

Année 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

SKANDRI Alissar

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2020

***Cannabis, drogue ou médicament : les enjeux de la
légalisation***

Président : Mr Olivier Christophe, maître de conférences des Universités en toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes.

Directrice de thèse : Madame Verron Élise, maître de conférences des Universités en toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes.

Membres du jury : Monsieur Mylonas Alexis, pharmacien d'officine & Monsieur Pineau Alain, professeur des universités-praticien hospitalier.

La position à propos de la légalisation du cannabis à usage récréatif n'engage que la candidate et en aucun cas l'établissement.

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
PARTIE I	15
LE CANNABIS EN TANT QUE DROGUE.....	15
I- CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA DROGUE	16
A. La plante : caractéristiques botanique et récoltes.....	16
1- Variétés et espèces ¹	16
2- Description botanique de la plante ^{1 2 3 4 5}	17
2-1- Les pieds mâles	18
2-2- Les pieds femelles	19
B. Histoire de l'utilisation et origine ^{7, 8, 9}.....	19
1- La Chine.....	19
2- Inde.....	21
3- L'ancienne Égypte.....	22
4- Europe.....	22
C. Composition chimique.....	23
1- Les cannabinoïdes ^{14 15 16 17}	24
1-1- Les cannabinoïdes endogènes.....	24
1-2- Les cannabinoïdes exogènes naturels	26
1-2-a- Le THC ^{17, 19, 20}.....	27
1-2-b- Le cannabidiol et le Cannabinol ²⁰.....	28
1-3- Les cannabinoïdes synthétiques ²⁴.....	29
2- Autres constituants du cannabis ¹⁹	29
2-1- Les flavonoïdes	30
2-2- Les terpènes.....	30
II- USAGE RECREATIF DU CANNABIS	31
A- Différentes formes utilisées et modes d'utilisation	31
B- Épidémiologie.....	33
1- Qui consomme ?.....	33
1-1- En fonction du sexe et de l'âge.....	33
1-2- En fonction du statut d'activité, du niveau d'études ou du milieu social.....	35
2- Quoi ? ^{36, 37}	38
3- La consommation de cannabis : Où et Combien ?.....	39
3-1- En France.....	39
3-2- En Europe.....	41
3-3- Dans le monde.....	41
4- Pourquoi consommer ?.....	42
C- Les effets du cannabis.....	43
1- Les effets à court terme.....	43
1-1- Ivresse cannabique	43
1-2- Effets cardiovasculaires	44
2- Les effets à long terme.....	45
2-1- Dépendance et tolérance	45
2-2- Conséquences sur le cerveau	46
2-2-a- Sur la mémoire.....	46
2-2-b- Cannabis et schizophrénie ^{48, 49}.....	47
2-3- Autres complications décrites	48
2-3-a- Conséquences sur l'appareil respiratoire ^{50, 51}	48
2-3-b- Conséquences sur la fertilité et sur la reprotoxicité.....	49
2-3-c- Complications oro-digestives	50
3- Les effets collatéraux.....	50
3-1- Accidents de la route.....	50
3-2- Accidents au travail.....	52
3-3- Intoxications involontaires des enfants.....	52
PARTIE II	54

LE CANNABIS « THERAPEUTIQUE »	54
I- PROPRIETES EXPLOITABLES ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	55
A- La douleur	55
1- Qu'est ce que la douleur ?	55
1-1- Définition et différents types de douleur	55
1-2- Présentation brève sur la physiopathologie de la douleur	56
2- Cannabinoïdes et propriétés antalgiques.....	57
2-1- Quelques résultats d'études	58
3- Potentialisation de l'action des opioïdes.....	59
B- Les pathologies inflammatoires	59
C- Les pathologies neurologiques	61
1- La sclérose en plaque	61
1-1- Qu'est ce que la sclérose en plaques ?	61
1-2- Place des cannabinoïdes dans la sclérose en plaques	62
2- Parkinson et tremblements.....	64
2-1- Qu'est ce que la maladie de Parkinson ?	64
2-2- Quelle place peut on trouver aux cannabinoïdes dans cette pathologie ?	65
3- La maladie d'Alzheimer ⁸³	65
3-1- Qu'est ce que la maladie d'Alzheimer ?	65
3-2- Rôle potentiel des cannabinoïdes	66
4- L'épilepsie	67
5- La dépression.....	69
D- Les problèmes en lien avec l'alimentation	70
1- Nausées et vomissements chimio-induits	70
2- Perte d'appétit et amaigrissement.....	71
3- Obésité et troubles métaboliques	72
E- Divers	74
1- Glaucome	74
2- Prévention des cancers	74
II- MOLECULES A BASE DE CANNABIS SUR LE MARCHE	75
A- Présentation des médicaments - Monographies	75
1- Le SATIVEX® ¹⁰⁹	75
1-1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription	76
1-2- Composition et présentation	76
1-3- Modalités d'administration et schéma posologique	77
1-4- Pharmacocinétique	78
2- Le MARINOL® ¹¹²	79
2-1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription	79
2-2- Composition et présentation	79
2-3- Modalités d'administration et schéma posologique	80
2-4- Pharmacocinétique	80
3- L'EPIDYOLEX® ^{113, 114}	81
3-1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription	81
3-2- Composition et présentation	81
3-3- Modalités d'administration et schéma posologique	82
4- AUTRES.....	82
4-1- Le CESAMET® ¹¹⁶	82
4-1-a- Composition et présentation.....	82
4-1-b- Indications, modalités d'administration et schéma posologique	83
4-1-c- Pharmacocinétique.....	83
4-2- BEDROCAN® ¹¹⁷	83
4-2-a- Composition et présentation.....	84
4-2-b- Indications, modalités d'administration et schéma posologique	85
4-2-c- Pharmacocinétique.....	86
B- Précautions d'emploi, contre indications et effets indésirables possibles	88
PARTIE III	90
LES ENJEUX DE LA LEGALISATION TOTALE DU CANNABIS	90
I- FOCUS SUR LA LEGALISATION A TRAVERS LE MONDE	91
A- Présentation des différents statuts juridiques du cannabis ¹¹⁸	91
1- La légalisation	91
2- La libéralisation.....	91
3- La dépénalisation	91

4- La criminalisation	92
5- La contraventionnalisation	92
B- Législation du cannabis à usage récréatif.....	92
1- En Europe	92
1-1- Totalement illégal :	92
1-2- Dépenalisé :	92
1-3- Toléré sous réserve	93
2- Dans le reste du monde	94
C- Législation du cannabis thérapeutique.....	97
1- En Europe ¹²³	97
2- Dans le reste du monde.....	100
D- État actuel en France	103
1- Le cannabis en tant que drogue : une politique essentiellement répressive.....	103
1-1- Usage de cannabis	103
1-2- Trafic de cannabis	103
1-3- Provocation à l'usage	104
2- Le cannabis thérapeutique en France	104
II- LES ENJEUX ECONOMIQUES ET SOCIAUX, DE SANTE PUBLIQUE, POLITIQUES ET MEDICAUX	106
A- Les enjeux politiques.....	106
B- Les enjeux économiques et sociaux.....	108
1- Coût et conséquences sociales que le cannabis génère actuellement à la France ^{127, 128, 129}	108
2- La légalisation du cannabis : conséquences économiques et sociales	110
C- Les enjeux de santé publique.....	112
1- L'interdit n'empêche pas la consommation bien au contraire	112
2- Légalisation : contrôle de la qualité des produits accessibles	113
3- Légalisation : hausse de la consommation et porte ouverte aux autres drogues ?.....	114
D- Les enjeux médicaux.....	116
1- Une utilisation restrictive du « cannabis médical » : la porte ouverte au marché noir.....	116
2- Le cannabis « thérapeutique », un médicament ?.....	118
III- ÉTAT DES LIEUX POST LEGALISATION : EXEMPLE DES ÉTATS DU COLORADO ET DE WASHINGTON AUX ÉTATS UNIS, DE L'URUGUAY ET DU CANADA.....	119
A- Exemple des Etats de Washington et du Colorado aux Etats-Unis ^{133 134 135}.....	119
B- Exemple de l'Uruguay ¹³⁵.....	121
C- Exemple du Canada ^{136, 137}.....	122
CONCLUSION.....	126
BIBLIOGRAPHIE.....	129

Remerciements :

À Monsieur Pineau Alain,

Pour avoir accepté de m'encadrer dans le cadre de ma thèse en tant que directeur de thèse et ce malgré votre emploi du temps chargé, d'avoir corrigé et reprécisé mon travail.

À Monsieur Olivier Christophe,

De m'accorder de votre temps pour présider mon jury et juger mon travail. Mais également d'avoir été présent tout au long de mes études par vos conseils et votre bienveillance.

À Madame Verron Elise,

De m'accorder de votre temps et d'avoir accepté la direction de cette thèse.

À Monsieur Mylônas Alexis,

Pour votre participation à ce jury, pour m'avoir accueillie, avec Mme Mylônas, au sein de votre officine tout au long de mes études et pour m'avoir transmis une grande partie de vos connaissances me permettant de progresser au sein de ce métier.

À ma famille,

Pour avoir cru en moi et m'avoir soutenue tout au long de mes années d'études.

À mes amies, en particulier Papin Marin & Céline Lelievre,

Pour votre présence, votre aide, vos conseils et votre soutien tout au long de ce parcours.

À Sara Merniz & Leila Ait Ahmed,

Pour avoir acceptées de relire ma thèse et de me corriger quand il le fallait, ainsi que pour vos conseils.

Liste des figures

Figure 1 : Différentes espèces de cannabis décrites par le passé ²	16
Figure 2 : Planche botanique de <i>Cannabis Sativa</i> ⁶	17
Figure 3 : Feuille de <i>Cannabis Sativa</i> ⁶	18
Figure 4 : Pieds femelles et mâles du cannabis ⁶	19
Figure 5 : Plants de cannabis recouvrant le corps d'un squelette antique en Chine ¹⁰	20
Figure 6 : Plus vieux traité de pharmacopée, le Shen Nung Ben Cao jing ¹¹	21
Figure 7 : Une des pages du Papyrus d'Ebers ¹²	22
Figure 8 : Ouvrage du Docteur Moreau publié en 1845 ¹³	23
Figure 9 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 ¹⁸	25
Figure 10 : Structures chimiques de l'acide arachidonique, de l'Anandamide et du 2-AG ¹⁵ ...	25
Figure 11 : Δ^9 -Tétrahydrocannabinol et Δ^8 -Tétrahydrocannabinol, respectivement en haut et en bas ²¹	27
Figure 12 : Structures chimiques du Cannabidiol et du Cannabinol ²³	29
Figure 13 : Terpènes les plus communément retrouvés au sein du cannabis ²⁶	30
Figure 14 : Herbe de cannabis ou marijuana ²⁷	31
Figure 15 : Résine de cannabis ²⁸	32
Figure 16 : Huile de cannabis ²⁹	32
Figure 17 : Usagers de cannabis au cours de la vie en fonction de l'âge, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation Observatoire Français Des Toxicomanies (OFDT) ³⁰	33
Figure 18 : Consommation de cannabis en fonction du sexe et de l'âge, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰	34
Figure 19 : Évolution de l'expérimentation de cannabis chez les adolescents, 1993-2017, enquête ESCAPAD, OFDT ³³	35

Figure 20 : Usages de cannabis suivant le statut scolaire et professionnel parmi les 15-34 ans (%), baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰	36
Figure 21 : Différentes présentations et appellations des cannabinoïdes de synthèse ³⁸	38
Figure 22 : Le cannabis à 17 ans en 2017, en haut-niveau d'expérimentation, en bas-niveau d'usage régulier (au moins 10 usages dans le mois), enquête ESCAPAD, OFDT ³⁹	40
Figure 23 : Cartographie de la consommation de cannabis en Europe, OEDT ⁴⁰	41
Figure 24 : Répartition de la consommation de cannabis dans le monde chez les 15-64 ans ⁴	42
Figure 25 : Motifs de consommation du cannabis chez les usagers au cours du mois, enquête ESCAPAD 2008 ⁴²	42
Figure 26 : Les effets à court terme du cannabis ⁴³	45
Figure 27 : Les effets à long terme du cannabis ⁴³	50
Figure 28 : Campagne de prévention contre l'usage de cannabis au volant ⁵⁶	51
Figure 29: Législation française-conduite automobile et cannabis	52
Figure 30 : le circuit de la douleur ⁵⁹	56
Figure 31 : Place des récepteurs cannabinoïdes dans le contrôle de la douleur ⁶⁰	57
Figure 32 : Structure chimique de l'acide ajulémiqne ⁷⁶	61
Figure 33: Qu'est ce que la sclérose en plaques? Fondation ARSEP ⁷⁷	62
Figure 34 : Système endocannabinoïde et mode d'action des cannabinoïdes ⁷⁸	63
Figure 35 : Illustration générale d'un patient atteint de la maladie de Parkinson ⁸¹	64
Figure 36 : Site d'action des cannabinoïdes dans la maladie d'Alzheimer ⁸³	66
Figure 37 : Effets métaboliques escomptés du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 centraux et périphériques chez le patient obèse et diabétique de type 2 ¹⁰²	73
Figure 38 : Acomplia® (Rimonabant) : médicament commercialisé et sa structure chimique	73
Figure 39 : Présentation pharmaceutique du Sativex ¹¹⁰	76

Figure 40 : Présentations pharmaceutiques du Marinol® et sa structure chimique ¹¹⁰	79
Figure 41 : Présentation pharmaceutique de l'Epidiolex® ¹¹⁵	81
Figure 42 : Présentation pharmaceutique et chimique du Cesamet® ¹¹⁰	82
Figure 43 : Présentation pharmaceutique des différentes formes de cannabis existantes chez Bedrocan® ¹¹⁷	83
Figure 44 : Différentes compositions chimiques en fonction des variétés commercialisées ¹¹	84
Figure 45 : Différence entre la forme granulée et la forme fleur séchée ¹¹⁷	85
Figure 46 : Statut légal du cannabis à usage récréatif en Europe ¹¹⁹	94
Figure 47: Statut légal du cannabis récréatif dans le monde ¹²⁰	95
Figure 48 : État des législations sur l'usage récréatif et médical et la vente de cannabis aux Etats-Unis, OFDT (mise à jour en avril 2019) ¹²²	96
Figure 49 : Disparité des législations sur le cannabis thérapeutique en Europe ¹²⁴	98
Figure 50 : Medical marijuana card ¹²⁵	101
Figure 51 : Consommation de cannabis par province après la légalisation (2019) ¹³⁸	123
Figure 52 : Moyens d'obtention du cannabis depuis la légalisation, enquête nationale sur le cannabis, 2018 ¹³⁸	124

Liste des tableaux

Tableau I : Classement des dix grands groupes de cannabinoïdes ¹⁶	26
Tableau II : Pharmacocinétique du THC chez l'homme en fonction du mode d'utilisation ²² .	28
Tableau III : Usage de cannabis selon le statut scolaire et professionnel à 17 ans en % .*** : test de chi2 significatif au seuil 0,001, ESCAPAD 2005, OFDT ³⁰	36
Tableau IV : Usage de cannabis selon le milieu social familial déclaré à 17 ans (%), ESCAPAD 2005, OFDT ³⁰	37
Tableau V : Niveaux d'usage et de proposition par produits parmi les 15-64 ans, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰	39
Tableau VI : Schéma de titration du Sativex [®] ¹¹¹	78
Tableau VII : Tableau récapitulatif des différentes spécialités à base de cannabis existant actuellement et de leur statut légal en France	87
Tableau VIII : Coût de mise en oeuvre de la loi concernant les drogues illicites ¹²⁹	109

Liste des abréviations

Δ -9-THC ou THC : Delta-9-tétra-hydrocannabinol
2-AG : 2- Arachidonoyl Glycérol
5HT3 : Récepteurs 5-hydroxytryptamine
AAE : Acides Aminés Excitateurs
ACT : Territoire de la Capitale Australienne
AEA : Anandamide
ALAT : Alanine amino transférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate amino transférase
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BCM : Bureau du Cannabis Médical
BHE : Barrière Hématoencéphalique
CAST : Cannabis Abuse Screening Test
CBC : Cannabichrome
CBD : Cannabidiol
CBE :Canna-bielsoin
CBG : Cannabigerol
CBL : Cannabicyclol
CBN : Cannabinol
CBND : Cannabinodiol
CBTL : Cannabitriol
CCK : Cholécystokinine
CGRP : Peptide lié au Gène de la Calcitonine
CO : Monoxyde de carbone
CSST : Concertation du comité d'experts Scientifiques Spécialisés
CTZ : Chémoreceptor Trigger Zone
EMA : Agence Européenne d'Évaluation du Médicament
ENC : Enquête Nationale Canadienne
FAAH : Fatty Acid AminoHydrolase
FSH : Hormone FolliculoStimulante
GPI : Globus Palidus Interne
IASP : Association Internationale pour l'étude de la douleur
IDM : Infarctus Du Myocarde
IL : Interleukines
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMCA : Israeli Medical Cannabis Agency
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRCCA : Institution pour le Contrôle et la Réglementation du Cannabis
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LH : Hormone Lutéinisante
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NADA : N-arachidonyldopamine
NO : Oxyde Nitrique
NPS : « Nouveaux Produits de Synthèse »

NRM : Noyau du Raphé Magnus
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
PEA : PalmitoylEthAnolamide
PIO : Pression IntraOculaire
RACFM : Règlement sur Accès au Cannabis à des Fins Médicales
RAMFM : Règlement sur l'Accès à la Marihuana à des Fins Médicales
RMFM : Règlement sur la Marihuana à des Fins Médicales
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
RVM : Bulbe RostroVentreMédian
SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Service Administration
SD : Syndrome de Dravet
SEC : Système EndoCannabinoïde
SEP : Sclérose En Plaques
SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur
SGPA : Substance Grise PériAqueducule
SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SW : Syndrome de West
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le cannabis est aujourd'hui au cœur de l'actualité. Journaux télévisés, médias, réseaux sociaux, revues de presse, notes scientifiques, le sujet resurgit constamment au sein des débats : faut-il légaliser le cannabis ? Quels intérêts réels présente le cannabis en thérapeutique ? Faut-il maintenir ce régime prohibitionniste ? Voici quelques exemples d'interrogations que suscite ce sujet jusqu'alors tabou. Le pharmacien, professionnel de santé, ne peut rester étranger à ce débat de santé publique et à ses conséquences pour la société.

