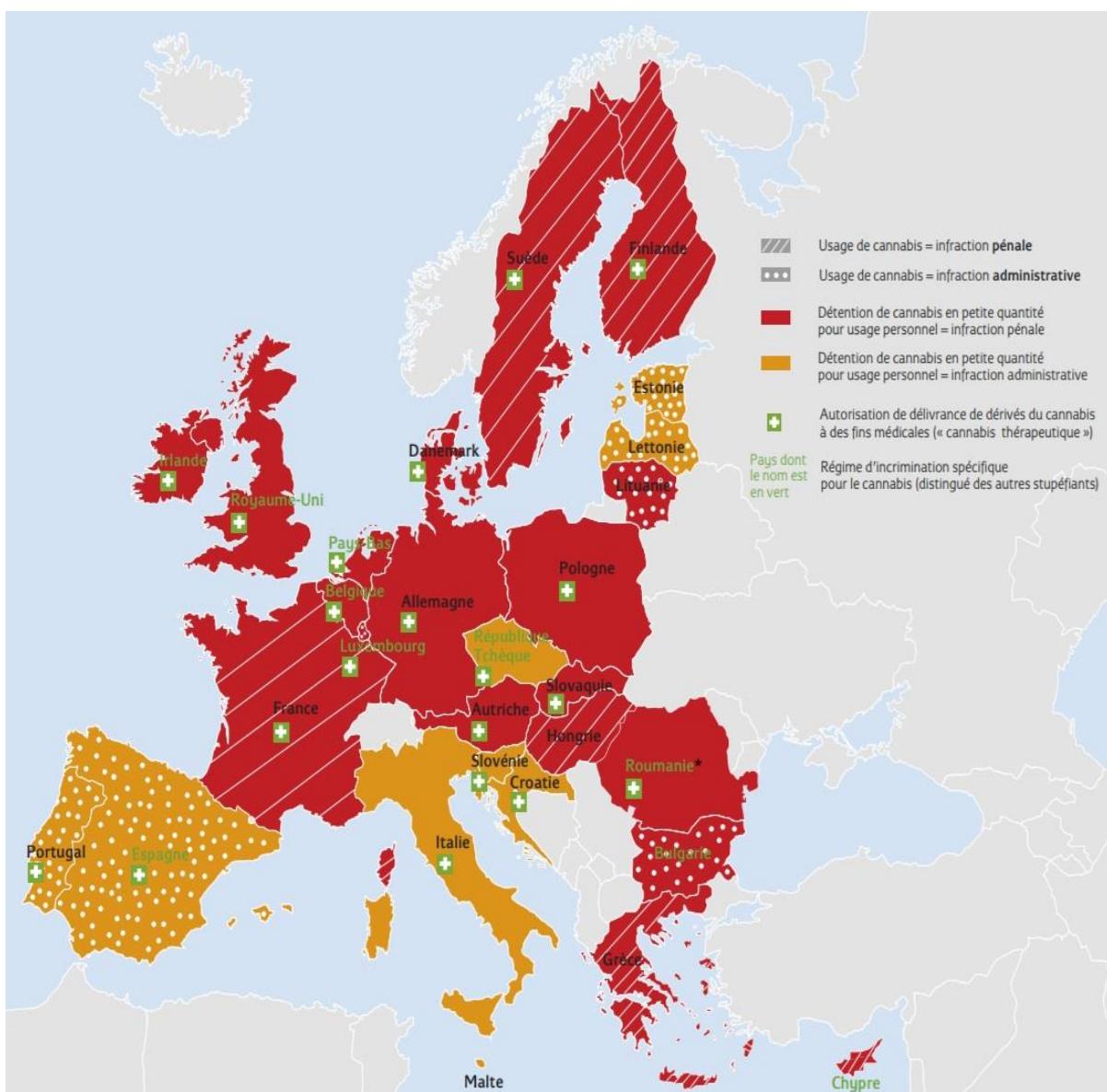


Figure 11 : État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 28 (24)

ii. Législation dans les pays hors UE

1. L'Uruguay

L'Uruguay est le premier pays au monde où le marché du cannabis, sa production et sa commercialisation sont entre les mains de l'Etat. En effet, depuis Décembre 2013, l'ancien président José « Pepe » Mujica a légalisé la production, la distribution et la consommation du cannabis à des fins récréatives en allant à l'encontre de la Convention sur les stupéfiants des Nations unies (ONU), signée en 1961, prohibant l'usage du cannabis.

Trois modes d'accès sont prévus par la loi uruguayenne : la culture à domicile pour consommation personnelle, l'appartenance à un club cannabique ou, depuis le 19 juillet 2017, l'achat en pharmacie d'une production fournie par des entreprises privées, ce dernier volet ayant été le plus difficile et long à mettre en œuvre.

Selon Monitor Cannabis, une équipe d'universitaires qui étudient la mise en pratique de la loi, "trois années après la mise en place de la réglementation, l'évolution de la consommation de cannabis montre une augmentation qui n'est pas spectaculaire par rapport à la tendance générale" à la hausse depuis le début des années 2000. Autrement dit, la consommation augmente en Uruguay et a continué de progresser après la mise en place de la loi, mais sans connaître d'accélération.

Les quatre variétés disponibles sont en vente dans des petits sachets fermés de cinq grammes, à 1,40 dollar le gramme. Chaque consommateur, dûment enregistré, peut acheter 40 grammes par mois. Seuls les citoyens uruguayens ou ceux qui possèdent un permis de résidence peuvent s'inscrire.

Les dernières données fournies par l'Institut de régulation et de contrôle du cannabis (IRCCA) montrent que les consommateurs de marijuana sont déjà 54% à avoir régulièrement recours à une des alternatives proposées dans le cadre légal, alors qu'ils ne pouvaient se fournir jusque-là que sur le marché illicite.

A ce jour, l'Uruguay compte près de 7.000 cultivateurs à domicile, 107 clubs cannabiques et 28.500 consommateurs légaux, soit six fois plus que le nombre enregistré pour le premier jour de vente, selon des chiffres officiels.

En raison des tracasseries bancaires, de la crainte que les magasins vendant du cannabis soient la cible de criminels, ainsi que du rejet de certains pharmaciens, seules 17 officines proposent actuellement la substance.

Entre juillet 2017 et juillet 2018, 1.200 kg de marijuana ont été vendus, ce qui signifie que 100% de ce qui a été produit est arrivé jusqu'au consommateur, averti par les pharmaciens d'une nouvelle livraison. Mais le volume de production ne satisfait pas la demande et des files d'attente sont souvent visibles devant les magasins concernés. (26)

2. Le Canada

Pionnier de la légalisation du cannabis à usage médical (depuis 2001), le Canada est le deuxième pays, après l'Uruguay, à légaliser la production, la distribution et la détention de cannabis à usage récréatif. C'est aussi la première nation du G7 – et le premier État fédéral – à expérimenter la régulation d'un marché légal du cannabis, à rebours du principe de prohibition posé par les conventions internationales sur les stupéfiants.

À l'issue de vifs débats parlementaires, le projet de loi du gouvernement Libéral de Justin Trudeau a finalement été adopté par le Sénat le 19 juin 2018. L'entrée en vigueur de la réforme, initialement annoncée pour le 1er juillet (jour de fête nationale), a été reportée au 17 octobre 2018 à la demande des provinces et des territoires fédéraux chargés d'organiser la distribution qui redoutaient de ne pas être prêts à temps.

Toute personne âgée de 18 ou 19 ans, suivant la province ou le territoire, peut consommer du cannabis. Mais aussi en acheter et en cultiver dans une quantité limitée - jusqu'à 4 plants par ménage. En déplacement, une personne peut détenir en public jusqu'à 30 grammes de cannabis, de quoi se rouler plus de 40 joints.