En effet, rappelons que le cannabis est avant tout défini comme une drogue. On entend par « drogue » *« toute substance qui modifie la manière de percevoir les choses, de ressentir les émotions, de penser et de se comporter. Les dangers liés à l'usage varient selon les substances, les individus, les façons de consommer, les quantités, etc. Les différentes substances peuvent être classées selon leur statut juridique, leurs effets ou encore leur dangerosité »*. Il est tout de même intéressant de préciser que cette connotation négative n'est en réalité apparue qu'en 1960 avec l'émergence de la toxicomanie puisque jusqu'alors une drogue était avant tout définie comme *« un produit d'origine animale, chimique ou végétale, servant de matière première à la réalisation de médicaments »*. Actuellement, selon la Convention Internationale de 1971 sur les psychotropes, le cannabis est inscrit au tableau IV *« substances ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable »* au même titre que l'héroïne ou encore la cocaïne. Le cannabis serait donc non seulement dangereux, mais il ne présenterait également aucun intérêt thérapeutique.

Néanmoins, aussi contradictoire que cela puisse paraître, le cannabis a été utilisé et décrit dans de nombreux ouvrages et ce, depuis l'Antiquité. Ses vertues thérapeutiques et ses utilisations ont longtemps été détaillées à travers de nombreux exemples. Cet élan ne s'est pas arrêté, puisqu'encore aujourd'hui, de nombreux ouvrages, publications, études étrangères ne font qu'apparaître sur les divers moyens de communication existants (*réseaux sociaux, internet, médias, télévision etc*). De nombreux patients en échec thérapeutique revendiquent aujourd'hui leur droit en tant que personne et citoyen à avoir accès à cette alternative thérapeutique au même titre que dans d'autres pays. Cette volonté se heurte très souvent aux partisans de la non légalisation qui justifient leur position par le statut de drogue que possède cette substance, par le manque de recul dont l'on dispose, par le risque d'une ouverture vers une légalisation totale du cannabis et par une éventuelle porte ouverte à d'autres substances toutes aussi dangereuses selon eux.

La France est aujourd'hui au cœur d'une problématique qu'il devient nécessaire de résoudre. Au cours de ce travail, nous essaierons de tirer les différents versants que cette substance possède, aussi bien positifs que négatifs, les avancées scientifiques que sa légalisation pourrait représenter, mais aussi et avant tout les enjeux pour ce pays qui, à l'heure actuelle, possède l'un des régimes les plus répressifs à l'égard du cannabis. Pour cela, il se décomposera en trois grandes parties : la première traitera du cannabis en tant que drogue, la deuxième sera axée sur l'aspect thérapeutique du cannabis, ses vertues médicinales et les molécules existantes actuellement, puis nous terminerons en traitant des différents enjeux que représente une légalisation totale du cannabis.

Partie I

Le cannabis en tant que drogue

I- Caractéristiques générales de la drogue

A. La plante : caractéristiques botaniques et récoltes

1- Variétés et espèces ¹

Cannabis sativa, aussi appelé vulgairement Cannabis ou Chanvre appartient au genre botanique Cannabis auquel est souvent ajouté l'épithète spécifique Sativa (forme féminine de Sativus, sativa, sativum, qui signifie « cultivé » en latin).

Il fait partie de la famille des Cannabinacées ou *Cannabaceae*, ordre des Urticales. L'ordre des Urticales rassemble des plantes différentes caractérisées par des fleurs sans pétales avec un nombre équivalent d'étamines et de sépales. Cet ordre comporte plusieurs familles, les Urticacées (ortie), les Cannabinacées comprenant uniquement deux genres : Humulus (Houblon - plante annuelle) et Cannabis (plante vivace), les Ulmacées (orme) et les Moracées (figuier, murier). Les Cannabinacées possèdent tous deux une importance industrielle avec chacun une utilisation différente. Le houblon est plutôt utilisé dans la fabrication de la bière tandis que le chanvre fournit des fibres pour des cordages traditionnels ou pour une approche écologique de l'étanchéité thermique et de l'huile.

Pendant longtemps, les différences morphologiques des plantes (**Figure 1**) laissaient penser qu'il existait plusieurs espèces de Cannabis, telles que *Cannabis sativa* (Carl Von Linné 1753), *Cannabis indica* (Jean Baptiste Lamarck, 1785) à forte teneur en THC et *Cannabis ruderalis* (1924). Ces différences n'ont cependant pas été considérées comme suffisamment pertinentes pour que ces formes soient intégrées comme des espèces à part entière, botaniquement parlant.

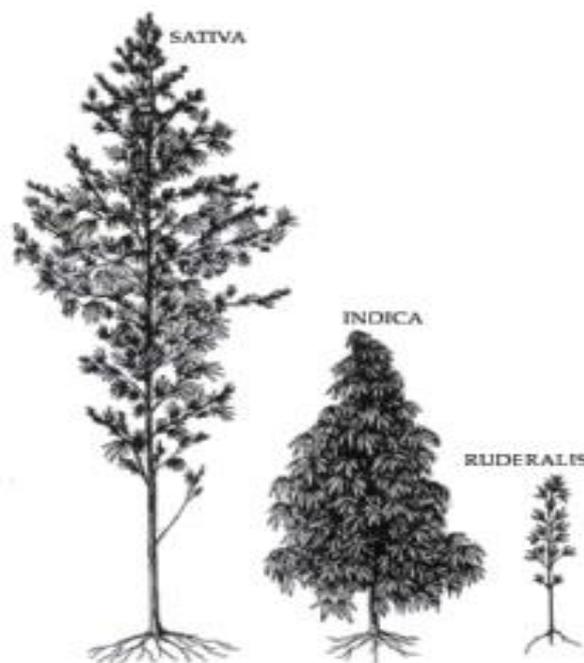


Figure 1 : Différentes espèces de cannabis décrites par le passé ²

A contrario une centaine de variétés de Cannabis existent. Cela s'explique par sa facilité d'adaptation écologique, tant au niveau des climats que des divers terrains possibles. Sa génétique diffère en fonction de sa présence en zone tempérée ou en zone tropicale. On peut également distinguer des variétés dites naturelles et des variétés améliorées par hybridation (entre sous-espèces, variétés du genre, sélection de plantes ou par clonage) en fonction de l'usage que l'on souhaite en faire (*fibres, huile, graines, teneur en THC ou en cannabinoïdes*).

Souvent, sont distinguées deux variétés de chanvre : **le chanvre textile** (ou chanvre) et **le chanvre indien**. Le chanvre textile (*C.Sativa*), est plutôt cultivé, depuis des décennies, à des fins industrielles dans la fabrication des cordes, des draps, des fils de par sa forte teneur en fibres séparées des tiges par immersion dans l'eau (désagrégation des tissus et séparation des fibres). Le chanvre indien, lui, est plutôt situé dans les pays chauds et secs, caractérisé par son importante teneur en résine (recueillie par battage et roulage des sommités fleuries où la teneur en THC est la plus élevée) responsable des effets psychotropes.

Les variétés à fibres sont plutôt connues pour être pauvres en THC, tandis que celles à résines en sont elles, riches. La zone géographique va également jouer un rôle important. En effet, le chanvre cultivé dans les zones fraîches est particulièrement riche en acide cannabidiolique et en cannabidiol tandis qu'il est pauvre en THC. Lorsque l'on va augmenter les températures, la tendance s'inverse, la proportion d'acide cannabidiolique et de cannabidiol diminue tandis que celle du THC augmente. À titre d'exemple, le chanvre indien peut, s'il est cultivé en Europe, contenir que des traces de résines (en Europe 1 à 5 % de résine, en Inde de 10 à 20 %).

2- Description botanique de la plante ^{1 2 3 4 5}



Figure 2 : Planche botanique de *Cannabis Sativa* ⁶

Il s'agit d'une plante dicotylédone, herbacée annuelle (dont la partie aérienne meurt après fructification, elle ne vit qu'une saison), à odeur forte (dû à la teneur en terpènes), apétale (fleur sans corolle) et dioïque (distinction des pieds mâles et des pieds femelles) (**Figure 2**). On retrouve parfois des variétés monoïques où les organes mâles et femelles sont présents sur la même tige.

Elle possède une hauteur moyenne de 3 m variant de 60 cm pour les variétés les plus petites à 6 m pour les plus grandes. Sa tige est droite, cannelée, plus ou moins ramifiée. À sa partie inférieure, de grandes feuilles (**Figure 3**) caractéristiques sont opposées, palmatiséquées, formées de 5 à 7 folioles (parfois 9) à bords dentés et de longueur inégale.

Toutes les parties de la plantes sont recouvertes de poils duveteux : les poils cystolithiques (où se déposent des cristaux de carbonate de calcium), les poils tecteurs (tapissant les épidermes), les poils sécréteurs (abondants dans les chanvres riches en résine).

La racine est ligneuse et blanche, servant à absorber l'eau et les nutriments dans le milieu de culture. Elle descend généralement de 15 à 30 cm en profondeur.

Le fruit quant à lui, un akène ovoïde, lisse, brun à gris luisant appelé chènevis est obtenu après fécondation du pied femelle par le pied mal.



Figure 3 : Feuille de *Cannabis Sativa* ⁶

2-1- Les pieds mâles

Les pieds mâles sont plus grêles, plus petits et sans feuilles. Ils présentent un aspect élancé contrairement aux pieds femelles. Ils sont composés de cinq sépales de couleurs vertes et cinq étamines assemblées en panicules et avoisinant tous deux les trois millimètre de longueur. La surface supérieure des sépales est couverte de trichomes (poils).

Ils ont pour rôle de produire et de libérer le pollen qui est ensuite disséminé par le vent notamment au niveau des pieds femelles permettant ainsi la pollinisation. Après libération du pollen, le pied mâle meurt tandis que le pied femelle vit jusqu'à murissement du fruit.

Ils ne sont, généralement, pas aussi riches en cannabinoïdes que les fleurs femelles et ne sont donc pas utilisés à but récréatif ou médical.

2-2- Les pieds femelles

Les pieds femelles possèdent un aspect plus feuillu que les pieds mâles (**Figure 4**). Les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues et entremêlées de bractées, possédant un sépale et deux longs stigmates poilus s'échappant d'un calice très fin recouvert de glandes (sécrétant la résine à maturité) permettant de recueillir le pollen libéré par les pieds mâles.

À maturité, les pieds femelles contiennent significativement plus de résine que les pieds mâles. Ils renferment donc aussi les plus fortes concentrations en cannabinoïdes comme le THC et le CBD, ainsi qu'en terpènes et autres composants du cannabis, d'où son utilisation principale dans l'usage récréatif et médical.

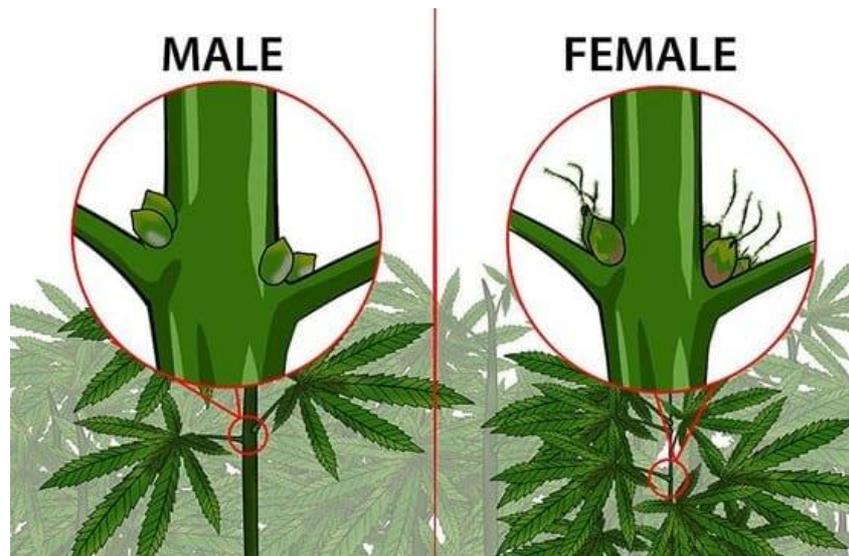


Figure 4 : Pieds femelles et mâles du cannabis ⁶

B. Histoire de l'utilisation et origine ^{7, 8, 9}

Le cannabis constitue une des premières plantes domestiquées par l'Homme dans de multiples domaines et ce depuis plusieurs milliers d'années : industriel grâce à la solidité de ses fibres, alimentaire de par ses graines nourrissantes, culturel et religieux mais également dans le domaine médical.

L'origine géographique du chanvre n'est pas parfaitement connue. Certains la situent autour du lac Baïkal dans les plaines d'Asie Centrale, d'autres sur les pentes de l'Himalaya ou encore autour du fleuve Jaune en Chine.

1- La Chine

La plus ancienne utilisation de cannabis a été découverte dans le village de Taiwanais et daterait de plus de 8 000 ans avant JC. Le cannabis a été retrouvé comme ornement sous la forme de fibres spiralées dans un morceau de poterie: cette utilisation ancestrale du chanvre à des fins industrielles pourrait signifier qu'il s'agit sans doute d'une des premières cultures agricoles utilisée par l'Homme. Dès 4 000 ans avant JC le cannabis s'est vu attribué de

nouvelles fonctions : réalisation de vêtements, de câbles ou encore des filets de pêche. L'huile de cannabis était également beaucoup utilisée dans l'alimentation.

Puis, c'est très probablement à partir de 2 400 à 2 800 ans avant JC que l'utilisation du cannabis à usage récréatif est apparue à travers de multiples rites religieux. En effet, dans la province autonome ouïgoure du **Xinjiang** au Nord-Ouest de la Chine, une équipe d'archéologues, menée par Hongen Jiang, a découvert plus de 240 tombes dont une datant de plus de 2 800 à 2 400 ans avant JC appartenant à un homme âgé de 35 ans au moment de sa mort : son squelette était allongé sur un lit de bois entouré de treize plants de cannabis placés en diagonale sur sa poitrine, les racines sur son bassin et les têtes des plants au niveau du menton.



Figure 5 : Plants de cannabis recouvrant le corps d'un squelette antique en Chine ¹⁰

Cette découverte a directement été reliée à une religion chinoise, le taoïsme, selon laquelle bien que le « ma-fen (les fruits du cannabis) pris en quantité excessive pourrait provoquer des hallucinations, ce dernier pris continuellement permettrait de communiquer avec les esprits et d'alléger le corps : les taoïstes utilisaient les graines de cannabis dans leurs encensoirs pour provoquer des hallucinations qu'ils considéraient comme une façon d'atteindre les dieux immortels.

Au cours de cette même période, le plus vieux traité de pharmacopée « Le Shen Nung Ben Cao jing » (Traité des plantes médicinales de l'empereur Shen Nung) a été écrit, 2737 av. J.-C. Dans cet ouvrage, le chanvre est décrit comme faisant partie des 365 remèdes d'origine végétale. Cet ouvrage n'attribue pas d'indication médicale précise au cannabis, mais lui énonce plusieurs actions thérapeutiques (*antalgiques, antiémétiques, laxatives*).

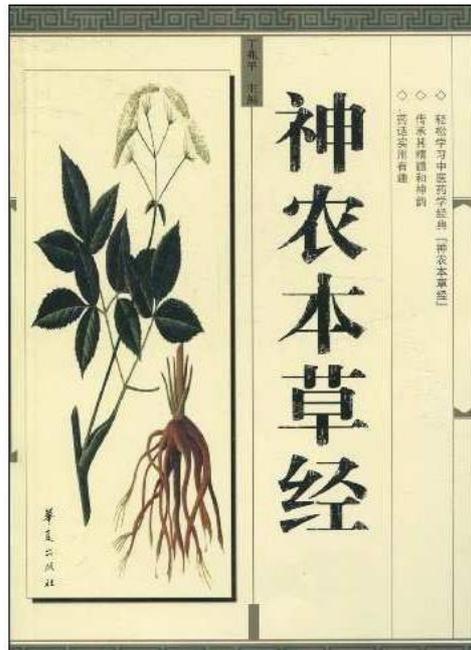


Figure 6 : Plus vieux traité de pharmacopée, le Shen Nung Ben Cao jing ¹¹

2- Inde

Le climat semi-aride en Inde se prêtant parfaitement à la culture de cannabis a très certainement contribué à la place majeure que le cannabis occupe au cœur des croyances religieuses, magiques ou encore médicinales indiennes depuis plusieurs milliers d'années.

L'Atharva-Véda (la science des charmes), un ensemble d'écritures religieuses datant de plus de 1 500 ans avant JC, a été le premier texte sacré dans lequel la marijuana a été mentionnée sous la dénomination de « Bhang » ou « herbe sacrée » : préparation à base de feuilles sèches, de graines et de tiges de cannabis broyées et mélangées avec du lait, du ghee et des épices jusqu'à former une pâte utilisée pour de nombreuses indications (*protection contre le mal, obtenir force et agilité, offrandes etc*): par exemple, elle détenait une place majeure dans les rituels magiques et religieux afin d'éloigner le mal. Lors des festivités telles que les mariages, le père se devait d'apporter du bhang afin d'empêcher les mauvais esprits de tourmenter les mariés. Elle faisait également office d'offrande à Shiva (Dieu de la mythologie hindoue).

Bien que le cannabis ait eu et a toujours une utilisation à prédominance religieuse en Inde, ses bienfaits médicaux ont, depuis très longtemps, été reconnus dans ce pays. En effet, dans les Vedas (textes religieux indiens) remontant à 2000 av. JC, le cannabis est défini comme faisant partie des cinq « plantes essentielles », au même titre que l'orge et le soma et possédant de nombreux bienfaits pour la santé. Il a dès lors été utilisé à des fins médicales pour soulager toute détresse physique ou morale : *stimuler l'appétit, traiter la lèpre, améliorer la qualité du sommeil, soulager la douleur et les états fébriles, décongestionner, anti-diarrhéique etc*. Ces effets ont d'ailleurs été décrits par le docteur Sushruta, médecin légendaire de l'Inde antique. Au XIII^{ème} siècle, la pharmacopée indienne a décrit pour la première fois l'utilisation du cannabis comme substance psychotrope.

3- L'ancienne Égypte

Selon les égyptologues, le cannabis était à l'époque une plante polyvalente aussi bien utilisée à des fins industrielles (*par l'exploitation de la solidité et la durabilité des fibres de chanvre pour la fabrication des textiles, des cordes et du papier*), qu'à des fins religieuses (*rituels pour l'au delà*) et médicales pour traiter une grande variété de maladies.

Le Papyrus d'Ebers (*un des plus anciens manuels de médecine à avoir été trouvé à ce jour*) datant de près de 1550 avant JC, décrit les nombreux usages médicaux de la marijuana dans l'Égypte ancienne : problèmes oculaires (*cataractes et douleurs*), traitement de la mauvaise humeur et de la tristesse (beaucoup utilisé chez les femmes), traitement des hémorroïdes (*suppositoires*), du glaucome, de l'inflammation, effets positifs sur les patients atteints de cancer.

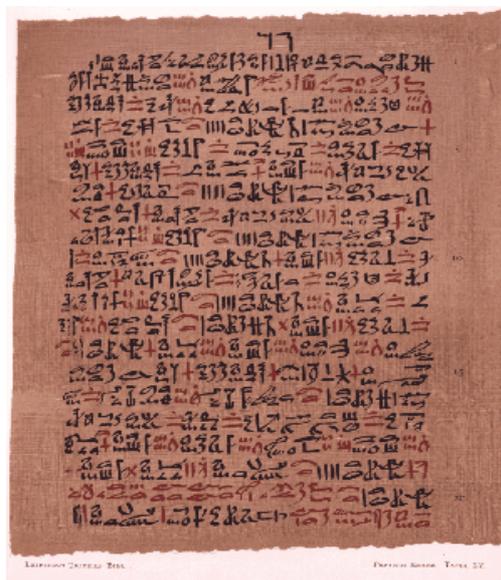


Figure 7 : Une des pages du Papyrus d'Ebers ¹²

4- Europe

L'apparition du cannabis en Europe, plus précisément de la marijuana, est liée aux Scythes, une tribu eurasiennne nomade venant d'Iran. Le cannabis était pour ce peuple, considéré comme une plante sacrée, très utilisée dans les rites religieux dont le déroulé est retrouvé dans certains de leurs écrits : les graines de cannabis étaient considérées comme des offrandes pour l'au-delà. Des objets datant de 700 ans avant JC contenant ces graines de cannabis ainsi que des tentes, lieux d'anciens rituels mortuaires (*petites tentes de laine serrée où ils organisaient des bains de vapeur à partir de fleurs de chanvre brûlées qui entraînaient la confusion des participants*) ont d'ailleurs été retrouvés.

Ces peuples ont très certainement joué un rôle dans la diffusion du chanvre à travers leurs migrations successives.

Vers l'an 430 avant JC, le cannabis est apparu abondamment dans les textes d'Hérodote (historien et géographe grec), dont les écrits soutenaient l'utilisation rituelle introduite par les Scythes.

Son usage en tant que psychotrope est resté méconnu jusqu'au 17^{ème} siècle, où la connaissance de ses effets s'est répandue en France. En effet, lors d'un voyage en Égypte, Napoléon Bonaparte s'étant fait agressé par un égyptien sous l'emprise du cannabis, décida de publier un décret, le 8 octobre 1800, afin d'interdire l'usage et la commercialisation du cannabis. Suite à ce décret, cette substance a suscité l'intérêt des scientifiques notamment d'un médecin aliéniste (plus communément appelé psychiatre aujourd'hui), Jacques-Joseph Moreau de Tours, auteur de « Du Haschich et de l'Aliénation mentale » à qui l'on doit aujourd'hui la connaissance des effets psychotropes du cannabis via ses différentes expérimentations sur ses patients. En compagnie de l'écrivain Théophile Gautier, du peintre Boissard ainsi que de quelques autres il créa, en 1844, le club des Haschischins consistant à expérimenter les effets du haschich à l'occasion de soirées « fantasias » où ils consommaient le « Dawamesk » ; ces effets ont été recensés et connus grâce aux écrits de T. Gauthier ou de C. Baudelaire.

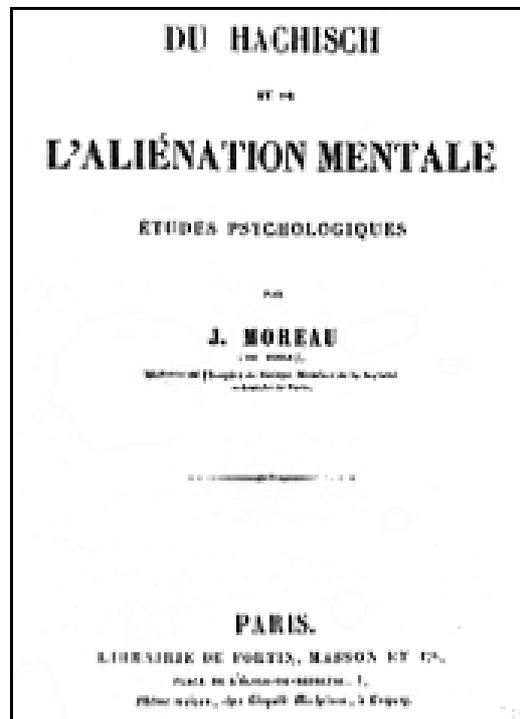


Figure 8 : Ouvrage du Docteur Moreau publié en 1845 ¹³

En 1840, en Grande-Bretagne, le médecin O'Shaugnessy a, après avoir séjourné en Inde et étudié expérimentalement les propriétés du chanvre, remis à l'académie des sciences d'Angleterre un rapport contenant les différentes propriétés thérapeutiques du chanvre.

C. Composition chimique

Plusieurs appellations sont, aujourd'hui, disponibles afin de définir une unique et même plante *Cannabis sativa*. Elles sont choisies en fonction du mode d'utilisation du consommateur. Cependant, quelque soit le mode de consommation ou la dénomination choisie, la complexité de la plante, elle, est fixe : elle est composée d'un grand nombre de constituants chimiques (*acides aminés, albumine, sucres, cétones, acides gras...*) et de plusieurs familles de principes actifs (terpènes, cannabinoïdes, flavonoides).

La plupart de ces substances chimiques sont retrouvées dans de nombreux végétaux à l'exception des cannabinoïdes, retrouvés essentiellement dans le chanvre. A l'heure actuelle nous pouvons classer les cannabinoïdes en deux grands groupes :

- **Les cannabinoïdes endogènes** ou **endocannabinoïdes**, substances naturelles synthétisées directement par les êtres humains, les vertébrés et un grand nombre d'animaux.
- **Les cannabinoïdes exogènes** comprenant d'une part les cannabinoïdes naturels (**phytocannabinoïdes**) extraits de la plante et d'autre part ceux synthétisés par l'industrie pharmaceutique.

1- Les cannabinoïdes ^{14 15 16 17}

En règle générale, on ne retrouve en concentration significative, que quatre ou cinq types de cannabinoïdes au sein d'une seule et même plante, tandis que les autres types ne sont présents qu'en quantités infimes, voire en quantités de traces.

1-1- Les cannabinoïdes endogènes

Les cannabinoïdes naturels présents dans le cannabis agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes, substances endogènes ayant un rôle central dans l'homéostasie du corps humain et synthétisés naturellement par ce dernier. Les cannabinoïdes naturels, tout comme les endocannabinoïdes, se lient à leur site spécifique, les récepteurs cannabinoïdes (récepteurs couplés aux protéines G à 7 hélices transmembranaires) découverts respectivement en 1990 (CB1- *expérience à partir du cerveau de rat, Matsuda et coll*) et en 1993 (CB2- *à partir de cellules myélocytaires HL60, Munro et Coll*) et présents dans tout l'organisme (**Figure 9**). Les récepteurs CB1 sont majoritairement retrouvés dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), notamment dans les aires olfactives, dans le noyau et la base du cervelet, dans la substance grise périaqueducule (activités motrices), dans l'hippocampe et le cortex cérébral (mémorisation), dans certaines parties de la moelle épinière (traitement des signaux de la douleur) mais également dans les tissus périphériques (*testicules, utérus, intestin, vessie etc*). Les récepteurs CB2, quant à eux sont exclusivement périphériques et principalement retrouvés dans les cellules du système immunitaire. La faible présence de ces récepteurs au niveau du bulbe rachidien (contrôle les activités de respiration pulmonaire et la circulation sanguine) explique l'absence d'effets létaux même à de très fortes doses de cannabis ou de ses dérivés. Endocannabinoïdes et récepteurs cannabinoïdes forment ainsi à eux deux **le système endocannabinoïde (SEC)**.

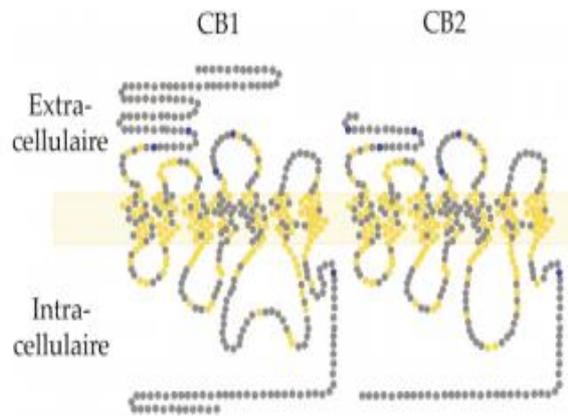


Figure 9 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 ¹⁸

Le système endocannabinoïde détient une place centrale dans la régulation et le maintien d'un nombre très vaste de processus physiologiques et physiopathologiques (*régulation de l'appétit, du stress, de l'état émotionnel, la perception des informations sensorielles notamment nociceptives, plasticité synaptique et apprentissage etc*). Il possède un rôle de protection de l'organisme en s'adaptant à la plupart des situations pathologiques par régulation de sa production d'endocannabinoïdes lorsqu'il faut compenser un déséquilibre local.

Le premier endocannabinoïde, l'Anandamide (AEA) a été découvert en 1992. Cette découverte a rapidement été associée à celle du 2- arachidonoyl glycérol (2-AG) : ces deux endocannabinoïdes étant considérés comme des médiateurs majeurs de la signalisation cannabinoïde. Plus tard, d'autres endocannabinoïdes ont été isolés : l'éther de noladine, la virodhamine et la N-arachidonoyldopamine (NADA).

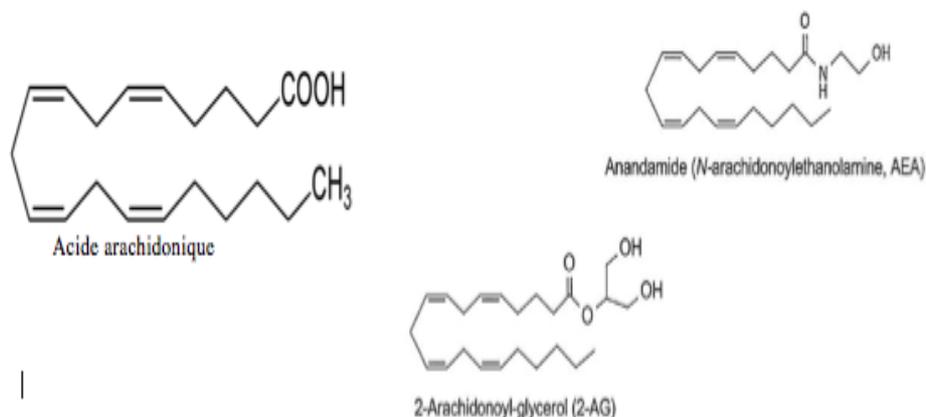


Figure 10 : Structures chimiques de l'acide arachidonique, de l'Anandamide et du 2-AG ¹⁵

Ces endocannabinoïdes de structure lipidique et de demi-vie relativement courte dérivent tous d'un acide gras polyinsaturé : l'acide arachidonique et sont catabolisés par une enzyme, la Fatty Acid Aminohydrolase (FAAH) (**Figure 10**). Ce sont des neurotransmetteurs capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du delta-9-tétra-hydrocannabinol (Δ^9 -THC). À la différence des neurotransmetteurs classiques (synthétisés dans le cytoplasme des neurones et

stockés dans les vésicules synaptiques jusqu'à exocytose et libération dans la fente synaptique), ils ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques mais, produits et libérés immédiatement « à la demande » pour répondre aux besoins des cellules à partir de précurseurs phospholipidiques membranaires.

L'anandamine est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Le 2-Arachidonoyl-Glycérol ou 2-AG est un agoniste complet des récepteurs CB1, son affinité pour le récepteur CB2 est inférieure à celle pour le récepteur CB1.

1-2- Les cannabinoïdes exogènes naturels

Aujourd'hui, il y a près de 75 types de cannabinoïdes identifiés se répartissant en dix grands groupes, dont les principaux sont représentés par **le cannabidiol (CBD)**, **le delta-9-THC (THC)** et **le cannabinol (CBN)**. Les autres étant : cannabigerol (CBG), cannabichrome (CBC), delta-8-tétra-hydrocannabinol (Δ -8-THC), cannabicyclol (CBL), canna-bielsoin (CBE), cannabiodiol (CBND) et cannabitriol (CBTL) (**Tableau I**).

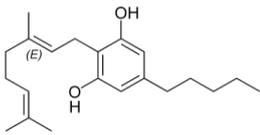
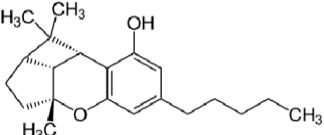
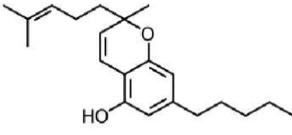
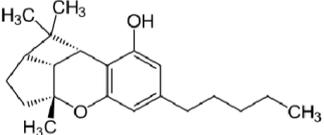
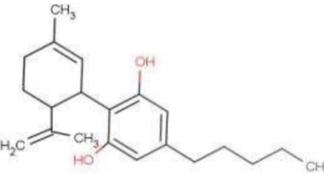
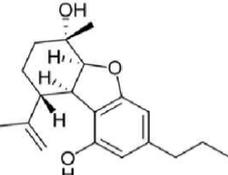
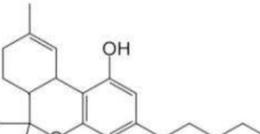
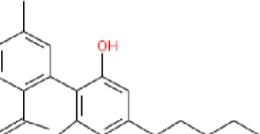
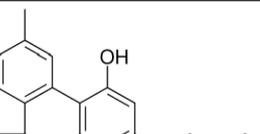
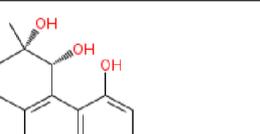
Cannabigérol (CBG)	Δ 8-tétrahydrocannabinol (Δ 8-THC)
	
Cannabichromène (CBC)	Cannabicyclol (CBL)
	
Cannabidiol (CBD)	Cannabielsoin (CBE)
	
Δ 9- tétrahydrocannabinol (THC)	Cannabiodiol (CBND)
	
Cannabinol (CBN)	Cannabitriol (CBTL)
	

Tableau I : Classement des dix grands groupes de cannabinoïdes ¹⁶

1-2-a- Le THC ^{17, 19, 20}

Le Δ -9-tétrahydrocannabinol, plus communément appelé **THC** et souvent associé à son isomère le Δ -8-tétrahydrocannabinol, a été isolé en 1964 par deux chercheurs de l'institut Weizmann en Israël. Il s'agit de la molécule la plus connue et la plus abondante présente dans la plante de cannabis et celle à l'origine de son activité psychotrope. Le THC contribue à modifier l'état de conscience du consommateur, le rendant « high » ou, comme on dit, le faisant « planer ». En somme, quand est évoquée une consommation récréative du cannabis, on fait généralement référence à un produit riche en THC.

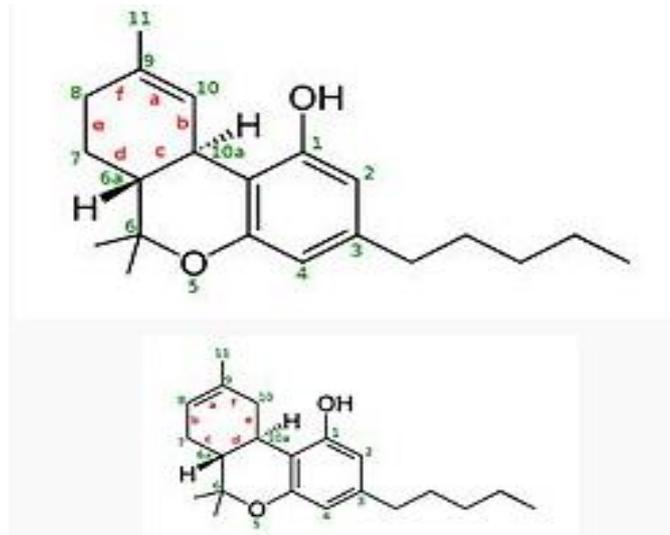


Figure 11 : Δ ⁹-Tétrahydrocannabinol et Δ ⁸-Tétrahydrocannabinol, respectivement en haut et en bas ²¹

Sa formule brute est $C_{21}H_{30}O_2$, sa masse moléculaire est de $314,4617 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Il s'agit d'une molécule fragile, thermolabile et oxydable, dénuée d'hydrosolubilité mais possédant une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que l'éthanol ou l'hexane ainsi que les matières grasses telles que les huiles ou le beurre (son log P est de 7,8). Très liposoluble, elle franchit, aisément et rapidement la barrière hématoencéphalique (BHE) (d'où son activité rapide) et s'accumule dans les graisses (d'où une rémanence pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines après ingestion).

Lorsqu'il est exposé à la lumière, à l'air ou à des changements climatiques, il peut par oxydation, se transformer en cannabinoïde ne possédant pas cet effet psychoactif.

Le THC se lie aux deux récepteurs cannabinoïdes avec la même affinité (ratio CB1/CB2 = 1,1), induisant une activation complète de CB1 et une activation partielle de CB2.