Les consommateurs de cannabis ne peuvent toutefois pas s'adonner à leur plaisir dans n'importe quel lieu. Des institutions, des propriétaires d'immeubles ou encore des écoles ont pris des mesures afin d'empêcher les amateurs de marijuana de fumer dans leurs locaux. Outre les lieux publics, la fumée demeure interdite à proximité des entrées, de bars, de restaurants et même dans certains parcs. Fumer de la drogue reste également prohibé pour les personnes qui conduisent.

Quant aux produits dérivés contenant de la marijuana - cosmétiques, nourriture, etc... - il faudra attendre le 17 octobre 2019. La mise en œuvre de cette nouvelle législation dépend enfin des provinces et des territoires et certains ne veulent pas l'appliquer totalement.

3. Les Etats-Unis

Au niveau fédéral, la marijuana est reconnue comme une substance dangereuse de catégorie 1 au même niveau que l'héroïne et au-dessus de la cocaïne.

Cependant, depuis le 1^{er} janvier 2018, la loi légalisant le cannabis à usage récréatif, votée en 2016, se concrétise en Californie et pourrait permettre à l'État de s'imposer comme le plus gros marché mondial du cannabis. Le grand État de l'Ouest américain avait déjà été pionnier de la marijuana à usage médical aux États-Unis, l'autorisant dès 1996. Vingt-deux autres États ont légalisé cette drogue uniquement à des fins médicales. L'Alaska et l'Oregon ont légalisé la marijuana à usage récréatif respectivement en 2014 et 2015 rejoignant ainsi l'état de Washington D.C. et le Colorado. Dans le même temps que l'élection du 45e président américain, le 8 novembre 2016, la Californie, le Maine, le Nevada et le Massachusetts, ont dit « oui » au cannabis récréatif.

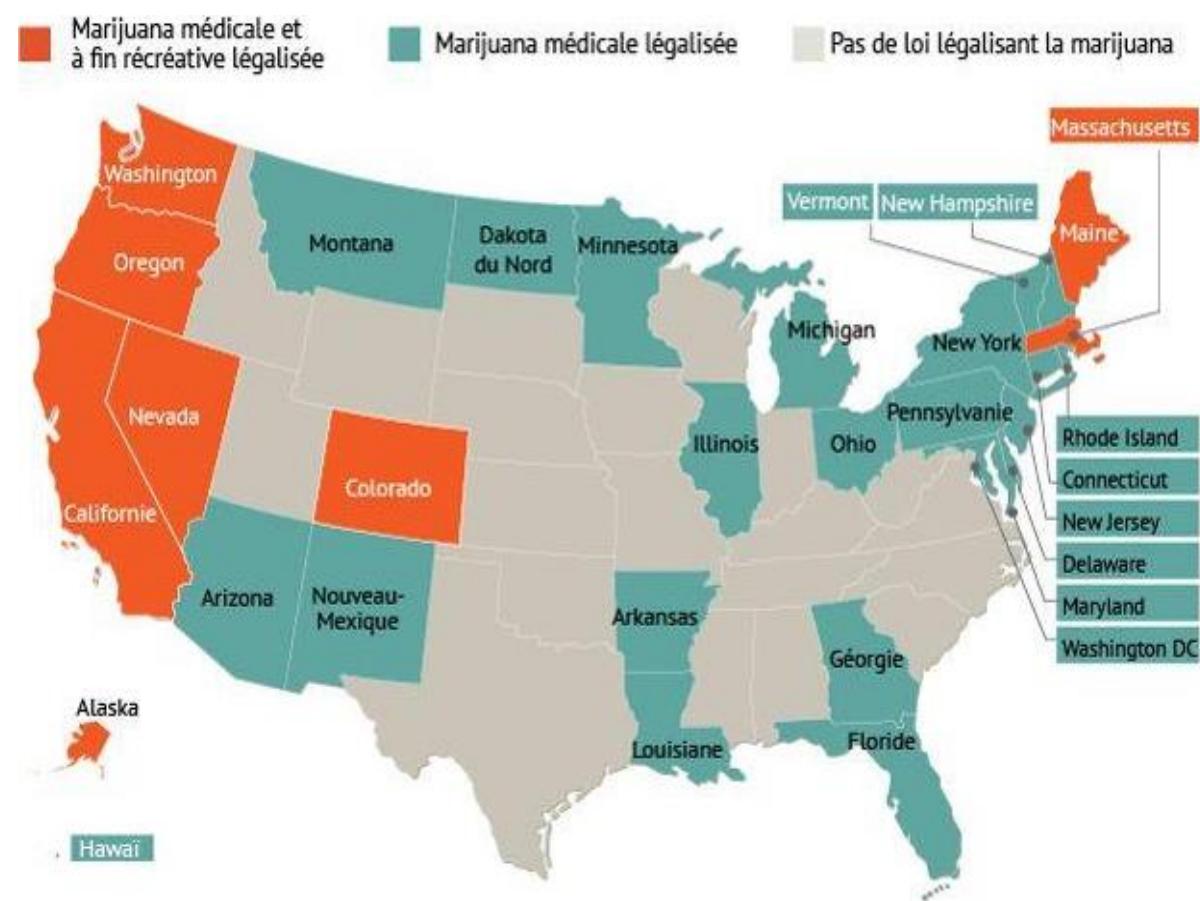


Figure 12 : État des législations sur l'usage et la détention de cannabis aux Etats-Unis (25)

4. Israël

Autrefois soumis à des poursuites judiciaires, la consommation de cannabis à des fins personnelles n'est désormais possible que d'une amende, sauf au-delà de quatre récidives.

Israël est connu pour avoir été un pays pionnier dans l'usage médical du cannabis.

Parmi les pays occidentaux, Israël a déjà l'un des plus forts taux de consommation légale par personne de cannabis, avec plus de 21 000 personnes autorisées à utiliser cette drogue sous usage médical.

En 2016, le gouvernement avait approuvé un plan ayant pour objectif d'augmenter le nombre de médecins autorisés à prescrire du cannabis à leurs patients, à supprimer les limites sur le nombre de cultivateurs de cette plante et à rendre disponible la marijuana dans des pharmacies approuvées, éliminant potentiellement la nécessité d'un permis de la part du ministère de la Santé de manière qu'une seule prescription médicale soit suffisante.

Actuellement, environ 120 études ont lieu en Israël, dont des essais cliniques sur les effets du cannabis sur l'autisme, l'épilepsie, le psoriasis ou les acouphènes. Plus de 500 entreprises israéliennes ont postulé pour décrocher des licences de culture, de transformation ou d'exportation de produits à base de cannabis.

Le pays est un des seuls à faciliter les essais cliniques du cannabis sur les humains. Le gouvernement investit également massivement dans les projets de recherche, avec près de 3 millions de dollars attribués au secteur.

Depuis 5 ans, la start-up israélienne *Syqe medical* à même créé des inhalateurs "intelligents" pour les patients du cannabis médical. Une technologie de pointe qui permet de doser précisément les quantités requises pour un patient donné et une pathologie donnée.