	Inhalation	Ingestion
Absorption (%)	5 à 50	1 à 10
Pic plasmatique (minutes)	8	45
Effet maximum (minutes)	5 à 10	30 à 60
Volume de distribution (L/kg)	5 à 15	
Liaison protéique (%)	99%	
Métabolisme	Presque total (99% de la dose de THC) hépatique par systèmes microsomaux, avec hydroxylation en alcools (dont certains psychoactifs) ensuite réduits par des déshydrogénases.	
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> - Fécale : 30 à 50% en trois jours - Urinaire : 10 à 15% en trois jours - Les 20% demeurant dans l'organisme sont éliminés en deux à trois mois chez un usager chronique) 	
Demi-vie	Usage isolé : 20 à 60 h Usage chronique : + réduite	

Tableau II : Pharmacocinétique du THC chez l'homme en fonction du mode de consommation ²²

1-2-b- Le cannabidiol et le Cannabinol ²⁰

En dehors du THC décrit précédemment, deux autres cannabinoïdes sont à retenir : le Cannabidiol et le Cannabinol. Le CBN n'est pas retrouvé dans la plante fraîche de cannabis puisqu'il s'agit d'un produit d'oxydation du THC (sous l'influence de l'air ou de la lumière = augmentation de sa concentration) légèrement psychoactif (10 fois moins que le THC) et possédant certaines propriétés sédatives. Ceci s'explique par sa forte affinité aux récepteurs CB2 au détriment de celle pour les récepteurs CB1.

Le CBD, deuxième cannabinoïde le plus étudié après le THC, isolé pour la première fois en 1940 par Adam et Al, représente un constituant majeur de la plante. Non psychoactif, il a pour but de limiter les effets du THC en « calmant » le système nerveux. Contrairement au THC, ce dernier ne représente aucun danger pour la santé bien au contraire, il posséderait de nombreuses vertus thérapeutiques (*propriétés antalgiques et anti-inflammatoires, lutte contre l'anxiété et la dépression, épilepsie, sclérose en plaques...*). Le CBD est plus hydrophile que le THC (log P 5,8 vs 7,8 soit une différence d'un facteur de 100). Son activité reste cependant moindre comparé au THC de par sa plus faible affinité aux récepteurs cannabinoïdes, d'où l'intérêt de les associer en thérapeutique (cas du Sativex®).

Le CBD ne semble pas se lier aux récepteurs CB1/CB2 ou très peu, mais possède d'autres cibles telles que les récepteurs à la sérotonine (*effets anxiolytiques, antidépresseurs*), les récepteurs D2 à la dopamine (*effet antipsychotique*), les récepteurs glutamates (*effets antiépileptiques notamment*), les récepteurs TRPV1 (*rôle dans les réactions inflammatoires, la perception de la douleur*) ou encore les récepteurs d'adénosine (*responsable de l'effet anti-inflammatoire*).

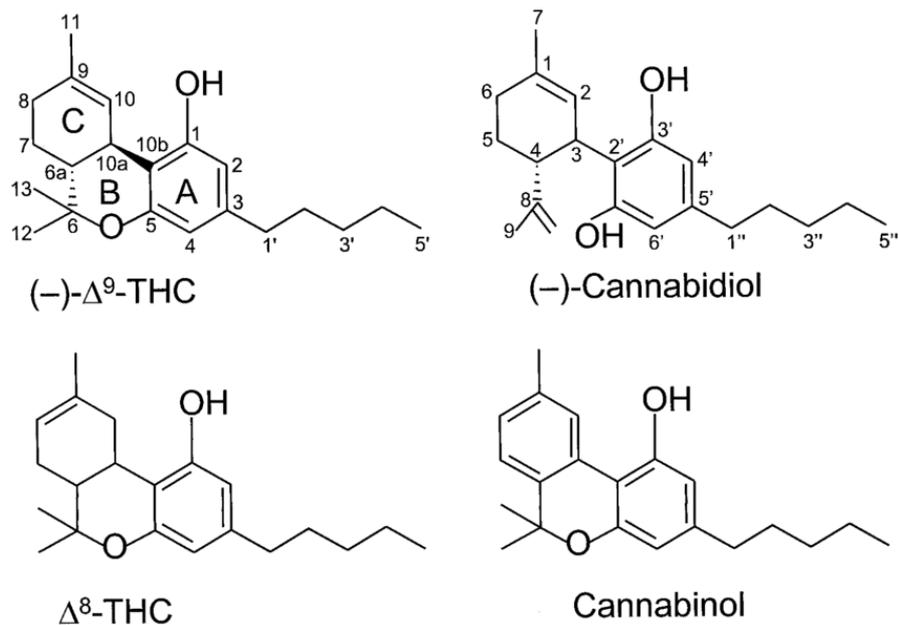


Figure 12 : Structures chimiques du Cannabidiol et du Cannabinol ²³

1-3- Les cannabinoïdes synthétiques ²⁴

Ce sont des molécules de synthèse agissant d'une façon proche à celle des cannabinoïdes végétaux, naturellement présents dans le cannabis, en particulier le THC. Ces composés sont généralement plus hydrophiles et plus puissants que le Δ -9-THC et sont principalement des agonistes des récepteurs cannabinoïdes. Ils se divisent en trois familles chimiques :

- Les dérivés du Δ -9-tétrahydrocannabinol
- Les aminoalkylindol
- Les dérivés pyrazolés

Les agonistes non sélectifs des récepteurs CB₁ et CB₂ sont le **CP 55940**, le **WIN 55212-2** et la nabilone (**LY-109514**). Les agonistes sélectifs sont, pour le récepteur CB₁, le **HU 210**, et pour le récepteur CB₂, les **JWH-015**, le **JWH-051**, ainsi que le **HU 308**.

En 1994, Rinaldi Carmona et ses collègues, ont découvert le premier antagoniste des récepteurs cannabinoïdes, le **SR 141716A**. Il est 1 000 fois plus sélectif pour les récepteurs CB₁ que pour les récepteurs CB₂ avec une affinité pour les récepteurs cannabinoïdes supérieure à celle du **CP 55940**, du **WIN 55212-2**, du Δ -9-THC et de l'**anandamide**. Le **LY 320135** fait également partie des antagonistes préférentiels des récepteurs CB₁ (environ 100 fois plus sélectif). A contrario, a été identifié un antagoniste 700 fois plus sélectif des récepteurs CB₂, le **SR 144528**.

2- Autres constituants du cannabis ¹⁹

Outre les cannabinoïdes, on retrouve de nombreux autres composés dont les huiles essentielles et les flavonoïdes.

2-1- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes, à l'origine des multiples couleurs des fleurs de cannabis, sont des éléments indispensables à la survie de la plante puisqu'ils la protègent notamment des effets néfastes des rayons ultraviolets, des parasites, des animaux herbivores. Malgré la nécessité d'études complémentaires sur ces flavonoïdes et leurs propriétés, certains se sont démarqués par leur concentration : les Cannaflavines, présentes exclusivement dans la plante de cannabis, possèdent des propriétés anti-inflammatoires puissantes démontrées. Ayant une activité anti-inflammatoire similaire, on retrouve également l'Apigénine possédant en plus une action sur les récepteurs GABA lui conférant des propriétés anxiolytiques. Elle est également fortement connue pour son action anti-cancéreuse (*Travaux menés sur les souris, publiés dans la revue Proceedings of the National Academy of Sciences*)²⁵. Le Quercetin, également retrouvé dans le cannabis, est fortement antioxydant, protégeant ainsi les cellules des radicaux libres.

2-2- Les terpènes

Les terpènes donnent aux plants de cannabis leurs saveurs et odeurs uniques. Comme les flavonoïdes, les terpènes sont également un moyen de défense contre les prédateurs grâce à leur odeur pénétrante qui permet de les repousser tout en attirant les insectes nécessaires à leur pollinisation.

Environ 100 terpènes différents ont été identifiés dans le cannabis. On retrouve notamment le Myrcène, le Limonène, le Linalol, le Caryophyllène, le Pinène et bien d'autres qui en plus des effets précédemment énoncés, agiraient en synergie avec les flavonoïdes et les cannabinoïdes, notamment le THC en modulant ses taux.

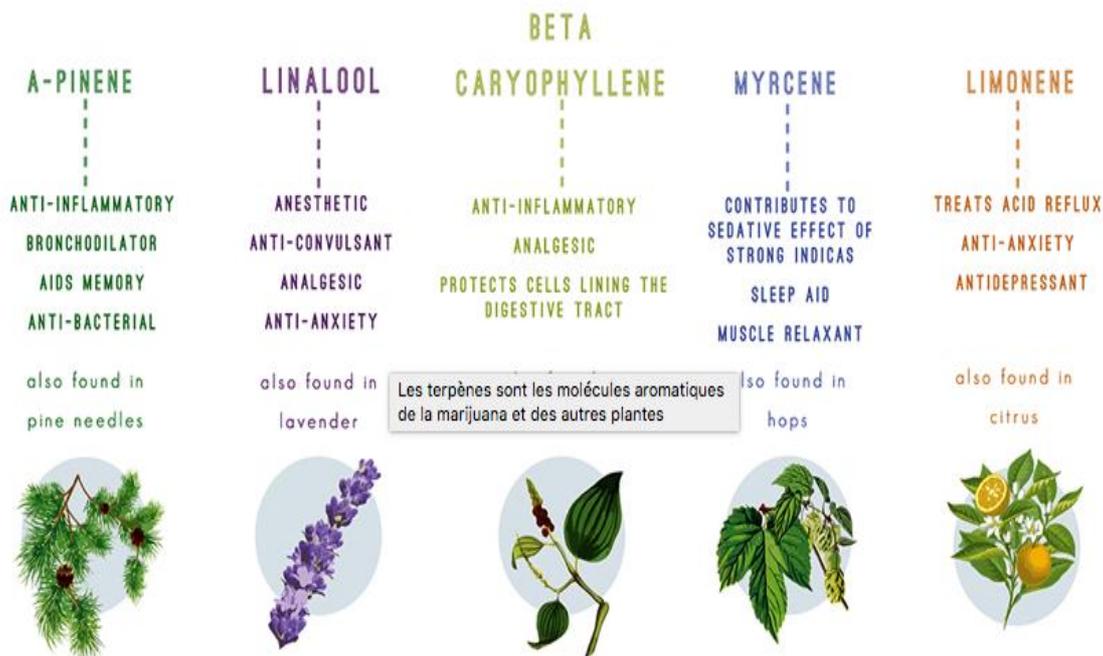


Figure 13 : Terpènes les plus communément retrouvés au sein du cannabis ²⁶

II- Usage récréatif du cannabis

Le cannabis est de loin la drogue illicite la plus consommée et la plus disponible en France. Par qui ? Où ? Pourquoi ? Comment ? Combien ? Des questions essentielles auxquelles nous allons essayer de répondre face à l'émergence accrue de cette drogue souvent perçue comme inoffensive malgré un réel danger.

A- Différentes formes utilisées et modes d'utilisation

On distingue généralement trois formes de cannabis :

- L'herbe de cannabis, plus communément appelée marijuana ou encore *kif* (Maroc), *ganja* (Jamaïque), *beuh* (herbe en verlan), *marie jeanne*, est faite à partir des sommités fleuries (feuilles, tiges, graines) séchées à l'abri de la lumière et de l'humidité et hachées. Généralement mélangée à du tabac pour être fumée, elle est également parfois utilisée en infusion ou incorporée dans des pâtisseries. La marijuana ne contient qu'une faible teneur en THC de l'ordre de 2 à 5%.

On retrouve également la forme *Skunk*, terme utilisé par les anglais pour désigner l'herbe réalisée selon la technique sinsemilia (sans semence) permettant d'avoir une herbe plus concentrée et odorante avec des taux en THC plus élevés, de l'ordre de 15 à 20%.



Figure 14 : Herbe de cannabis ou marijuana ²⁷

- Le haschisch ou encore résine de cannabis est obtenu à partir des plants femelles (les plants mâles ne produisant pas de résine) par tamisage puis compression jusqu'à obtenir des plaques vertes, brunes ou jaunes coupées en morceaux « les barrettes ».

Comme précédemment, elle s'utilise mélangée à du tabac (*joints*) ou dans des pâtisseries d'origine orientales *les Dawamesk* (généralement composées de miel, de farine de pistaches ou d'amandes, de matière grasse et de haschisch). Historiquement, les Dawamesk remontent à la « confiture verte » du « club des haschischins » des artistes parisiens du milieu du XIX^{ème}.

Ce produit est souvent coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques et dangereuses pour la santé. Sa teneur en THC varie de 5 à 40%.



Figure 15 : Résine de cannabis ²⁸

- L'huile de cannabis, dont la teneur en THC est très élevée (de l'ordre de 50%) est obtenue par extraction de l'huile de la plante, par macération de la résine dans des solvants organiques (*comme l'alcool*) qui s'évaporent ensuite par exposition au soleil. Le produit obtenu est ensuite solidifié par chauffage afin de le rendre plus exploitable à la commercialisation. On obtient une huile brunâtre d'odeur très forte fumée avec du tabac à l'aide d'une pipe ou « bang ». Son usage reste assez peu répandu en France.



Figure 16 : Huile de cannabis ²⁹

Après avoir vu les différentes formes de cannabis qui peuvent être utilisées, nous allons maintenant nous intéresser à l'épidémiologie de cette drogue largement répandue au sein de la population.

B- Épidémiologie

Le cannabis a longtemps détenu une place centrale au sein de débats, souvent alimentés d'arguments passionnés et totalement subjectifs sans réels fondements. C'est seulement depuis une quinzaine d'années que la consommation de cannabis en France suscite l'intérêt de nombreux chercheurs et épidémiologistes.

Il est important avant toute chose de rappeler quelques définitions :

- **Expérimentation** : au moins un usage au cours de la vie
- **Usage occasionnel** : au moins un usage dans l'année (entre 1 et 9 usages au cours de l'année pour le cannabis)
- **Usage régulier** : au moins 10 consommations de cannabis dans le mois ou 120 au cours de l'année.

1- Qui consomme ?

À ce stade de la réflexion, il est important de s'interroger sur l'aspect épidémiologique et sociétale (*âge, sexe, formation, milieu de vie*) des consommateurs de cannabis.

1-1- En fonction du sexe et de l'âge

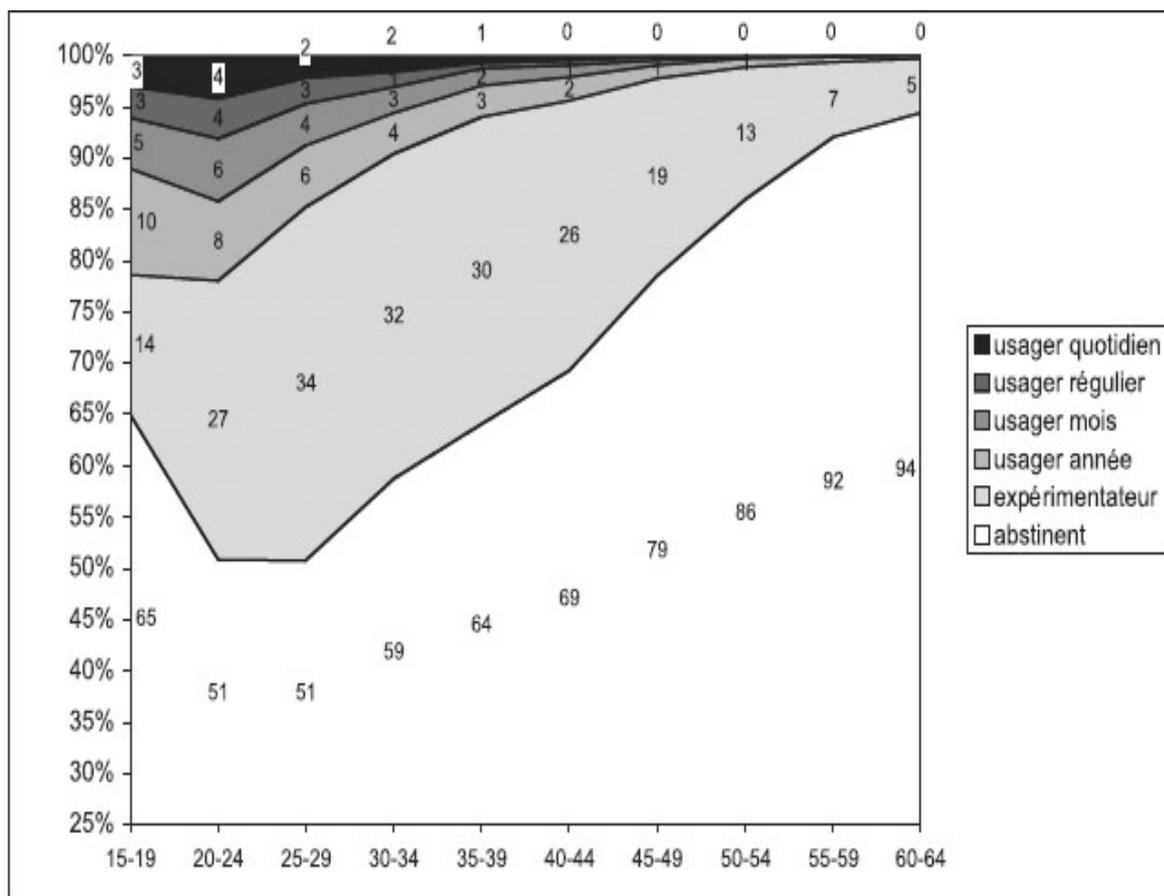


Figure 17 : Usagers de cannabis au cours de la vie en fonction de l'âge, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation Observatoire Français Des Toxicomanies (OFDT) ³⁰

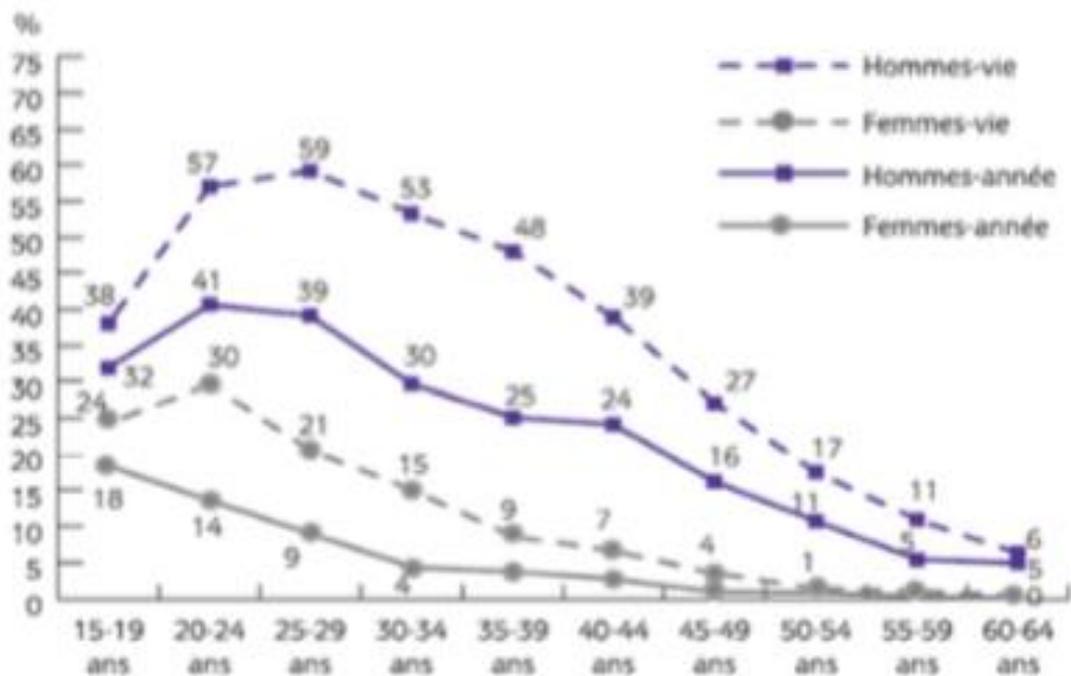


Figure 18 : Consommation de cannabis en fonction du sexe et de l'âge, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰

Les graphiques (**Figures 17 & 18**) nous permettent de mettre en évidence que, quelque soit le mode de consommation (*quotidien, régulier, mois, année, expérimentateur*), l'âge est un facteur clé de la consommation de cannabis. En effet, on remarque qu'elle est la plus élevée chez les 20-24 ans et qu'elle a tendance à diminuer voire à disparaître avec l'âge (2 % de la population au-delà de 55 ans). Le cannabis est donc, conformément aux chiffres, plutôt un produit de « jeunes » car c'est parmi les générations les moins âgées qu'il s'utilise le plus.

En France, en 2014, un collégien sur dix déclarait avoir déjà consommé du cannabis ³¹. Même si elle reste très rare parmi les plus jeunes (11-13 ans), la consommation a néanmoins tendance à augmenter au fil du collège jusqu'à concerner près d'un élève de troisième sur quatre en 2014 ³².

En 2017, près de quatre adolescents de 17 ans sur dix ont déjà fumé du cannabis au cours de leur vie soit 39,1 % ³³.

Selon le Cannabis Abuse Screening (CAST), outil de repérage des consommations problématiques de cannabis développé par l'OFDT, 7% des adolescents de 17 ans et 3% des 18-64 ans présenteraient des signes de consommation problématique en 2017 ³⁴.

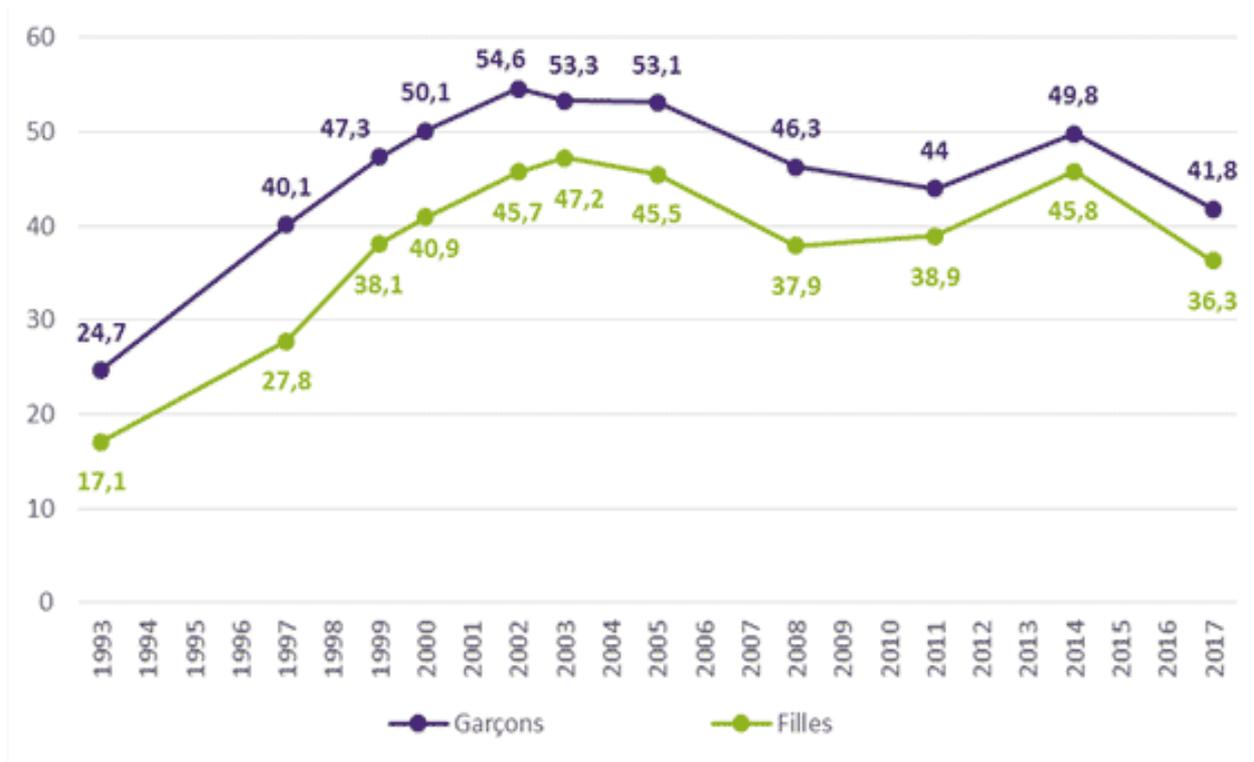


Figure 19 : Évolution de l'expérimentation de cannabis chez les adolescents, 1993-2017, enquête ESCAPAD, OFDT ³³

En 1990, la consommation de cannabis a connu une augmentation significative qui a fini par baisser progressivement dans les années 2000. On peut aisément constater que cette dernière est surtout masculine et ce, quelle que soit la tranche d'âge même si depuis quelques années la proportion de consommation de cannabis chez les filles a tendance à se rapprocher de celle des garçons.

Parmi les plus jeunes, l'expérimentation concerne essentiellement les garçons alors que, par la suite, les écarts de niveaux entre les garçons et les filles s'amenuisent, même s'ils restent néanmoins statistiquement significatifs.

Ce même constat est réalisé à l'adolescence où l'initiation au cannabis reste légèrement plus précoce chez les garçons que chez les filles (15,2 ans vs 15,4 ans) ³⁶.

1-2- En fonction du statut d'activité, du niveau d'études ou du milieu social

Après avoir analysé l'impact de l'âge et du sexe sur la consommation du cannabis en France, nous allons explorer l'impact du milieu économique et social de l'individu.

Parmi les actifs âgés de 15 à 34 ans (tranche d'âge la plus concernée), on remarque que les artisans, les cadres, les professions intermédiaires et les ouvriers possèdent un taux d'expérimentation relativement élevé, comparé aux agriculteurs qui eux possèdent une expérimentation beaucoup plus faible (**Figure 20**).

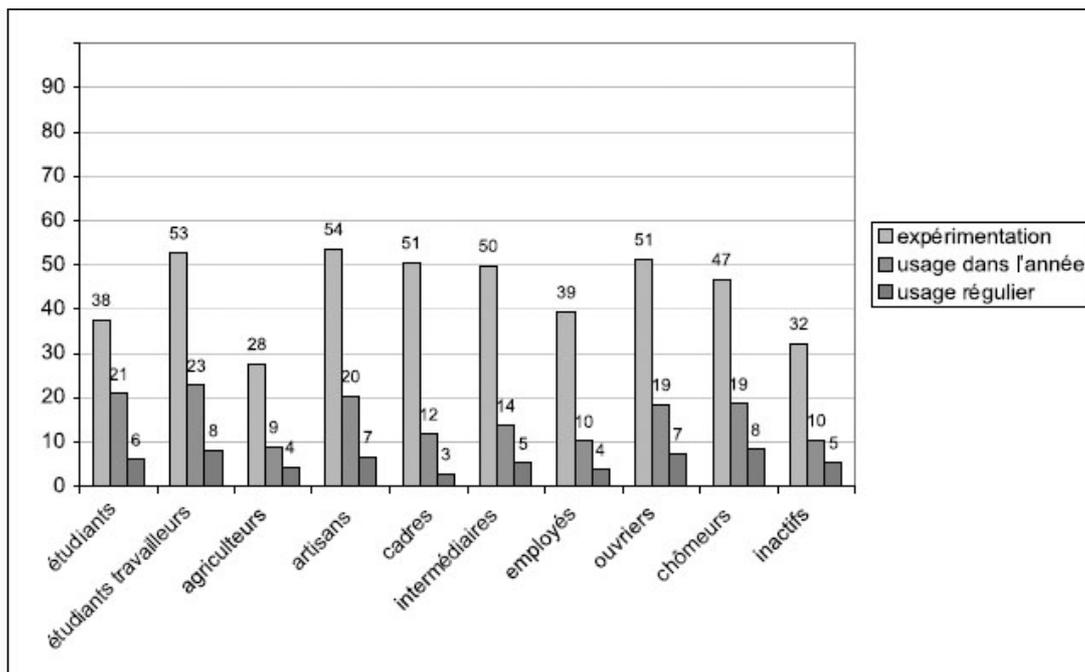


Figure 20 : Usages de cannabis suivant le statut scolaire et professionnel parmi les 15-34 ans (%), baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰

Concernant les usages dans l'année et les usages réguliers, les différences sont moins flagrantes. Les cadres se présentent, cependant moins consommateurs réguliers que les ouvriers ou les artisans. Cela peut éventuellement s'expliquer d'une part, par le niveau d'instruction avec une attention supérieure portée à la santé par une perception accrue des dangers du produit et d'autre part, par l'environnement familial ou social, les contraintes professionnelles plus ou moins importantes.

On remarque également que les chômeurs présentent un taux d'expérimentation relativement élevé (47%) et qu'ils présentent un usage régulier de 8%. Ainsi, si nous résumons la **figure 20** nous constatons qu'il y a globalement une baisse de la consommation de cannabis avec l'entrée dans le monde du travail mais que le chômage peut constituer une circonstance de maintien de cette consommation.

	Expérimentation	Usage au cours du mois	Usage régulier
Élève, étudiant	47,8	26,0	9,0
Apprentissage, formation alternée	57,1	37,2	18,1
Actif (chômeur ou occupé)	60,1***	41,5***	27,0***

Tableau III : Usage de cannabis selon le statut scolaire et professionnel à 17 ans en %.*** : test de chi2 significatif au seuil 0,001, ESCAPAD 2005, OFDT ³⁰

Chez les adolescents, comme précédemment, le parcours social, notamment scolaire, peut jouer un rôle clé sur les comportements de consommation. On remarque en effet que les usages au cours du mois et réguliers sont plus élevés chez les jeunes s'étant tournés vers des études courtes ou professionnelles comparativement aux jeunes faisant des études supérieures tandis que le taux d'expérimentation lui, ne diffère pas grandement (**Tableau III**).

Milieu social*	Expérimentation	Usage au cours du mois	Usage régulier
« défavorisé »	43,1	26,1	10,4
« modeste »	46,3	26,2	10,5
« moyen »	49,5	28,0	11,0
« favorisé »	53,5	29,6	10,5
« très favorisé »	56,2***	31,3***	11,1 NS

Tableau IV : Usage de cannabis selon le milieu social familial déclaré à 17 ans (%), ESCAPAD 2005, OFDT³⁰

Le tableau IV nous permet, de mettre à mal une idée généralement bien répandue selon laquelle l'expérimentation et l'usage de cannabis est plus importante dans les milieux sociaux faibles. En effet, l'expérimentation est plus fréquente avec l'élévation de la catégorie sociale des parents contrairement à ce que l'on pourrait penser, même si les usages plus fréquents, comme l'usage régulier, sont eux, presque similaires. D'autres facteurs peuvent également être pris en compte comme le fait de vivre au sein du foyer parental mais aussi l'union ou non des parents permettant une surveillance de l'adolescent. *Par exemple, dans l'analyse modélisant l'usage régulier, la séparation des parents est associée à un OR de 1,7 autrement dit à un usage nettement plus répandu comparativement aux jeunes dont les deux parents sont unis.*

Pour résumer, le Cannabis est une drogue répandue parmi tous les segments de la société mais sa consommation reste, tout de même, très influencée par l'âge et le genre. Les usages sont plus fréquents parmi les hommes et les jeunes générations. Même s'ils demeurent moindres comparé aux deux facteurs précédents, le niveau d'instruction, l'activité professionnelle, le type d'emploi ou encore le milieu familial et social ont également une influence importante. La consommation de cannabis est répandue dans tous les milieux, mais à parcours scolaires et situations familiales comparables, elle apparaît plus fréquente au sein des milieux économiquement favorisés. De même, l'expérimentation et les usages occasionnels se révèlent plus répandus parmi les personnes diplômées du supérieur, au contraire des usages plus réguliers.

2- Quoi ? ^{36,37}

Depuis les années 2000, le marché des drogues s'est complexifié avec l'apparition des « Nouveaux Produits de Synthèse » (NPS). Ce sont des substances psychoactives, chimiques ou naturelles peu ou pas réglementées par le droit international. Leurs structures chimiques sont très similaires à celles des drogues classiques en ayant, cependant, des différences leur permettant d'échapper à la législation internationale des stupéfiants. Cet avantage est responsable, aujourd'hui, de plus en plus d'abandons des formes traditionnelles de cannabis (vues précédemment) au profit des cannabinoïdes de synthèse, obtenus chimiquement (famille de NPS possédant le plus grand nombre de composés de synthèse avec plus de 170 différents dès 2017) : « *Spice* », « *K2* », « *Mr Nice Guy* », « *Black Mama* », « *Green Buddha* », « *Blonde Summit* », « *Fake Weed* », sont les noms par lesquels ils peuvent être désignés.

Faciles à trouver sur internet, ils sont vendus dans des petites pochettes très colorées contenant quelques grammes d'herbes hachées ressemblant au cannabis traditionnel. Il s'agit en fait d'un support végétal imprégné de cannabinoïdes de synthèse destiné à être consommé dans des « pétards ». On les retrouve également sous forme de liquides pour cigarettes électroniques ou encore pour être brûlés dans l'air confiné d'une pièce. Selon l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), ces NPS sont réputés pour avoir des effets THC like extrêmement puissants avec des effets plus intenses (*parfois 85 à 100 fois plus puissant : HU-210*) dus à une affinité plus élevée pour les récepteurs CB1 et CB2 et plus longs que le THC traditionnel. Les prix moins élevés, leur statut « légal » dans le sens de non illégal pour l'instant, ainsi que leur non détectabilité aux tests de dépistage du cannabis, car exempt de THC, en font un critère de choix supplémentaire. Il est important de noter qu'ils sont très souvent consommés en association avec du cannabis traditionnel ou de l'huile de cannabis.

De par leur dangerosité croissante, par un arrêté du 31 mars 2017, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a décidé de classer 12 familles et 10 substances de cannabinoïdes de synthèse parmi la liste des stupéfiants. Il reste cependant très difficile de légiférer sur une substance pouvant être modifiée quasiment à l'infini en terme de composition, de dosage et d'appellation.



Figure 21 : Différentes présentations et appellations des cannabinoïdes de synthèse ³⁸

3- La consommation de cannabis : Où et Combien ?

Qu'en est t-il de la consommation en France, en Europe et dans le monde ?

3-1- En France

Malgré l'apparition de nouvelles drogues de synthèse (ou NPS) et une légère baisse de la consommation depuis 15 ans, le cannabis reste de loin la drogue illicite la plus consommée et la plus répandue en France d'après le rapport « drogues et addictions, données essentielles » publié le 18 avril 2019 par l'OFDT ³⁰. Elle représente 80 % de la consommation de l'ensemble des drogues avec 3,9 millions de consommateurs dont 1,2 million de réguliers, des chiffres se rapprochant dangereusement de ceux des pays les plus consommateurs de Cannabis au monde (par habitant), le Canada et les États-Unis.

Dans le classement des consommations, environ 31 % des 15 à 64 ans prétendent l'avoir déjà expérimenté. Viennent ensuite, dans des proportions nettement moindres, les Poppers (3,9 %), les champignons hallucinogènes (2,7 %), la cocaïne (2,6 %) et l'ecstasy (2,0 %). Moins de 2 % pour les produits à inhaler, le LSD, les amphétamines, et moins de 1 % pour l'héroïne ou le crack (**Tableau V**). Dans la population, 9 % déclarent avoir consommé du cannabis au cours des douze derniers mois, tandis que l'usage actuel des autres drogues illicites concerne moins de 1 % des individus.

D'après les mêmes sources (OFDT), un chiffre particulièrement inquiétant peut être mis en avant : on note que près de 7 % des adolescents (soit environ 60 000) présentent un usage problématique de cannabis soit « un usage susceptible d'induire des dommages sanitaires et sociaux importants pour soi ou pour autrui ».

	Expérimentation	Usage actuel	Proposition reçue
Cannabis	30,6 %	8,6 %	43,1 %
Poppers	3,9 %	0,6 %	8,2 %
Champignons hallucinogènes	2,7 %	0,3 %	7,0 %
Cocaïne	2,6 %	0,6 %	8,0 %
Ecstasy	2,0 %	0,5 %	8,9 %
Produits à inhaler	1,7 %	0,2 %	4,8 %
LSD	1,5 %	0,1 %	4,6 %
Amphétamines	1,4 %	0,2 %	5,2 %
Héroïne	0,8 %	0,1 %	4,6 %
Crack	0,3 %	0,1 %	2,9 %

Tableau V : Niveaux d'usage et de proposition par produits parmi les 15-64 ans, baromètre santé 2005, Inpes, exploitation OFDT ³⁰

Au niveau géographique, on observe un gradient nord sud relativement marqué concernant les niveaux d'expérimentation (**Figure 22**). En effet les régions du Sud comme l'Occitanie, présentent des niveaux d'expérimentation élevés face aux régions du Nord où les taux sont moins élevés avec notamment, l'Île de France ou les Hauts-de-France.