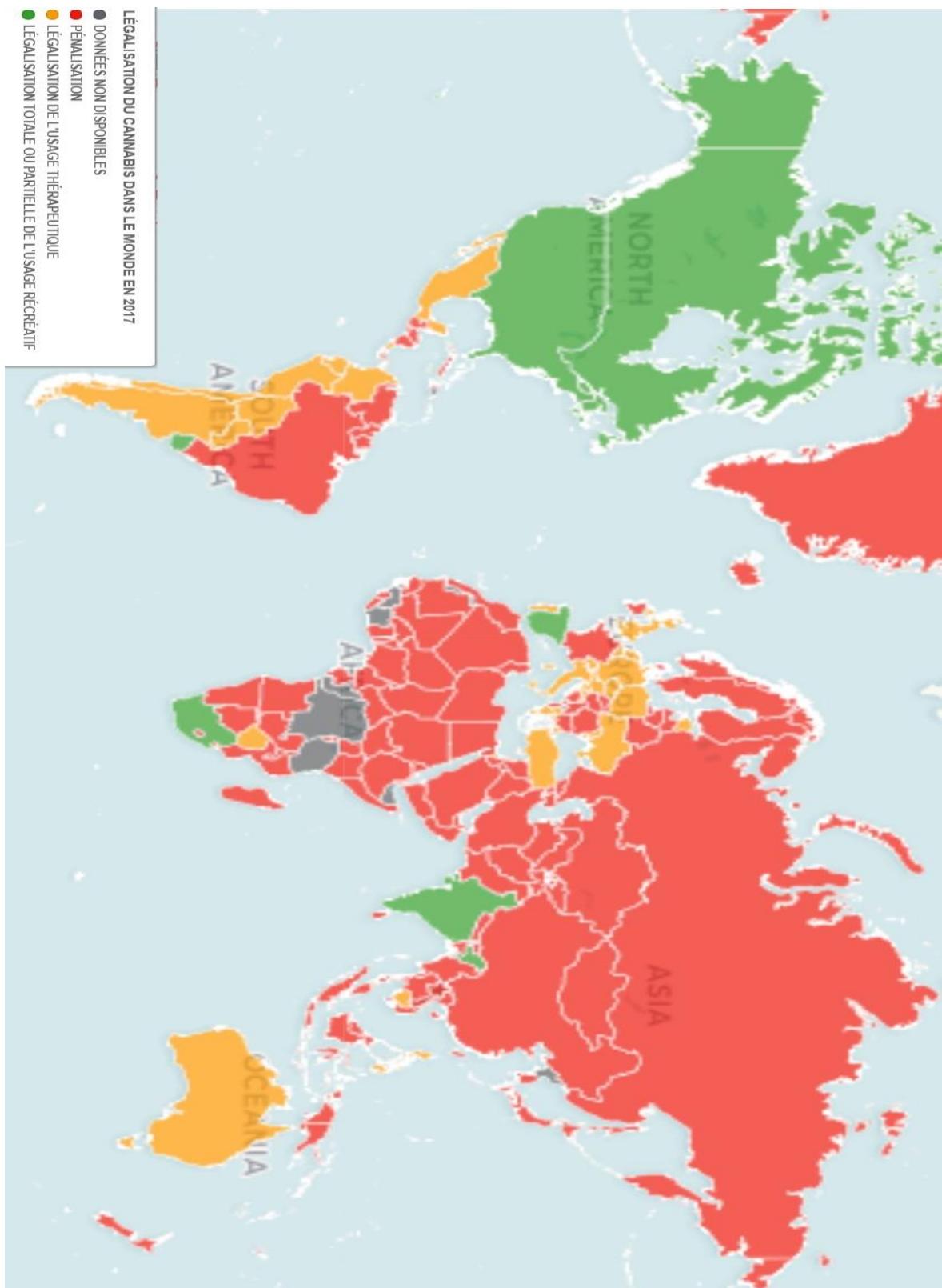


Figure 13 : Etat des lieux sur la réglementation du cannabis dans le monde (23)

IV. Usages et perspectives thérapeutiques

a. Médicaments à base de cannabis disponible

i. Le Sativex

1. Présentation

Le Sativex® se présente sous la forme d'un spray sublingual contenant des cannabinoïdes extraits de Cannabis Sativa L. (THC et CBD) associés à de l'éthanol anhydre, du propylène glycol et de l'essence de menthe poivrée. Il existe sous le format 5,5 mL (permettant d'administrer jusqu'à 48 doses mesurées) et 10 mL (90 doses mesurées).

Le Sativex®, mis au point en Angleterre et commercialisé dans de nombreux pays, est un spray buccal pour absorption sublinguale.

2. Indications

L'autorisation de mise sur le marché avec conditions a été délivrée à la suite d'un essai clinique de quatre semaines menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient depuis au moins trois mois une douleur neuropathique. Il y a eu une atténuation significative de la douleur neuropathique tant selon l'échelle de la douleur neuropathique (Neuropathic Pain Scale) que selon l'échelle d'évaluation numérique (Numerical Rating Box Scale, ou BS-11). Les troubles du sommeil ont aussi été significativement atténusés.

Il a reçu l'AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial. (27)

Le Sativex® est également indiqué pour le traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée. (28)

En France, l'ANSM a délivré le 8 janvier 2014 une AMM à Sativex, ce médicament était déjà commercialisé dans 17 autres pays européens. La procédure conduisant à l'AMM a pu être ouverte seulement après la signature d'un décret par Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, le 05 juin 2013. Avant cette date, les demandes de commercialisation d'un médicament à base de cannabis n'avaient pas le droit d'être étudiées par les autorités de santé. Cependant, ce spray buccal n'a pas été délivré car l'État Français et le laboratoire pharmaceutique n'ont jamais réussi à se mettre d'accord sur le prix.

3. Conditions de délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance sont une primo-prescription réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers. Comme il s'agit d'un médicament de la classe des stupéfiants (comme les opiacés), l'ordonnance ne donne accès qu'à 28 jours de traitement. Elle n'est pas renouvelable. Cependant les renouvellements peuvent être effectués par le médecin généraliste pendant 6 mois.

4. Contre-indications

Le SATIVEX® est contre-indiqué pour les patients :

- Qui présentent une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes, au propylène glycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée.
- Suicidaires ou ayant des idées suicidaires
- Qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique.
- Femmes enceintes ou qui allaitent.

5. Précaution d'emploi

Bien qu'aucun effet sur la fertilité n'ait été observé chez l'être humain, les expérimentations animales ont révélé que les cannabinoïdes affectent la spermatogenèse.

Les femmes en âge de procréer et les hommes capables de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement et jusqu'à trois mois après la fin du traitement. Les femmes ne doivent pas utiliser Sativex pendant la grossesse.

L'utilisation de Sativex n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, car il n'existe pas de données suffisantes sur la sécurité et l'efficacité.

Des crises vertigineuses faibles ou modérées surviennent fréquemment, surtout au début du traitement.

L'utilisation de Sativex n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères. Des modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ayant été observées pendant la période de traitement initiale, la prudence est recommandée surtout pendant la période préliminaire de titration de la dose.

Des évanouissements ont été observés lors de l'utilisation de Sativex. Aucune modification cliniquement significative de la durée des intervalles QTc, PR ou QRS, de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle n'a cependant été constatée lors de l'utilisation de jusqu'à 18 pulvérisations de Sativex deux fois par jour chez des volontaires sains.

La prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives récidivantes, car on ne dispose pas d'informations suffisantes à ce sujet.

Des symptômes psychiatriques tels qu'anxiété, hallucinations sensorielles, sautes d'humeur et idées paranoïdes ont été rapportés au cours du traitement par Sativex. Ceux-ci sont généralement de nature légère à modérée et peuvent diminuer lors d'une réduction de la dose ou d'un arrêt du traitement.

Une désorientation (ou une confusion), des hallucinations et un délire ou des réactions psychotiques passagères ont également été rapportés et dans quelques cas, un lien entre l'utilisation de Sativex et des idées suicidaires n'a pas pu être exclu.

En cas d'apparition de telles réactions, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par Sativex et de surveiller étroitement les patients jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie et environ un tiers des substances originelles ainsi que de leurs métabolites sont éliminés par l'urine (le reste par les fèces). Plusieurs métabolites du THC peuvent être psychoactifs.