La Bretagne, l'Aquitaine, le Limousin et le Poitou-Charentes sont les régions où les adolescents ont été les plus nombreux à avoir déclaré une expérimentation du cannabis. Au contraire, dans le Nord-Pas-de-Calais/Picardie (*Haut de France*), ils ont été les moins nombreux à expérimenter le cannabis.

La cartographie des usages réguliers présente une différence significative entre quatre régions, deux au Nord (*Hauts-de-France, Île de France*) où les niveaux d'usages réguliers sont les plus faibles et deux au Sud (*Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie*) où les niveaux sont les plus élevés ³⁹.

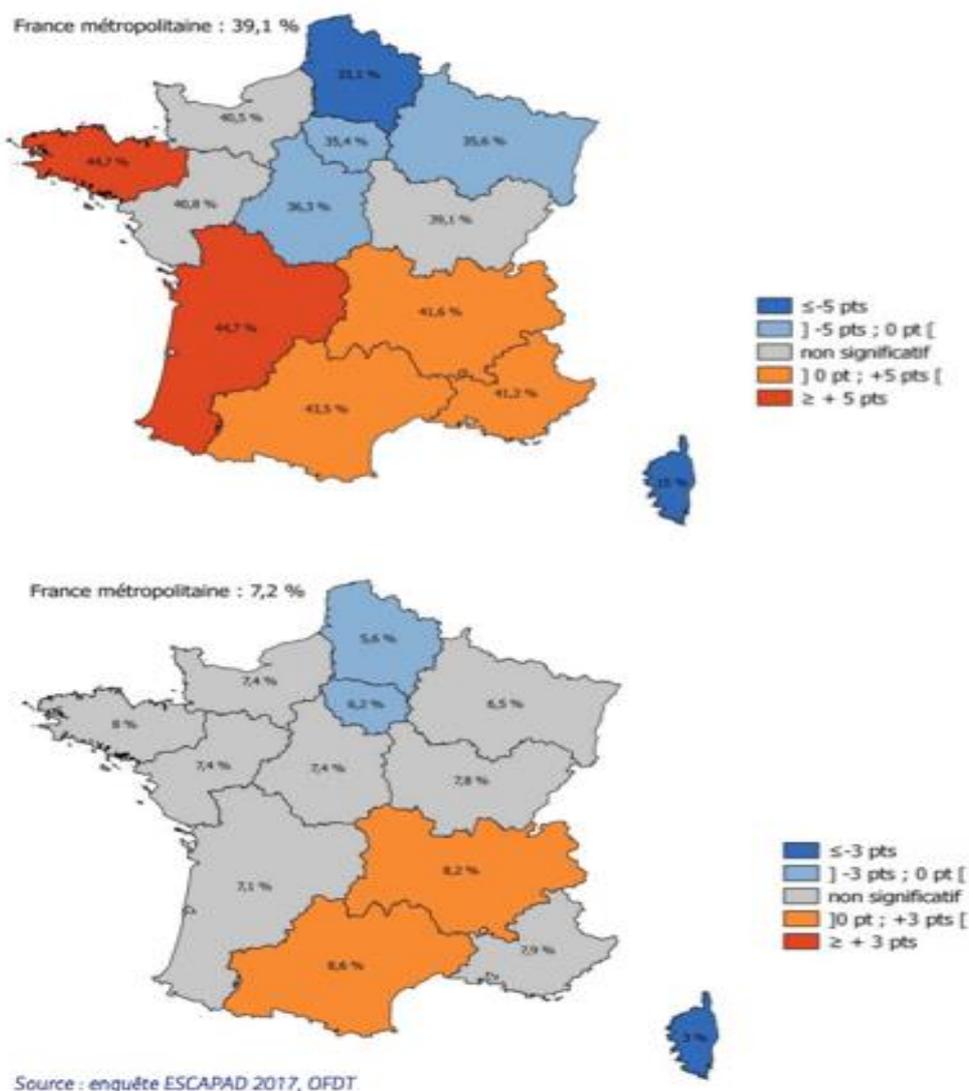


Figure 22 : Le cannabis à 17 ans en 2017, en haut-niveau d'expérimentation, en bas-niveau d'usage régulier (au moins 10 usages dans le mois), enquête ESCAPAD, OFDT ³⁹

3-2- En Europe

Selon l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), 75 millions d'europeens ont consommé au moins une fois du cannabis, 23 millions au cours de l'année 2010 et 12,5 millions au cours du dernier mois.

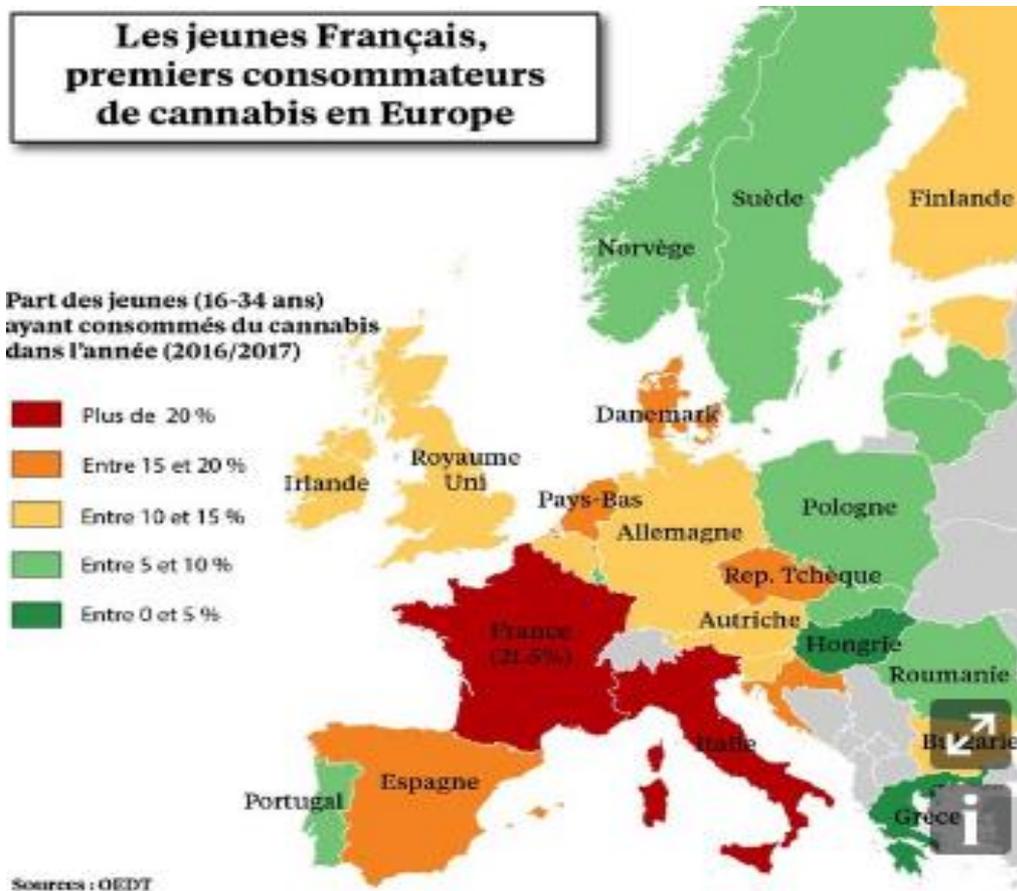


Figure 23 : Cartographie de la consommation de cannabis en Europe, OEDT ⁴⁰

En Europe, les français restent les plus gros consommateurs de cannabis, suivis de l'Italie et de l'Espagne. Parmi les pays les moins consommateurs on retrouve la Grèce, la Hongrie, la Norvège, la Pologne, le Portugal ou encore la Suède. À titre de grandeur, la consommation de cannabis est quatre fois moins importante en Grèce qu'en France.

3-3- Dans le monde

Le Cannabis reste de loin la substance illicite la plus largement produite (66 000 tonnes/an soit 180 tonnes par jour) et la plus fréquemment consommée. En 2009, entre 125 et 203 millions des 15 à 64 ans ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois au cours des 12 derniers mois soit 2,8 à 4,5% de la population mondiale (chiffre sous estimant probablement le pourcentage des pays consommateurs et des consommations non déclarées).

En 2014, 183 millions de personnes ont consommé du cannabis dans le monde.

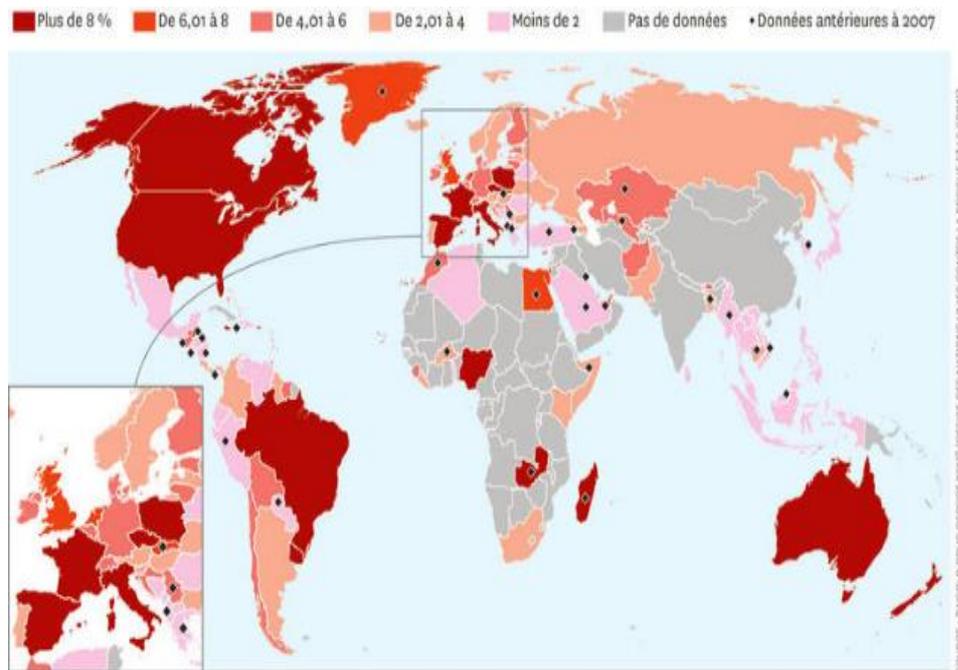


Figure 24 : Répartition de la consommation de cannabis dans le monde chez les 15-64 ans ⁴¹

L'analyse de la carte du monde (**Figure 24**) montre que c'est en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, plus précisément au Brésil et en Océanie que la consommation de cannabis est la plus élevée dans le monde (sans compter les pays d'Europe). Suivent de près certains pays africains dont Madagascar.

4- Pourquoi consommer ?

Après l'exploration sociale et l'analyse géographique, il est important de s'interroger sur la motivation des consommateurs.

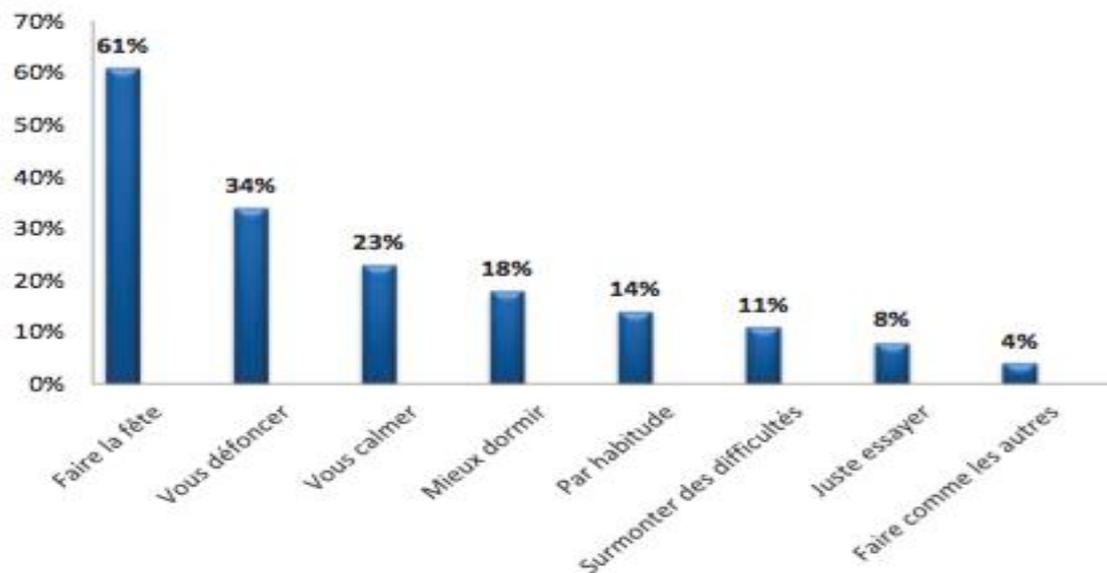


Figure 25 : Motifs de consommation du cannabis chez les usagers au cours du mois, enquête ESCAPAD 2008 ⁴²

Présentée de manière dédramatisée comme une drogue inoffensive, naturelle voire sympathique par le cinéma, la télévision, les réseaux sociaux, le cannabis est aujourd'hui particulièrement répandu au sein de la population. Ainsi, plusieurs raisons peuvent amener une personne à consommer cette drogue.

Cette substance peut tout d'abord être consommée pour s'amuser ou se détendre, ressentir des sensations plaisantes particulièrement dans des contextes festifs et ponctuels. La consommation peut également être motivée par la curiosité, l'envie de goûter ou encore par conformisme pour « faire comme tout le monde » et être dans une ambiance de convivialité et d'appartenance à un groupe. Ce type de consommation n'est pour la plupart, pas sujet à l'installation d'une dépendance au vu de leur ponctualité.

Se « défoncer » et/ou décompresser sont aussi des raisons énoncées par la population pour justifier sa consommation de cannabis.

Bien que le cannabis soit souvent utilisé en groupe, il peut parfois être utilisé seul pour d'autres raisons : stress, troubles du sommeil, anxiété ou encore pour faire face à des problèmes en s'échappant de la réalité par l'anesthésie des pensées, des sentiments ou encore des émotions. Le cannabis peut alors se substituer au dialogue et à la communication avec l'extérieur, s'accompagnant par conséquent du risque de restreindre ses relations, de s'enfermer dans sa « bulle ». Ce type de consommation, avec pour objectif d'oublier une dure réalité, peut conduire à l'installation d'une dépendance.

Les effets les plus délétères étant sur le long terme, les dangers du cannabis sont nettement sous estimés.

C- Les effets du cannabis

Outre les effets néfastes de la substance en elle-même, les produits vendus sur le marché sont très souvent loin d'être purs et présentent par conséquent des risques pour la santé. *Notons l'exemple de la résine de cannabis, pour en améliorer son aspect, des gommes végétales, du henné, de l'huile de vidange ou de la paraffine peuvent être ajoutés, pour en augmenter son poids. Des métaux, du sable, de la laine de verre sont souvent utilisés.* Sans compter que la résine peut souvent être contaminée par des résidus de pesticides.

1- Les effets à court terme

Les effets varient d'une personne à l'autre, en fonction du produit, de la quantité consommée mais aussi du contexte de consommation (usage solitaire ou présence d'un entourage).

1-1- Ivresse cannabique

L'un des premiers effets après la consommation du cannabis est « **l'ivresse cannabique** » qui se caractérise par un état d'euphorie, d'exaltation, accompagné de certaines modifications de la perception notamment de la vision, de l'audition, de l'odorat.

A l'opposé, cela peut aussi générer de la tristesse, de l'anxiété, un tableau délirant avec une dépersonnalisation, une irritabilité, pouvant aller dans de très rares cas jusqu'à des hallucinations autrement dit un « bad trip » aussi caractérisé par une sensation de malaise général, des migraines et des vomissements.

Ces perturbations psychiques sont généralement réversibles mais elles restent cependant relativement dangereuses car responsables de troubles de la coordination avec un temps de réaction plus long, une diminution des reflexes et de la vigilance, une sédation. Plusieurs facteurs qui peuvent être responsables d'une conduite dangereuse, que ce soit au volant ou au travail (*utilisations d'outils ou de machines dangereuses par exemple*). Ces effets étant particulièrement augmentés lors d'une consommation conjointe de boissons alcoolisées.

Il est important de noter que la concentration en THC du produit va énormément influencer sur l'état de la personne. Un produit riche en THC fera plus « planer » à contrario d'un produit plus riche en CBD qui aura un effet plus calmant. Le THC va directement agir sur le fonctionnement cérébral en brouillant les connecteurs entre les neurones et en stimulant les cellules du cerveau pour relâcher de la dopamine, créant cet effet d'euphorie. Ses effets perdurent jusqu'à plusieurs heures après la consommation.

1-2- Effets cardiovasculaires

Plusieurs études ont montré que le cannabis avait tendance à avoir des répercussions cardiovasculaires bien que le lien ne soit pas démontré de manière irréfutable et nécessite la mise en place d'études supplémentaires.

Les études menées actuellement ont montré une augmentation de la charge de travail cardiaque suite à la consommation de cannabis soit un rythme cardiaque passant de 66 à 89 battements par minute quelques minutes après inhalation, accompagnée d'une légère hausse de la pression systolique (de 5 à 10 mm Hg). Ce qui est relativement logique puisque lorsque l'on fume, et cela est valable pour tout ce qui se fume, le sang assure de manière moins efficace la distribution de l'oxygène dans le corps. Cet effet résulte de la formation de produits de combustion notamment le monoxyde de carbone (CO).

Ces effets directs (dans l'heure qui suit l'inhalation) sont moins caractéristiques chez les fumeurs réguliers dû au phénomène de tolérance.

Cette consommation serait également associée à des risques d'infarctus du myocarde (IDM) (risque x 5) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) augmentés en particulier lors d'utilisations ponctuelles de cannabis. En effet, la consommation de cannabis génère une inflammation au niveau des vaisseaux mais également la libération de catécholamines, hormones médiatrices du système sympathique qui accélèrent le cœur, favorisant les troubles du rythme et la souffrance ischémique du muscle cardiaque. Ces risques sont significativement augmentés sur un terrain de pathologie cardiaque déjà présent.