Par conséquent, l'exposition systémique et les effets de Sativex dépendent non seulement de la fonction rénale mais aussi de la fonction hépatique et ces effets peuvent être renforcés ou prolongés chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou rénale. Une surveillance médicale clinique fréquente de cette population de patients est recommandée.

Sativex contient 42-44% vol. d'éthanol. Chaque pulvérisation contient jusqu'à 0,04 g d'éthanol. La dose maximale est de 12 pulvérisations par jour, ce qui correspond à une quantité inférieure à 0,5 g d'éthanol. Cette quantité d'alcool pourrait cependant être nocive pour les patients alcooliques.

Il existe un risque accru de chutes, en particulier chez les patients dont la spasticité a été réduite et dont la force musculaire ne suffit pas à maintenir la posture et la marche.

En plus du risque accru de chutes, les effets indésirables de Sativex sur le système nerveux central et les troubles moteurs liés à la maladie pourraient avoir un impact sur différents aspects de la sécurité personnelle, tels que lors de la préparation des repas et des boissons chaudes.

Bien qu'il existe un risque théorique de survenue d'un effet additif avec des myorelaxants tels que le baclofène et les benzodiazépines, ce qui augmente le risque de chutes, ceci n'a pas été observé au cours des études cliniques réalisées avec Sativex. Les patients doivent cependant être avertis de cette possibilité.

Les patients ayant des antécédents d'abus de substances addictives, peuvent avoir une tendance accrue à abuser également de Sativex.

L'arrêt brutal d'un traitement à long terme par Sativex n'a pas entraîné un type ou un profil temporel uniforme de symptômes de sevrage et les éventuelles conséquences se limitent à des troubles du sommeil, des troubles émotionnels ou des troubles de l'appétit passagers. Aucune augmentation de la dose quotidienne supérieure à la dose efficace n'a été observée lors de l'utilisation à long terme et « l'effet planant » rapporté par les patients eux-mêmes a été faible. C'est pourquoi une dépendance de Sativex est peu probable.

Des événements indésirables pouvant être mis en rapport avec le mode d'utilisation du médicament ont été rapportés. Les réactions aux sites d'administration ont fréquemment consisté en des douleurs lancinantes légères à modérées, des douleurs et une gêne dans la bouche, une dysgueusie, des ulcérations buccales et une glossodynie.

Deux cas de leucoplasie éventuelle ont été observés. Dans ce contexte, il faut informer les patients présentant des douleurs ou des ulcérations au niveau du site d'administration, de changer de site et de côté d'administration et de ne pas pulvériser Sativex sur une muqueuse lésée ou inflammatoire. Un examen régulier de la muqueuse buccale est également recommandé dans le cadre d'un traitement à long terme.

Si des lésions ou des plaies persistantes sont observées, le traitement doit être interrompu jusqu'à la guérison complète.

Les patients doivent être informés que le transport de Sativex lors de voyages à l'étranger est illégal dans certains pays. Avant tout voyage à l'étranger, le patient doit donc éclaircir le statut juridique de Sativex.

Les patients doivent être informés qu'ils présentent des résultats positifs aux tests de dépistage d'abus de drogues pour le cannabis.

6. Mécanisme d'action

C'est un extrait complet de plants de cannabis sélectionnés pour leur teneur forte et reproductible en THC et cannabidiol (CBD). Le CBD se fixe sur les récepteurs CB1 et limite l'activité psychotrope du THC. Chaque bouffée de 100 µL délivre 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.

Le THC, composant principal du Sativex, agit comme un agoniste partiel du système endocannabinoïde (ECS) humain (composé de récepteurs CB1 et CB2) et imite les effets des endocannabinoïdes.

Dans les modèles expérimentaux de la SEP et de la spasticité chez l'animal, les agonistes des récepteurs CB ont entraîné un soulagement de la rigidité des membres et une amélioration de la motricité. Cet effet est inhibé par les antagonistes des CB et les souris knock-out CB1 présentent une spasticité sévère. Dans le modèle murin CREAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique et récidivante), Sativex a provoqué une réduction dose-dépendante de la rigidité des membres postérieurs. (29)

7. Interactions médicamenteuses

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Sédatif, psychotrope ou un hypnotique	Effet additif
Amitriptyline, fentanyl, sufentanil, Alfentanil et opiacés apparentés	Risque de surdosage en raison d'inhibition du CYP450
Kétoconazole	Augmentation de la concentration de THC par inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole

Tableau 1 : interaction médicamenteuse du Sativex



Figure 14 : le Sativex®

ii. Le Marinol®

1. Présentation

C'est le premier médicament à base de cannabinoïdes mis sur le marché. Il est commercialisé aux Etats Unis à partir de 1986 contre les nausées induites par les chimiothérapies. Il est constitué de THC synthétique, le Dronabinol. Il s'utilise par voie orale sous forme de capsules de 2.5mg, 5mg ou 10mg. En Suisse, il se présente sous forme de solution buvable.

Ce médicament cannabinoïde n'est autre que le THC lui-même et contient comme excipients de la gélatine, de la glycérine, du parabène, de l'huile de sésame et du dioxyde de titane.

2. Indications

Ce médicament s'utilise dans le traitement de la perte de poids et d'appétit associée au SIDA et dans le traitement de la nausée et des vomissements sévères causés par la chimiothérapie contre le cancer.

Ce médicament est prescrit seulement lorsque d'autres médicaments administrés pour prévenir les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie se sont révélés inefficaces.

3. Conditions de délivrance

En France, le Marinol® est soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 1999 ; c'est-à-dire que sa délivrance n'est possible que sous certaines conditions. Une demande d'autorisation doit être effectuée par un prescripteur hospitalier auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament. La délivrance ne s'effectue qu'en pharmacie hospitalière après accord de l'ANSM.

4. Contre-indication

MARINOL (dronabinol) est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une allergie avérée ou présumée à la marijuana, à d'autres cannabinoïdes ou à l'huile de sésame
- Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale significative
- Les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave telle qu'une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal maîtrisée ou une insuffisance cardiaque grave
- Les patients ayant des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques
- Les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraceptif fiable ou les hommes ayant l'intention d'avoir un enfant
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ainsi que Les enfants âgés de moins de 18 ans.

5. Précaution d'emploi

Le THC a des effets complexes sur le système nerveux central, dont certains sont appelés « réactions de type intoxication ». Ces effets peuvent causer une altération de l'humeur, un affaiblissement des facultés cognitives et de la mémoire, une diminution de la maîtrise des pulsions et impulsions, et une altération de la perception de la réalité, en particulier le sens du temps. Les cannabinoïdes ont été liés à des épisodes d'évanouissement. La fréquence des « réactions de type intoxication » (sensation d'ivresse, perturbation de l'attention, étourdissements, somnolence, désorientation, dissociation, humeur euphorique, etc.), lesquelles semblent liées à la dose, augmente parallèlement aux posologies élevées, en plus d'être sujette à une importante variabilité entre les patients. Ces réactions s'atténuent généralement lorsqu'on réduit la dose, qu'on augmente l'intervalle posologique ou qu'on interrompt la prise du médicament. Étant donné le potentiel d'altération de l'état mental du patient, le THC doit être administré uniquement de la manière indiquée et les ordonnances doivent s'en tenir à la quantité nécessaire pour couvrir l'intervalle entre les visites.

Cesser l'administration du médicament si le patient présente une réaction psychotique et le placer sous étroite surveillance dans un cadre approprié jusqu'à ce qu'il retrouve son équilibre mental. Avertir les patients qu'ils doivent éviter de conduire un véhicule ou de participer à des activités exigeant du jugement et de la coordination motrice.

Parmi les effets cardiovasculaires des cannabinoïdes, notons la tachycardie et les variations transitoires de la tension artérielle, y compris des épisodes d'hypotension orthostatique.

L'utilisation de MARINOL n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal maîtrisée ou une insuffisance cardiaque grave.

Les publications sur les cannabinoïdes sont équivoques quant aux effets du THC sur le seuil épileptogène. En attendant de disposer de renseignements plus précis, la prudence est de mise dans le traitement des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de crises récurrentes. (30)

6. Mécanisme d'action

Il a été démontré que les cannabinoïdes stimulaient l'appétit et atténuaien la nausée et les vomissements. Plus précisément, il a été démontré que l'endocannabinoïde anandamide stimulait la consommation d'aliments. Le delta-9-tétrahydrocannabinol se lie au même récepteur cannabinoïde, ce qui augmente l'appétit. En outre, il a été démontré que le delta-9-tétrahydrocannabinol et les autres cannabinoïdes diminuaient les vomissements en se liant aux récepteurs CB1.

7. Interactions médicamenteuses

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Amphétamines, cocaïne, sympathomimétiques	Risques d'hypotension et de tachycardie augmentés
Atropine, scopolamine, antihistaminiques et anticholinergiques	Risques de tachycardie et de somnolence augmentés
Amitriptyline, amoxapine, desipramine, et antidépresseurs tricycliques	Risques d'hypotension, de tachycardie et de somnolence augmentés
Barbituriques, benzodiazépines, éthanol, lithium, opioïdes, buspirone, antihistaminiques, myorelaxants et autres dépresseurs du SNC	Risque d'effets dépresseurs de SNC et de somnolence augmentées
Disulfiram, fluoxétine	Réactions hypomaniaques (réversibles)
Théophylline	Augmentation du métabolisme
Alcool	Augmente le risque de modification de l'humeur

Tableau 2 : interaction médicamenteuse du Marinol® (30)



Figure 15 : le Marinol®

iii. Le Cesamet®

1. Présentation

Comme le Marinol®, ce médicament est un analogue synthétique du THC, le Nabilone.

Le Cesamet® existe sous forme de capsules dont la composition en nabilone est de 0,25mg, 0,5mg et 1 mg.

Les excipients formulés avec la nabilone sont la povidone et l'amidon de maïs. La capsule est obtenue par mélange de gélatine, d'oxyde de fer et de dioxyde de titane. Elles sont fabriquées par le laboratoire Valeant Canada LP au Québec. Sa distribution est autorisée depuis 1982 au Canada et depuis 2006 aux Etats-Unis.

En France, il fait l'objet d'une demande récente d'autorisation de mise sur le marché.

2. Indications

Il est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements dans le cadre de chimiothérapies anti-cancéreuses.

3. Conditions de délivrance

Le Cesamet n'a pas d'AMM ni d'ATU en France pour le moment.

4. Contre-indication

Le nabilone est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles au cannabis ou à d'autres cannabinoïdes ainsi que chez celles qui ont des antécédents de réactions psychotiques (31).

5. Précautions d'emploi

Étant donné que le nabilone perturbe souvent les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches potentiellement dangereuses — comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines —, le patient doit en être averti et ne devrait pas avoir l'autorisation de s'engager dans de telles activités jusqu'à ce que les effets du nabilone aient disparu.

Certaines réactions indésirables psychotropes peuvent persister jusqu'à 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement.

Étant donné que le nabilone augmente la fréquence cardiaque en supination et en position verticale et qu'elle entraîne une hypotension orthostatique, elle doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées et chez les patients souffrant d'hypertension ou de cardiopathie (32).

6. Mécanisme d'action

L'activité de la nabilone se ferait au niveau des récepteurs CB1 dans les tissus neuronaux provoquant un effet antiémétique.

7. Interactions médicamenteuses

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Amphétamines, cocaïne, sympathomimétiques	Risques d'hypotension et de tachycardie augmentés Cardotoxicité possible
Atropine, scopolamine, antihistaminiques et anticholinergiques	Risques de tachycardie et de somnolence augmentés
Amitriptyline, amoxapine, desipramine, et antidépresseurs tricycliques	Risques d'hypotension, de tachycardie et de somnolence augmentés
Barbituriques, benzodiazépines, éthanol, lithium, opioïdes, buspirone, antihistaminiques, myorelaxants et autres dépresseurs du SNC	Risque d'effets dépresseurs de SNC et de somnolence augmentées Fonctions motrices altérées
Disulfiram, fluoxétine	Réactions hypomaniaques (réversibles)
Théophylline	Augmentation du métabolisme
Alcool	Augmente le risque de modification de l'humeur

Tableau 3 : interaction médicamenteuse du Cesamet® (32)



Figure 16 : le Cesamet®

iv. L'Épidiolex®

i. Présentation

Ce médicament est disponible depuis quelques mois aux Etats-Unis sous forme de sirop. Il contient uniquement du CBD. Il est commercialisé par le laboratoire « GW pharma ».

ii. Indications

Il est indiqué dans le traitement des crises épileptiques dues au syndrome de Lennox-Gastaut ou du syndrome de Dravet.

iii. Conditions de délivrance

L'Épidiolex® n'a pas d'AMM en France. Il disposait d'une ATU nominative jusqu'à fin 2017.

iv. Contres indication

L'Épidiolex® est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles au cannabis ou à d'autres cannabinoïdes ainsi que pour les enfants de moins de deux ans.

v. Précautions d'emploi

En raison du risque de lésion hépatocellulaire, il est nécessaire de faire un bilan des transaminases et de bilirubine avant de débuter le traitement. En cas de symptômes évocateurs de disfonctionnements hépatiques (fièvre élevée, nausées inexpiquées, douleurs abdominales au niveau de l'hypocondre droit, teint jaunâtre ou urines colorés) il sera nécessaire d'interrompre le traitement. Le traitement peut provoquer somnolence et sédation, il faudra se montrer prudent en cas de consommation concomitante d'alcool ou de dépresseurs du système nerveux central.

Comme pour la plupart des médicaments anti épileptiques, l'arrêt se fera progressivement pour éviter un effet rebond.

vi. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact par lequel le CBD produit ses effets anticonvulsifs est pour l'instant inconnu.

vii. Interactions médicamenteuses

L'Épidiolex® est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2C19. Par conséquent, la co administration avec un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2C19 peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de cannabidiol, ce qui peut entraîner un risque plus élevé d'effets indésirables.

L'utilisation concomitante de l'Épidiolex® et du valproate augmente l'incidence de l'élévation des enzymes hépatiques. L'utilisation concomitante est donc à proscrire (33) (34).



Figure 17 : l'Epidiolex®

b. Perspectives thérapeutiques du cannabis

La découverte du système endocannabinoïde a été la condition historique nécessaire à la médecine pour reconstruire le potentiel thérapeutique du cannabis.

Comme vu précédemment, les propriétés thérapeutiques sont connues depuis des siècles mais la méfiance vis-à-vis de ses propriétés psychotropes a freiné les recherches.

Les nombreuses publications scientifiques qui ont validé le potentiel thérapeutique du cannabis permettent aujourd’hui d’envisager un « cannabis médical ».

Les recherches en cours testent à la fois l’intérêt thérapeutique du cannabis naturel mais également du cannabis synthétique et leurs effets sur les récepteurs cannabinoïdes mais aussi sur le taux d’endocannabinoïdes de l’organisme.