Figure 26 : Les effets à court terme du cannabis ⁴³

2- Les effets à long terme

Comme vu précédemment, le cannabis est la plupart du temps utilisé ponctuellement lors de soirées en groupe. Sa consommation peut cependant, pour certains, très vite devenir une nécessité de par ses propriétés relaxantes et sédatives permettant d'oublier certains problèmes de la vie quotidienne. Or, une consommation chronique expose à de nombreux risques pour la santé : *dépendance/tolérance, pathologies cardiovasculaires (en particulier des AVC) et respiratoires, troubles psychiques, cancers etc.* Loin de l'idée que l'on peut se faire, d'une drogue conviviale et sans risques, cet usage est loin d'être anodin.

2-1- Dépendance et tolérance

En dépit de la conception populaire selon laquelle le cannabis n'est pas une drogue addictive (Lallemand, 1999), il en présente manifestement, toutes les caractéristiques et propriétés. L'addiction correspond à l'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives. Jean Costentin a d'ailleurs affirmé que « *le THC est une drogue, un agent toxicomanogène, une substance génératrice d'une pharmacodépendance, d'une addiction. Le consommateur devient l'esclave de cette drogue* » ⁴⁴.

La tolérance est un phénomène marquant une accoutumance de l'organisme au produit, c'est à dire la nécessité d'augmenter la dose pour maintenir un effet recherché. Autrement dit, le

sujet va augmenter de plus en plus les doses pour maintenir un effet qu'il avait initialement avec une dose plus faible.

La tolérance au cannabis est avérée. Un sujet peut devenir tolérant dès les premières doses mais cette tolérance peut être diminuée voire totalement inversée en réalisant une « pause » dans la consommation, généralement de quelques semaines (2 à 3 semaines). Après cette coupure, il est important de préciser que le sujet doit reprendre sa consommation progressivement car les effets seront plus forts que lors de la première prise.

Cette tolérance peut dans certains cas conduire à une dépendance. La dépendance correspond à l'état dont est victime celui qui ne peut se passer de la drogue qu'il consomme régulièrement, faute de quoi la privation entraîne des troubles ⁴⁵.

Il existe deux types de dépendances, la dépendance physique qui signifie que le corps s'est habitué à la substance, il ne peut plus s'en passer conduisant à un syndrome de manque en cas de non consommation (*tremblements, sueurs, crampes*) et la dépendance psychologique qui se traduit par un besoin irrésistible que l'on ressent lorsque l'on ne consomme pas la substance en question entraînant un état de mal-être, d'adynamie et de tension physique et psychique (*nervosité, irritabilité, difficulté à trouver le sommeil*). Les effets, en lien avec la dépendance psychique, surviennent 2 à 3 jours après cessation de consommation, ce délai s'explique par la longue persistance du THC dans le SNC. Cette dépendance est en lien direct avec la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens.

Même si, à titre de comparaison, le niveau de dépendance à l'héroïne, à l'alcool ou au tabac est plus élevé, devenir dépendant au cannabis est, tout à fait, possible. En effet, selon le rapport de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (2001), 5 à 10 % des consommateurs réguliers sont dépendants. Mais il est tout de même important de noter que chaque individu est différent face à ce risque et que selon leurs usages, leurs habitudes de consommation, leurs vécus ou leurs environnements ils ne répondront pas de la même manière à cette substance.

2-2- Conséquences sur le cerveau

2-2-a- Sur la mémoire

Plus la consommation de cannabis est précoce et régulière, plus les dommages cérébraux vont être marqués. En effet, c'est durant l'adolescence que le cerveau connaît son développement : affinement de la matière grise du cortex avec sélection des synapses les plus utilisées. Les fibres conductrices des neurones (matière blanche), quant à elles, se myélinisent afin d'accélérer la conduction électrique. Le ratio matière grise / matière blanche diminue, signe que le cerveau se spécialise et devient plus performant.

Plusieurs études ont été menées pour essayer de mettre en évidence quels effets néfastes peut avoir la consommation régulière de cannabis sur le cerveau. C'est à Dallas, dans une revue publiée dans *le developmental cognitive neuroscience*, que le Center for Brainhealth a publié

les résultats de leur étude : des fumeurs adultes réguliers âgés de 21 à 50 ans ont répondu à un questionnaire et accepté de passer une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le but de comparer les anatomies cérébrales de deux catégories de fumeurs : ceux ayant commencé avant l'âge de 16 ans et ceux ayant débuté après ⁴⁶.

Il a été constaté que ceux ayant commencé à consommer plus tôt présentent un développement cérébral différent, en particulier avec une épaisseur importante du cortex (au lieu de s'affiner) et un ratio matière grise/matière blanche qui ne diminue pas. Le cerveau est donc moins performant.

Une autre étude, *publiée dans la revue scientifique Hippocampus* par des chercheurs de l'université de Northwestern à Chicago ⁴⁷, a mis en évidence, par la réalisation d'une cartographie cérébrale, des anomalies au niveau de l'hippocampe chez les anciens gros fumeurs. Cette zone étant impliquée dans la mémoire et l'apprentissage.

Les conséquences sur la mémoire d'une consommation problématique peuvent être, entre autres, responsables d'échecs scolaires notamment par diminution des aptitudes cognitives, en particulier l'apprentissage par essais et erreurs. S'observent également une diminution de la capacité à résoudre des problèmes de la vie quotidienne et donc possiblement un repli social ou encore le « **syndrome amotivationnel** ».

Ce syndrome se caractérise par un désinvestissement social avec diminution globale des activités, une asthénie physique et psychique, une indifférence totale pour les activités professionnelles ou scolaires avec possiblement une déscolarisation voire une marginalisation.

2-2-b- Cannabis et schizophrénie ^{48,49}

Le lien entre cannabis et schizophrénie est assez controversé et n'est pas formellement démontré. La plupart des usagers de cannabis ne développeront très certainement pas de schizophrénie. Cependant, un lien est parfois mis en avant entre cette pathologie et les personnes ayant un terrain psychique fragile et souffrant notamment d'anxiété, de dépression, ou encore de troubles bipolaires. Il y a néanmoins très peu d'études sur le sujet.

Comme vu précédemment, le risque augmente avec les quantités consommées et la durée d'exposition (***l'usage avant l'âge de 15 ans, alors que le cerveau est encore en cours de développement augmente considérablement les risques ++***). C'est ce qui ressort des travaux de M-L Arsenault, en Nouvelle Zélande, sur un effectif important de plus de 1 000 collégiens (le risque de schizophrénie est de 1 % chez un non fumeur, de 3 % chez ceux qui ont commencé leur consommation entre 15 et 18 ans et de 10 % chez ceux ayant commencé entre 12 et 15 ans). Certaines études révèlent également que le risque n'est pas le même pour tous et serait influencé par le patrimoine génétique de chacun.

Un autre cas souvent observé est la consommation de cannabis chez les personnes souffrant déjà de troubles psychiatriques dans le but de calmer leurs angoisses. Ceci entraîne très souvent une évolution négative de la pathologie avec une aggravation des symptômes, une

augmentation des rechutes et des crises. Une consommation de cannabis est retrouvée chez près de 60 % des patients schizophrènes.

Il est important de noter que la schizophrénie est une maladie multifactorielle et que, par conséquent, on ne peut incriminer le cannabis comme seul responsable. Il peut être considéré comme un facteur de risque mais pas comme une cause directe.

2-3- Autres complications décrites

Les récepteurs aux cannabinoïdes étant présents un peu partout dans l'organisme humain, les effets du cannabis, en particulier du THC, ne se limitent pas qu'au cerveau. Nous allons en décrire quelques uns.

2-3-a- Conséquences sur l'appareil respiratoire ^{50,51}

La fréquence d'apparition de certaines pathologies respiratoires telles que les bronchites chroniques, les infections pulmonaires ou encore les cancers du poumon, laisse sous entendre une relation causale entre la fumée de cannabis et ces dernières.

Il a été montré que les fumeurs réguliers de cannabis présentent une inflammation des bronches responsable d'une bronchite chronique caractérisée par une toux persistante, une respiration difficile, des expectorations matinales, des sibilances (*sifflements*), une dyspnée d'effort, une sensation d'oppression thoracique. C'est d'ailleurs ce que certaines études ont mis en avant, à travers des prélèvements chirurgicaux des tissus bronchiques de fumeurs réguliers, par la présence d'une altération structurale avec des dégâts importants au niveau bronchique accompagnés de signes histologiques d'inflammation.

Les défenses immunitaires du système respiratoire ne seraient pas non plus épargnées, avec une augmentation du risque d'infections fongiques, bactériennes et virales.

D'autre part, certaines méthodes de consommation comme la technique de Valsalva (*fermer la bouche, pincer les narines et souffler fort*) utilisées par les jeunes pour augmenter l'absorption du THC en fin d'inhalation, sont responsables dans certains cas de barotraumatismes responsables de pneumothorax et de pneumomédiastin.

Tous ces effets dépendent, bien sûr, de la façon dont est utilisée le joint. Les deux méthodes les plus incriminées sont, d'une part, l'utilisation du joint de marijuana (fait avec uniquement de l'herbe, sans tabac) qui expose à la fumée du cannabis brûlé et, d'autre part, l'utilisation de joints de résine de cannabis mélangée à du tabac (très majoritaire en France) ajoutant un risque supplémentaire de dépendance à la nicotine mais surtout un risque cancérigène. Il est essentiel de rappeler que le cannabis est le plus souvent fumé sans filtre, entraînant l'absorption de 50 % de substances carcinogènes (*50 mg de goudrons dans la fumée de cannabis contre 12 mg dans une cigarette de tabac. De plus la concentration en benzantracène, benzopyrène, nitrosamine ou encore aldéhydes substances cancérigènes est également plus élevée*).

2-3-b- Conséquences sur la fertilité et sur la reprotoxicité

Plusieurs études, dont celle publiée dans la revue médicale *Human Reproduction* menée par des chercheurs des universités de Sheffield et de Manchester⁵², montrent l'effet négatif du cannabis sur la qualité du sperme. Le THC aurait un effet inhibiteur du système gonadique avec altération des fonctions testiculaires s'accompagnant automatiquement d'une anomalie de production des spermatozoïdes. Ces derniers voient leur morphologie significativement modifiée répercutant directement sur leur faculté à se déplacer correctement et par conséquent, responsable d'une pénétration difficile de l'ovule. À cela s'ajoute une diminution de leur volume et de leur nombre.

Les consommateurs réguliers de cannabis verraient également une diminution de la quantité de sperme viable mais qui ne serait toutefois pas irréversible, puisque le sperme redeviendrait normal quelques mois après l'arrêt du cannabis⁵³.

Très peu de données existent quant à l'effet du cannabis sur la fertilité féminine. Certaines expérimentations sur la souris ont cependant révélé une altération de la sécrétion des hormones impliquées dans l'ovulation comme l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Il y aurait également une augmentation du risque de kystes ovariens, ceux-ci entraînant des problèmes de fertilité.

Au moment de la conception, le risque de fausses couches et de grossesses extra-utérines serait également augmenté avec la consommation de cannabis.

En ce qui concerne la lactation, le THC passe facilement dans le lait maternel avec une concentration d'environ 8 fois celle du sang de la mère. Chez le nourrisson, le THC ingurgité entraîne une diminution du réflexe de succion, une abréviation du temps de la tétée associée à un ralentissement de la croissance de la courbe de poids.

Chez la femelle gravide, des études menées sur la souris mettent en évidence un effet embryotoxique et foetotoxique dû au passage du THC à travers la barrière placentaire. La consommation de cannabis serait directement associée à un retard de croissance fœtale, un faible poids de naissance et à des risques de naissances prématurées. Une exposition récurrente pendant la grossesse présenterait également un impact sur le développement neurologique de l'enfant avec des conséquences directes sur le long terme comme notamment des troubles de l'apprentissage identifiés quelques années après la naissance. Par exemple vers l'âge de 9-12 ans ou 13-16 ans des déficits de l'attention, une hyperactivité et une perturbation de certaines fonctions d'exécution ont été observés. Ces effets étant constatés lors d'une consommation régulière et importante (de l'ordre de 6 fois par semaine ou plus)⁵⁴.

2-3-c- Complications oro-digestives

Des complications oro-digestives sont également à mettre en avant avec une augmentation des gingivites (*inflammation des gencives*), des parodontites (*inflammation des tissus autour des dents*), des stomatites (*inflammation de la muqueuse buccale*). Des vomissements, nausées et douleurs abdominales peuvent également se manifester lors d'une consommation régulière.



Figure 27 : Les effets à long terme du cannabis ⁴³

3- Les effets collatéraux

Outre les effets touchant directement le consommateur, la consommation de cannabis se révèle également responsable de nombreux effets collatéraux.

3-1- Accidents de la route

C'est en décembre 2005 que l'OFDT a publié son enquête « Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière »⁵⁵ dans laquelle elle démontre le risque mortel que présente la conduite après consommation de cannabis. En effet, elle rapporte que près de 230 personnes, dont la moitié ayant moins de 25 ans, meurent chaque année sur les routes suite à la consommation de cannabis avec 40 % des jeunes tués sur la route positifs au cannabis entre 2003 et 2004. Conduire sous son emprise double également le risque d'être responsable d'un accident mortel. Le risque est multiplié par 15 s'il y a consommation d'alcool concomitante.

Elle révèle également que 4,3% des jeunes de 17-18 ans déclarent avoir déjà conduit un véhicule (essentiellement des deux roues) après avoir fumé du cannabis, 5,8 % d'entre eux avaient en plus consommé de l'alcool et que 71 % des usagers réguliers de cannabis ont au moins une fois conduit un véhicule après avoir consommé du cannabis. Parmi eux, 35 % déclarent le faire régulièrement.



Figure 28 : Campagne de prévention contre l'usage de cannabis au volant ⁵⁶

Lors d'un documentaire « Dossier tabou » portant sur la légalisation du cannabis en France, un journaliste, en année, s'est prêté au jeu. Deux expériences ont été menées : une conduite avant et après avoir fumé du cannabis. Après consommation du cannabis, le journaliste affirme s'être posé « un million de questions » et de s'être inquiété de petits détails qu'il ignorait auparavant. Au lieu d'être concentré sur sa conduite, il se laisse distraire et présente des problèmes de trajectoire. L'agent de sécurité routière l'accompagnant dans l'exercice, a été obligé, à plusieurs reprises de reprendre le contrôle du volant afin d'éviter des mannequins placés sur la route pour l'exercice. Son temps de réaction visuelle a été allongé de 30 % après consommation de cannabis, sa distance de freinage a, elle, augmenté de trois mètres. Sans l'intervention de son binôme il aurait assurément eu un accident. L'effet du cannabis a significativement faussé ses reflexes et son jugement. Ces mêmes résultats ont d'ailleurs été obtenus dans une étude sur des volontaires sains lors de simulateur de conduite automobile ⁵⁷.

Pour résumer, le cannabis entraîne une baisse de la vigilance, une mauvaise coordination, un allongement du temps de réaction, une mauvaise évaluation des distances et de la trajectoire, une réponse en situation d'urgence détériorée et une diminution des facultés visuelles et

auditives mettant par conséquent en danger aussi bien le conducteur sous son emprise que les autres automobilistes. Ces effets perdurent jusqu'à plusieurs heures voire plusieurs jours après la consommation.

A ce sujet, la loi du 3 février 2003 prévoit deux ans d'emprisonnement et 4 500 euros d'amende en cas de conduite sous l'emprise de stupéfiants. L'association avec de l'alcool peut entraîner jusqu'à trois ans d'emprisonnement et 9 000 euros d'amende (**Figure 29**).

Conduite sous l'emprise de stupéfiants.	2 ans d'emprisonnement	Loi du 03.02.2003
	4 500 € d'amende	Code de la route
	Retrait de 6 points	L.235-1
	Peines complémentaires	
	Peines aggravées si + alcool	

Figure 29: Législation française-conduite automobile et cannabis

Des tests de dépistage de cannabis sont systématiquement réalisés en cas d'accident mortel. Dans un premier temps les tests sont salivaires ou urinaires (les tests urinaires permettent de détecter les traces de cannabis jusqu'à 5 jours après consommation chez le fumeur occasionnel et jusqu'à 70 jours chez un consommateur régulier), puis si le résultat urinaire est positif, ou si le contrevenant effectue la demande après un test salivaire, une confirmation se fera par une prise de sang (jusqu'à 24h après la consommation).

3-2- Accidents au travail

Les effets décrits précédemment sont également responsables de nombreux accidents du travail, d'absentéisme ou d'incidents : *agressivité, violences, fautes professionnelles*. Des risques qui pèsent très lourds pour l'entreprise, aussi bien en termes d'humains qu'en termes économiques. L'implication possible du cannabis dans les accidents du travail (y compris les accidents de trajet) a entraîné une évolution de la législation française, comme dans d'autres pays) afin de rendre possible légalement des contrôles sur le lieux d'exercice professionnel.

3-3- Intoxications involontaires des enfants

Outre les risques pour le consommateur de cannabis lui-même, ce dernier peut, dans certains cas, exposer son entourage et plus particulièrement les enfants en bas âge à des risques souvent supérieurs, suite à une ingestion accidentelle de cannabis.

Deux enquêtes ont été réalisées par les centres d'addictovigilance (CEIP-A). La première menée entre 2010 et 2014 a recensé 140 cas sur 60 mois contre 194 cas sur 33 mois pour la seconde étude menée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 30 septembre 2017, soit 2,5 fois plus d'intoxications. Sont constatées également 2 fois plus d'hospitalisations (lors de la première enquête 120 enfants sur 140 ont été hospitalisés *versus* 140 enfants sur 194 lors de la seconde enquête) avec 5 fois plus de cas graves (le nombre de cas graves avec mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une admission en réanimation, est passé de 9 enfants sur 140 à 27

enfants sur 194 lors de la seconde enquête). Ces cas d'intoxications concernent majoritairement les enfants âgés entre 12 et 24 mois et ont lieu dans plus de 90 % des cas au domicile. La résine est la forme de cannabis la plus impliquée dans les accidents d'exposition au cannabis. Le soucis étant que la résine de cannabis a vu sa teneur en THC augmentée de près de trois fois sa valeur initiale en dix ans selon *le point "Drogues, chiffres clés "*⁵⁸ de juin 2017 de l'OFDT, ce qui la rend d'autant plus dangereuse.