Voici les principales idées qui guident actuellement ces recherches :

- Poursuivre la voie, déjà empruntée avec succès, concernant l’utilisation des cannabinoïdes, naturels ou synthétiques, en vue de l’activation des récepteurs cannabinoïdes. À ce sujet, les recherches se tournent maintenant vers la question de savoir comment améliorer la tolérance. Il est prouvé par exemple que le cannabidiol (CBD) atténue les effets psychoactifs du THC, et de ce fait, son association pourrait améliorer l’effet général de ce dernier. À ceci s’ajoutent des études qui suggèrent une association appropriée entre le cannabis et d’autres médicaments. Les effets peuvent s’améliorer par synergie. Il est également probable que des cannabinoïdes synthétiques ne traversant pas la barrière hématoencéphalique soient développés pour que leur champ d’action ciblée ne touche pas le cerveau. Ainsi, ils ne pourront pas provoquer d’effets secondaires psychotropes.
- Mener des recherches et développer des cannabinoïdes sans effet psychotrope. Certains cannabinoïdes synthétiques, comme le dexanabinol ou l’acide ajulémique, ne modifient pas l’état de conscience, tout en offrant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques ou neuroprotectrices.

- En parallèle, il est probable que l'intérêt de l'industrie pharmaceutique porte également sur le cannabidiol naturel (CBD), qui offre les trois mêmes propriétés thérapeutiques que le THC, c'est-à-dire celles de calmer les inflammations et les douleurs, ainsi que de protéger les nerfs sans avoir d'effets psychotropes. Mais pour être efficace, le CBD doit être administré quotidiennement à des dosages élevés.
- Augmenter la concentration des endocannabinoïdes de l'organisme par des substances agissant soit au niveau de leur dégradation biochimique, soit au niveau de leur transfert cellulaire. Le principal avantage de tels procédés, comparés à ceux d'un apport exogène de cannabinoïdes, pourrait être d'obtenir des effets thérapeutiques dans une partie du corps où la production d'endocannabinoïdes est déjà fortement stimulée.
- Envisager une éventuelle utilisation thérapeutique d'inhibiteurs des récepteurs cannabinoïdes (antagonistes). Puisque les cannabinoïdes causent parfois des troubles accusés de la mémoire et des crises d'angoisse, il est possible de concevoir d'utiliser leurs antagonistes pour traiter ces symptômes ainsi que de les utiliser pour leur effet anorexigène. Les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes inhibent l'effet des endocannabinoïdes. Par exemple, un antagoniste aux récepteurs CB1, le rimonabant, fût disponible dans certains pays européens pour le traitement de l'obésité, mais fût retiré du marché à cause de ses effets secondaires psychologiques potentiellement graves (principalement anxiété et idées suicidaires) (8) (35) (36).

i. Effet antitumoral

Les cannabinoïdes sont actuellement utilisés chez les patients cancéreux pour pallier le dépérissement, les vomissements et la douleur qui accompagnent souvent le cancer. Un progrès important dans l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement du cancer provient de la découverte d'une utilité potentielle de ces composés pour cibler et tuer les cellules cancéreuses. En 1975, Munson et al. (38) ont démontré que l'administration de $\Delta 9$ -THC, $\Delta 8$ -THC et cannabidiol inhibé la croissance des cellules d'adénocarcinome du poumon de Lewis *in vitro* ainsi que *in vivo* après administration par voie orale sur des souris.

L'intérêt pour les propriétés anti carcinogènes des cannabinoïdes a même été renouvelé après la découverte du système endocannabinoïde et le clonage de récepteurs cannabinoïdes spécifiques. Depuis lors, il a été démontré que plusieurs cannabinoïdes exercent des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques dans divers types de cancer (cancer du poumon, gliome, thyroïde, lymphome, peau, pancréas, utérus, sein, prostate et colorectal), à la fois *in vitro* et *in vivo*. De plus, d'autres mécanismes antitumoral des cannabinoïdes font actuellement leur apparition, montrant leur capacité à interférer avec la néo vascularisation tumorale, la migration des cellules cancéreuses, l'adhérence, l'invasion et la métastase (37) (39).

ii. Effet analgésique

C'est vers la fin du XXème siècle qu'un regain d'intérêt pour le cannabis en tant qu'outil thérapeutique pour soulager les douleurs est survenu, et de façon plus prononcée encore en ce début de XXIème siècle. Il est désormais bien établi que le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la modulation des états douloureux. Désormais, les cannabinoïdes sont inclus dans des directives internationales associées au traitement de la douleur chronique dans de nombreux pays comme les Etats-Unis, le Canada, le Québec ou encore Israël tandis qu'en France, il n'est légalisé que pour les douleurs liées à la SEP.

Dans quelle mesure le cannabis thérapeutique réduit-il la douleur sans induire d'effets indésirables ?

Pour le savoir, des chercheurs israéliens ont suivi 2 736 patients âgés de plus de 65 ans pendant 6 mois. Plus de 60% d'entre eux ont bénéficié de cette prescription médicale dans le but d'apaiser une douleur, déclenchée dans la majorité des cas par un cancer. A la fin de l'étude, « plus de 93% des 901 répondants ont rapporté une baisse de leur douleur, passant de 8 à 4 sur une échelle de 10.

Pour plus de 60% des patients qui à la base rapportaient une ‘mauvaise’ ou une ‘très mauvaise’ qualité de vie, cette donnée est passé de ‘bonne’ à ‘très bonne’». (40)

iii. Maladie inflammatoire de l'intestin

La maladie inflammatoire de l'intestin comprend la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, provoquant une inflammation de l'intestin. La morbidité est importante chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin dont les symptômes ne sont pas contrôlés par les thérapies conventionnelles.

En France, on estime à 120 000 personnes atteintes de la maladie de Crohn. 6000 nouveaux cas de maladie inflammatoire de l'intestin sont aussi diagnostiqués chaque année. Fatigue intense, état dépressif, anxiété... La maladie impacte durablement la qualité de vie des personnes touchées.

Des chercheurs de l'hôpital Meir de l'Université de Tel Aviv et de la clinique Kupat Holim en Israël viennent de présenter lors de la réunion annuelle de United European Gastroenterology (UEG Week 2018) qui se déroulait à Vienne, en Autriche, les résultats de leurs recherches. Selon eux, l'huile de cannabis serait intéressante pour soulager les symptômes de cette maladie auto-immune et ce, même si elle ne réduit pas du tout l'inflammation de l'intestin. En effet, lors d'une étude randomisée et contrôlée par placebo, le cannabis a entraîné une rémission clinique chez 65 % des patients au bout de huit semaines.

iv. Maladie d'Alzheimer

Si les cannabinoïdes paraissent utilisables pour traiter des symptômes de la maladie d'Alzheimer tels que le manque d'appétit ou l'agitation, il a aussi été démontré qu'ils pouvaient protéger les cellules nerveuses de l'effet toxique des beta-amyloïdes, ce qui pourrait permettre de prévenir le développement de la maladie d'Alzheimer. (41)

Par ailleurs, des neurobiologistes du Scripps Research Institute ont découvert que le THC inhibait la formation de plaques amyloïdes en bloquant l'enzyme à l'origine de leur apparition. L'équipe de Schubert a complété ces résultats en montrant que le THC pouvait considérablement réduire la réponse inflammatoire des tissus nerveux et donc réduire le nombre des lésions. (42)

v. Asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique du système respiratoire, causée par l'accumulation d'inflammations, d'hyperréactivité (une augmentation de la bronchoconstriction) et d'obstruction intermittente des voies aériennes. Sa manifestation clinique est variable, mais se compose principalement d'une difficulté respiratoire, une toux, une oppression thoracique et un sifflement respiratoire. Il peut se manifester à tout âge, bien qu'en général il apparaisse pendant l'enfance.

Il a été démontré que les cannabinoïdes réduisaient ces crises en provoquant une bronchodilatation ainsi qu'en inhibant l'inflammation des bronches. En effet, l'activation des récepteurs CB1 intervient dans l'inhibition de la contraction cholinergique mais va également agir sur les cytokines responsables de l'inflammation (43) (44).

vi. Diabète

Le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un excès de sucre dans le sang et donc un taux de glucose (glycémie) trop élevé. Il est lié à un trouble de l'assimilation du glucose.

Si le glucose dans le sang demeure trop souvent élevé avec le temps, cela a un impact dommageable sur plusieurs organes du corps, principalement sur les reins (néphropathie), les yeux (rétinopathie), le système neurologique (neuropathie), le cœur (infarctus), les vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, accident vasculaire cérébral).

Dans une étude menée aux Etats Unis, des chercheurs ont montré que les personnes fumant du cannabis pendant une période de jeûne avaient un taux d'insuline inférieur de 16% à celui de non consommateurs. Le Docteur Murray A. Mittleman, chercheur principal de cette publication appartenant au centre de recherche sur l'épidémiologie cardiovasculaire au centre médical Beth Israel Deaconess de Boston, explique que ceci représente la « première étude enquêtant sur la relation entre l'utilisation de cannabis et le taux d'insuline en période de jeûne ». Le docteur Murray ajoute que « des études épidémiologiques antérieures ont démontré une prévalence plus faible d'obésité et de diabète chez les consommateurs de cannabis par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, ce qui suggère une relation entre les cannabinoïdes et les processus métaboliques périphériques. »

D'autre part, des chercheurs du centre hospitalier universitaire de Hadassah, à Jérusalem, ont étudié les effets du cannabidiol (CBD) sur l'évolution du diabète chez des souris génétiquement modifiées appelées souris NOD. Ces souris ont développé à l'âge de 4 à 5 semaines une insulite lymphocytaire (infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans entraînant une inflammation), suivie d'un diabète au bout de 14 semaines en moyenne.

L'injection répétée de CBD (5mg/kg) a permis de réduire significativement la fréquence d'apparition d'un diabète (86% vs 30%). De plus, chez les souris qui ont déclenché un diabète malgré les injections de CBD, le début de la maladie a quand même était clairement retardé.

Lors d'un autre test, les souris ayant reçu un traitement à base de CBD ont été observées pendant 26 semaines. Les cinq souris contrôlées placebo ont toutes développé un diabète, contrairement aux trois des cinq rongeurs traités avec du CBD pendant le même laps de temps.

Les chercheurs ont également observé que le traitement à base de CBD a fait diminuer de 70% la production de deux cytokines pro-inflammatoires : le TNF alpha et l'IFN gamma chez les souris diabétique de type 1.

Les chercheurs ont conclu que les effets de modulation du système immunitaire observés avec le CBD pourraient « mener à une application clinique dans le diabète de type 1, voir dans d'autres maladies auto immunes ».

Le Pr Mechoulam et son équipe travaillent depuis plusieurs années sur les effets du CBD sur le diabète et la douleur chronique. Avant les tests cliniques, ils ont procédé à des études sur des souris élevées de façon à développer du diabète de type 1. Ce type de diabète se caractérise par un excès de sucre dans le sang dû à l'incapacité du glucose à entrer dans les cellules et, par conséquent, à son retour dans le sang. En partant du principe que le diabète se manifeste vers l'âge de 14 semaines chez les souris, du CBD leur a été administré pendant les 6 à 7 premières semaines de leur vie. Examinées 6 à 7 semaines plus tard, seulement 30% des souris avaient développé du diabète, contre le triple pour celles qui avaient reçu des placebos. Par la suite, un autre groupe de souris a été traité à partir de 14 semaines, soit lorsque le diabète se manifeste. Examinées 10 semaines plus tard, seulement 30% d'entre elles se sont révélées souffrant de diabète (45) (47) (48) (49) (50).

Le cannabis, et plus particulièrement un de ces constituants : le CBD, pourrait donc être intéressant dans le traitement du diabète grâce à deux actions :

- modulation du système immunitaire
- diminution de l'insulino-résistance (1) (46)

vii. Hépatites virales

Les hépatites virales sont des inflammations aigues du foie provoquées par un virus.

L'hépatite virale B (VHB) et l'hépatite C (VHC) posent un problème de santé majeur dans le monde. En l'absence de traitement, les deux virus entraînent de graves lésions du foie, entraînant une cirrhose et un cancer du foie. Alors que le VHB a un vaccin, le VHC n'en a pas pour le moment. Le risque de résistance aux médicaments, associé au coût élevé des thérapies actuelles, en fait une nécessité pour que des thérapies rentables soient découvertes et développées. Le regain d'intérêt récent pour le cannabis médical a conduit à évaluer et à valider les potentiels thérapeutiques du cannabis et de ses métabolites contre diverses maladies, notamment les virus.

Le Dr. Henry Lowe a réalisé une étude afin d'évaluer le potentiel du cannabidiol pour le traitement de l'hépatite virale. Le CBD s'est avéré avoir une activité contre le VHC *in vitro* mais pas contre le VHB (51). Par ailleurs, l'étude du Dr. Sylvestre a montré qu'une consommation raisonnable de cannabis pourrait être bénéfique au maintien du traitement contre le VHC (52).

viii. Trouble du sommeil

Les troubles du sommeil sont définis par une perturbation de la durée et/ou de la qualité du sommeil.

Des recherches préliminaires sur le cannabis et l'insomnie suggèrent que le cannabidiol (CBD) pourrait avoir un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'insomnie. Le tétrahydrocannabinol (THC) peut réduire la latence du sommeil mais pourrait nuire à la qualité du sommeil à long terme. De nouvelles études sur les cannabinoïdes et l'apnée obstructive du sommeil conduisent à penser que les cannabinoïdes synthétiques tels que le nabilone et le dronabinol pourraient avoir un effet bénéfique à court terme sur l'apnée du sommeil en raison de leurs effets modulateurs sur les apnées médiées par la sérotonine. Le CBD peut être prometteur pour le trouble du comportement du sommeil paradoxal et la somnolence diurne excessive, tandis que le nabilone peut réduire les cauchemars et améliorer le sommeil des patients souffrant de douleur chronique. (53)

ix. Psoriasis

Le psoriasis est une affection cutanée caractérisée par une hyper prolifération de kératinocytes.

Plusieurs recherches ont montré que le cannabis pouvait améliorer la qualité de vie des patients souffrant du psoriasis. En effet, l'étude de Wilkinson et Williamson a démontré que les cannabinoïdes inhibaient la prolifération des kératinocytes (54).

D'autre part, une étude Coréenne a montré que les cannabinoïdes régulaient négativement l'activation des mastocytes responsables des symptômes inflammatoire du psoriasis (55).

x. Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, plus communément connu comme le TDAH, est une maladie neurologique qui, non traitée, peut provoquer des difficultés dans la vie de tous les jours.

Les symptômes du TDAH se manifestent normalement avant l'âge de 6 ans et peuvent perdurer à l'âge adulte. De plus, ces symptômes peuvent être classés parmi deux types de troubles du comportement :

- Le déficit de l'attention, qui inclut des signes comme : période d'attention très courte, difficulté pour accomplir des tâches longues, difficulté pour écouter des instructions, oubli ou pertes de mémoire
- L'hyperactivité et l'impulsivité, qui inclut des signes comme : inquiétude constante parler excessivement, difficulté pour se concentrer, faible ou aucun sens du danger.

Même s'il existe une large gamme de médicaments et thérapies possibles pour les personnes atteintes de TDAH, plusieurs études ont suggéré que le système endocannabinoïde pouvait remplir un rôle important dans le traitement de cette maladie.

Une étude sur des rats a montré que les rats qui présentaient des symptômes de l'impulsivité avaient un manque de densité dans leurs récepteurs CB1, ce qui suggère que l'augmentation de la quantité de cannabinoïdes pouvait réduire l'impulsivité des patients atteints de TDAH (56).

D'autre part, une étude réalisée par des chercheurs du King's College de Londres a montré que l'administration de cannabis à des adultes atteints de TDAH permettait de réduire leurs symptômes (57).

V. Conclusion

Le cannabis a longtemps été « diabolisé » car il n'était considéré que comme une drogue, au sens péjoratif du terme, c'est-à-dire comme une substance psycho active dangereuse utilisée à des fins récréatives, le tout aggravé par la « théorie de l'escalade ». Ce phénomène a longtemps ralenti les recherches et bloqué l'accès au cannabis en tant que médicament. Ceci est aujourd'hui en train de changer puisque plusieurs médicaments dérivés du cannabis sont désormais sur le marché et que certains pays autorisent l'accès au cannabis naturel à des fins thérapeutiques.

Il est vrai qu'il existe un usage illicite important en France et dans le reste du monde mais il est primordial de dissocier la légalisation au niveau médical et la légalisation au niveau récréatif.

En France, mise à part l'opinion public qui freine la légalisation du cannabis médical, l'encadrement d'une futur mise sur le marché semble être le principal défi.

En effet, le cannabis est aujourd'hui la drogue la plus consommée en France et la légalisation pourrait entraîner des dérives.

Cependant, on pourrait citer l'exemple de la morphine qui est également une drogue mais qui est parfaitement contrôlé et réglementé.

Les cannabinoïdes ont montré des promesses initiales en tant que traitement pour diverses maladies. Cependant, il est nécessaire de mener des recherches précliniques approfondies et des essais contrôlés à grande échelle avant que les cannabinoïdes puissent être considérés comme des traitements sûrs et efficaces. Les récentes légalisations dans de nombreux pays vont-elles faire avancer les choses ? Il nous reste plus qu'à attendre la décision du ministère de la santé.

Bibliographie

1. **M. Caron** – « *Cannabis : de la drogue au médicament* » - Université de Bordeaux - 2014
2. **R. Denis, J. Senon** – « *Le cannabis, que sais-je ?* » - Presses Universitaires de France - Paris - 2010 - 128 pages.
3. <http://rleb07.free.fr/botanic/cannabis.html> - consulté le 02/10/18
4. **M. Botineau** – « *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs* » - Belin – Paris – 2010 – 1336 pages
5. **Masclef** – « *Atlas des plantes de France* » - Belin - Paris – 1987 – 400 pages
6. **E. Quertemont** – « *Regards croisés sur le cannabis : Un état des lieux de sa consommation* » - Mardaga – Paris – 2010 – 279 pages
7. **K. Hostettmann** – « *Tout savoir sur les plantes qui deviennent des drogues* » - Favre – Lausanne - 2002 – 140 pages
8. **F. Grotenhermen** – « *Cannabis en médecine, un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC* » - Indica – Selestat - 2009 – 212 pages
9. https://pdfhall.com/utilisation-medicale-du-cannabis-et-douleur-international-association_5a356add1723dde39061bc7f.html consulté le 11/10/18
10. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids> - consulté le 11/10/18
11. **C. Sorin** – « *Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ?* » - Université de Bordeaux - 2012
12. **E. Lecrique** – “*Les traitements cannabinoïdes sont-ils efficaces dans le traitement de la douleur ?*” – Université de Lille - 2014
13. https://www.researchgate.net/publication/8372947_The_endocannabinoid_system_and_its_therapeutic_exploitation consulté le 03/10/18
14. <https://www.napoleon.org/histoire-des-2-empires/articles/bonaparte-precurseur-en-matiere-de-lutte-contre-la-droque/> consulté le 03/10/18
15. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf> consulté le 20/10/18
16. **D. Bruneau** – « *Le cannabis Sativa : une plante psychotrope ayant des intérêts thérapeutiques* » - Université de Rennes - 2016
17. https://www.huffingtonpost.fr/2018/01/01/lusage-recreatif-du-cannabis-est-desormais-legal-en-californie_a_23320750/ - consulté le 20/10/18
18. **L. Mathieu** – « *les cannabinoïdes dans la prise en charge des patients sous anticancéreux et antirétroviraux : connaissances actuelles et perspectives d'avenir en France.* » - Université de Lille - 2015
19. <http://sante.lefigaro.fr/article/le-cannabis-et-les-consommateurs-ont-change/> - consulté le 20/10/18
20. <https://elifesciences.org/articles/41229> - consulté le 20/10/18
21. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?categorieLien=cid&cidTexte=LEGITE_XT000006072665&dateTexte=&idArticle=LEGIARTI000006915699 - consulté le 24/10/18
22. <http://www.leparisien.fr/politique/cannabis-le-gouvernement-opte-pour-une-amende-aux-usagers-25-01-2018-7521618.php> - consulté le 24/10/18
23. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/carte-cannabis-medical-ou-en-est-on-de-la-legalisation-dans-le-monde_119870 - consulté le 26/10/18
24. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiow3.pdf> - consulté le 26/10/18

25. <http://www.lefigaro.fr/international/2017/12/29/01003-20171229ARTFIG00242-aux-etats-unis-le-business-du-cannabis-legalise-en-plein-essor.php> - consulté le 26/10/18
26. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cannabis-en-uruquay-une-legislation-pionniere-qui-avance-pas-a-pas_128621 - consulté le 29/10/18
27. https://www.has-sante.fr//portail/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique94 - consulté le 23/10/18
28. <https://www.bayer.ca/omr/online/sativex-fs-fr.pdf> - consulté le 23/10/18
29. <https://compendium.ch/mpro/mnr/24719/html/fr> - consulté le 23/10/18
30. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf - consulté le 28/10/18
31. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013377.PDF - consulté le 07/11/18
32. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016499.PDF - consulté le 07/11/18
33. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf - consulté le 10/11/18
34. <https://reference.medscape.com/drug/epidiolex-cannabidiol-1000225> - consulté le 10/11/18
35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689519/> - consulté le 26/11/18
36. https://www.researchgate.net/publication/275672267_Contribution_a_une_exploration_des proprietes therapeutiques du cannabis - consulté le 14/11/18
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579246/> - consulté le 14/11/18
38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1159836> - consulté le 14/11/18
39. http://ufcmed.org/wp-content/uploads/2010/04/antitumorigenic-effect-of_cannabinoid.pdf - consulté le 14/11/18
40. http://in.bgu.ac.il/en/pages/news/medical_cannabis.aspx - consulté le 15/11/18
41. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x> - consulté le 15/11/18
42. <https://www.nature.com/articles/npjAMD201612> - consulté le 18/11/18
43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458548/> - consulté le 18/11/18
44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467410> - consulté le 18/11/18
45. <http://siliconwadi.fr/17911/pr-raphael-mechoulam-le-cannabis-traitera-bientot-le-diabete> - consulté le 19/11/18
46. <https://www.healthline.com/health-news/policy-marijuana-use-helps-with-blood-sugar-control-and-bmi-051613> - consulté le 26/11/18
47. <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2016/08/26/dc16-0650> - consulté le 19/11/18
48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30430393> - consulté le 19/11/18
49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349875/> - consulté le 19/11/18
50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941127/> - consulté le 19/11/18
51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330095/> - consulté le 19/11/18
52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16957511> - consulté le 19/11/18
53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28349316> - consulté le 19/11/18
54. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092318110600315X> - consulté le 19/11/18
55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848215> - consulté le 19/11/18
56. <https://www.kalapa-clinic.com/fr/tdah-traitement-cannabinoides/> - consulté le 19/11/18
57. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X17302377> - consulté le 19/11/18