Les principaux symptômes d'une intoxication au cannabis chez l'enfant sont la somnolence (56 %), l'agitation (30 %), une mydriase (27 %), une hypotonie (20 %), une tachycardie (10 %), un coma (10 %), une bradypnée (8 %), des convulsions (8 %). Ces intoxications accidentelles peuvent, dans certains cas, causer de graves séquelles neurologiques d'où la nécessité d'une prise en charge rapide mais souvent retardée par la peur ou l'inconséquence des parents (conséquences judiciaires, jugements).

Aucun décès n'a pour le moment été rapporté.

Après avoir étudié dans sa globalité le cannabis en tant que drogue, sa composition, son utilisation, ses effets néfastes à moyen et long terme, nous allons maintenant nous intéresser aux propriétés thérapeutiques qu'il peut posséder de par sa composition variée en termes de molécules actives.

Partie II

**Le cannabis dit
« thérapeutique »**

Outre son usage récréatif, le cannabis est connu et utilisé depuis l'Antiquité pour ses nombreuses vertus thérapeutiques. Il est aujourd'hui au cœur de l'actualité médicale dans le monde.

Lors de cette deuxième partie, nous mettrons en avant les différentes propriétés que peuvent posséder les cannabinoïdes en clinique, les applications thérapeutiques qui en découlent ainsi que les molécules qui sont à ce jour disponibles sur le marché.

I- Propriétés exploitables et applications thérapeutiques

Nous commencerons par étudier, comment, par leurs différents mécanismes d'actions, ainsi que leurs différentes cibles, les cannabinoïdes peuvent détenir une place intéressante dans les thérapeutiques actuelles.

A- La douleur

1- Qu'est ce que la douleur ?

1- 1- Définition et différents types de douleur

Selon la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), près de 12 millions de français souffrent actuellement de douleurs chroniques dont 70 % d'entre eux qui ne parviennent pas à obtenir un traitement approprié. La douleur serait aujourd'hui à l'origine de près de 2/3 des consultations médicales.

Selon l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP), "**la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes**".

Il est possible de distinguer trois types de douleurs suivant leur origine :

- Les douleurs par excès de nociception : douleurs nociceptives & douleurs inflammatoires
- Les douleurs neuropathiques : dues à une anomalie au niveau des voies de la douleur entraînant des sensations de brûlures, picotements, décharges éclectiques, démangeaisons, sensation de froid douloureux, allodynie etc.
- Les douleurs nociplastiques (notion d'hypersensibilité centrale sans anomalies structurelles ni au niveau des muscles ni au niveau du SNC) *type fibromyalgie*.

Il faut également distinguer **les douleurs aiguës** qui sont des douleurs récentes et transitoires souvent considérées comme un symptôme, des **douleurs chroniques** qui sont des douleurs subsistantes de 3 à 6 mois avec répercussions sur la qualité de vie, considérées comme une maladie à part entière nécessitant une prise en charge globale. Il existe également **les douleurs récurrentes** qui, elles, arrivent par épisode avec une absence de douleurs entre chaque épisode.

1-2- Présentation brève sur la physiopathologie de la douleur

Le message douloureux fait suite à une agression mécanique, chimique ou thermique au niveau des terminaisons nerveuses libres des premiers neurones, les protoneurones présents au niveau des tissus cutanés, des muscles et des viscères. Cette information douloureuse est ensuite transmise jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière puis transmise au niveau du SNC via des faisceaux ascendants médullaires. Cette transmission du signal douloureux est médiée par la libération de diverses substances notamment les acides aminés excitateurs (*glutamate*) et les neuropeptides (*substance P*, *cholécystokinine CCK*, *peptide lié au gène de la calcitonine CGRP*).

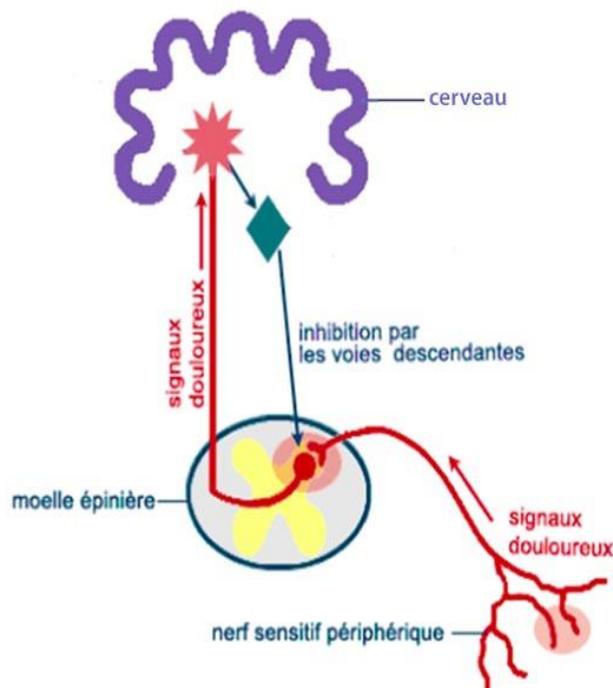


Figure 30 : Le circuit de la douleur ⁵⁹

Lorsque le message douloureux est véhiculé au niveau du SNC, il y a activation du contrôle descendant de la douleur. La substance grise périaqueducale (SGPA) stimule le noyau du Raphé Magnus (NRM), qui va à son tour soit :

- Inhiber directement le neurone convergeant ascendant, responsable de la douleur, activé par les fibres nociceptives.
- Activer la substance gélatineuse de Rolando qui a une action inhibitrice indirecte par libération d'enképhalines qui agissent directement sur la fibre C, ce qui inhibe la libération de substance P responsable du message douloureux.

Ces rétrocontrôles négatifs impliquent également plusieurs neurotransmetteurs : noradrénaline, dopamine, 5-HT, dynorphine, Béta endorphine.

Le bulbe rostroventromédian (RVM) est également impliqué via deux types de neurones : les cellules « on » activées par l'information douloureuse et les cellules « off » activées par le contrôle descendant de la douleur.

2- Cannabinoïdes et propriétés antalgiques

Le système endocannabinoïde est aujourd'hui reconnu comme une cible prometteuse dans le développement des médicaments antalgiques. Les études visant à démontrer l'effet anti nociceptif se focalisent essentiellement sur le récepteur CB1 qui est, comme nous l'avons vu dans la partie I, stratégiquement situé au niveau du système nerveux périphérique et central impliqués tous deux dans le contrôle du signal douloureux. Le récepteur CB2 est quant à lui, de par sa localisation, étudié pour son implication dans les phénomènes inflammatoires par diminution de la libération de médiateurs pro inflammatoires et des neurotransmetteurs.

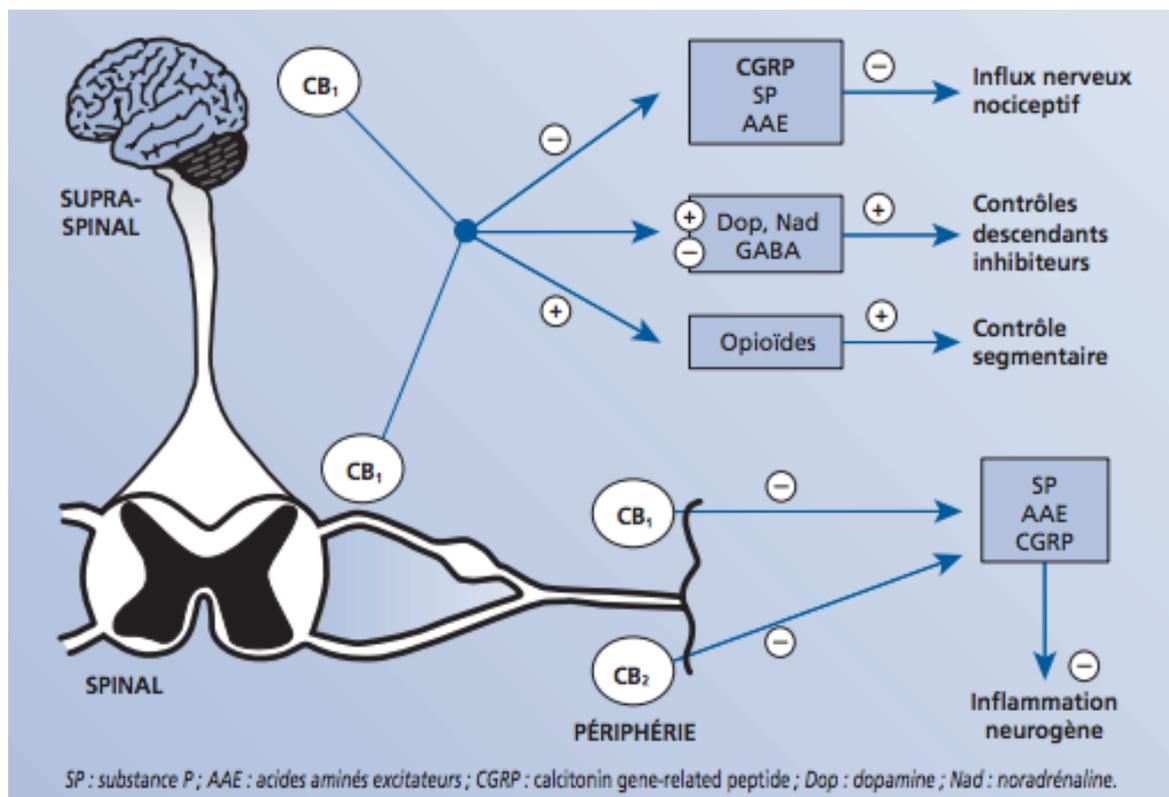


Figure 31 : Place des récepteurs cannabinoïdes dans le contrôle de la douleur⁶⁰

Au niveau central, les cannabinoïdes n'agissent que par la stimulation des récepteurs CB1. Ils entraînent ainsi une diminution de l'influx nerveux nociceptif par rétrocontrôle négatif de la libération des acides aminés excitateurs (AAE) comme le glutamate et des neuropeptides (*substance P*, *CCK*, *CGRP*) responsables des signaux douloureux et par inhibition de la transmission GABAergique. Ils favorisent également la libération de noradrénaline et de dopamine impliquées dans le contrôle descendant de la douleur.

La baisse des neuropeptides, comme la substance P et le glutamate, entraîne des conséquences directes sur le récepteur NMDA. Ce récepteur est en effet, par le biais de la fixation de ses ligands physiologiques (*substance P, glutamate*), directement responsable de l'excitabilité des connexions centrales entraînant une sensibilisation centrale et la mise en place de douleurs chroniques. Inhiber leur libération permet donc une diminution de cette sensibilité et par conséquent une diminution des douleurs chroniques.

Une modulation du système « on/off » au niveau du RVM a également été mise en évidence. En effet, certaines expériences montrent que l'administration d'un agoniste CB1 module le contrôle descendant de la douleur par activation des cellules « off ». ^{61 62}

Au niveau périphérique, ce sont aussi bien les récepteurs CB1 que les récepteurs CB2 qui vont inhiber la sécrétion des neuropeptides au niveau des terminaisons des fibres C afférentes primaires.

2-1- Quelques résultats d'études

Plusieurs études ont montré une action antinociceptive des cannabinoïdes, en particulier sur les douleurs chroniques neuropathiques et inflammatoires plus que sur les douleurs aiguës.

La place des cannabinoïdes dans les différents types de douleurs neuropathiques a été mise en avant au cours de différentes études menées sur des modèles animaux (rats) avec lésions nerveuses, douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie, neuropathie diabétique :

- Après une lésion nerveuse induite chez le rat, les récepteurs CB1 se sont vus augmentés dans le thalamus ⁶³ et la moelle épinière ⁶⁴.
- Sur un modèle de névralgie du trijumeau chez le rat, l'administration de WIN-55,212-2 et de HU-210 (agoniste des récepteurs cannabinoïdes) a supprimé l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique⁶⁵. Un agoniste CB2, le JWH-133, a également amélioré l'allodynie après lésion du nerf sciatique.
- Chez le rat diabétique ⁶⁶ ainsi que chez le rat ayant reçu des chimiothérapies cytotoxiques (*Vincristine & Cisplatine*), l'administration d'agoniste cannabinoïdes comme le WIN-55212-2 a montré un soulagement des douleurs neuropathiques ⁶⁷.
- Une équipe américaine a récemment démontré l'efficacité antinociceptive du Δ -9-THC en aérosol chez la souris normale ⁶⁸.

Certaines études portées plus particulièrement sur les cannabinoïdes endogènes ont également constaté qu'après stimulation douloureuse chez les rats (*plaque chauffante, pincement de la queue*), une augmentation significative des cannabinoïdes naturels a été observée pour pallier à ce phénomène douloureux.

Les cannabinoïdes se sont également révélés efficaces dans la gestion de certaines douleurs cancéreuses aussi bien par leur action périphérique que centrale. L'administration de WIN-55,212-2 a montré une diminution de la douleur chez la souris atteinte d'une tumeur par action périphérique sur les récepteurs aux cannabinoïdes ⁶⁹.

Des effets vasoconstricteurs périphériques et antagonistes sérotoninergiques des cannabinoïdes ont également été mis en évidence après administration de THC chez le rat (*Volfe et al., 1985*). Ces propriétés ont été étudiées lors d'explorations chez des patients migraineux avec la mise en évidence d'une réduction significative des crises migraineuses chez les patients ayant fumé de la marijuana (« *Marijuana and Migraine* » *El-Mallakh, 1987*). Des données d'essai clinique, présentées en 2017 au 3^{ème} Congrès de l'European Academy of Neurology a rapporté que l'administration quotidienne d'extraits de cannabis permettait une diminution de 40 % de la fréquence des migraines chez une cohorte de 79 patients souffrant de migraine chronique ⁷⁰.

Outre ces actions sur les différents types de douleurs, les cannabinoïdes ont également démontré une action synergique lors de leur association avec les opioïdes.

3- Potentialisation de l'action des opioïdes

Certaines études *in vivo* réalisées chez le rat ⁷¹ ont observé l'implication des récepteurs CB1 dans l'activation et/ou la stimulation des récepteurs opioïdes impliqués dans l'inhibition du message douloureux :

- Au niveau supra spinal, il a été montré que les récepteurs CB1 entraînaient la libération d'opioïdes endogènes se fixant sur les récepteurs aux opioïdes μ (les récepteurs μ étant ceux responsables de la grande majorité des effets analgésiques).
- Au niveau spinal, il y aurait libération d'agonistes des récepteurs opioïdes κ (*dynorphine*) directement inhibiteurs de la libération de substance P impliquée dans le signal douloureux. La libération de dynorphine favoriserait l'activation des récepteurs μ ⁷².

D'autre part, une étude menée chez le rat a montré qu'utiliser de la morphine ou du THC à haute dose ou une combinaison des deux à faible dose présentait un pouvoir antalgique équivalent. L'administration concomitante de cannabinoïdes et de substances opioïdes permettrait donc une action synergique exploitable dans le but de diminuer les doses d'opioïdes et ainsi de diminuer certains effets indésirables et le risque de développement d'une tolérance ⁷³.

B- Les pathologies inflammatoires

Comme vu précédemment, les récepteurs CB1 présentent une localisation stratégique pour le traitement des phénomènes douloureux. Nous allons voir ici, que la localisation des récepteurs CB2, elle, détermine leur implication dans les phénomènes inflammatoires.

En effet, les récepteurs CB2, majoritairement localisés dans les cellules du système immunitaire, détiennent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire : production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, migration, activation et prolifération de cellules immunitaires, diminution de la présentation d'antigènes.

Plusieurs études ont mis en avant ces propriétés propres aux récepteurs CB2 :

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, se caractérisent par une inflammation d'une partie de la paroi du tube digestif due à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré le rôle bénéfique du récepteur CB2 : des agonistes sélectifs du récepteur CB2 ont été utilisés (JWH-015) : une inhibition de la production d'IL-8, cytokine pro-inflammatoire a été observée. → Cet effet n'a pas été observé lors d'une même expérience utilisant cette fois-ci des agonistes sélectifs du récepteur CB1 ⁷⁴.

De plus il a été observé que le nombre de récepteurs cannabinoïdes augmente davantage dans un intestin inflammé que dans un intestin sain.

- Les récepteurs CB2 jouent également un rôle de maintien de l'homéostasie au niveau central, malgré leur prédominance périphérique. Il a été montré que les récepteurs CB2 participent à la diminution des cytokines pro inflammatoires (*NO [oxyde nitrique]*, *TNF- α* , *IL-1* et *IL-6*) et favorisent l'activation de cytokines anti-inflammatoires (*IL-4* et *IL-10*) rétablissant ainsi la balance. Cette propriété peut être utilisée pour réduire la neuroinflammation notamment dans les pathologies neurodégénératives.
- D'autres études se sont portées spécifiquement sur les cannabinoïdes endogènes (*Anandamine*, *palmitoylethanolamide (PEA)*) afin de mettre en avant l'efficacité de ces substances dans les phénomènes inflammatoires. Une administration locale de PEA (ligand endogène sélectif des récepteurs CB2) a montré une efficacité sur les modèles de douleurs inflammatoires réalisés chez les animaux (*formol*, *carragénine*) avec des effets périphériques anti hyperalgésiques par inhibition de la dégranulation des mastocytes ⁷⁵.
- Après administration de divers agents pro-inflammatoires (*capsaïcine*, *modèles au formol*, *adjuvant de Freund*) chez le rat et la souris, le Δ -9-THC, l'anandamide et le HU-308 ont montré des propriétés anti-inflammatoires ⁷⁵.

Il paraît ainsi évident que leur localisation privilégiée soit exploitée dans le but de développer de nouvelles molécules capables d'agir sur les maladies inflammatoires chroniques.

C'est le cas de l'**acide ajulémiq**ue aussi appelé CT-3/AJA dérivé des cannabinoïdes synthétiques, plus précisément du THC-COOH (un des principaux métabolites du THC) agissant préférentiellement sur les récepteurs CB2. Le CT-3/AJA a démontré une efficacité significative dans les modèles précliniques d'inflammation et de fibrose en stimulant les

cannabinoïdes endogènes qui résolvent l'inflammation chronique sans causer d'immunosuppression. Il apparaît comme un puissant anti-inflammatoire avec un mécanisme d'action unique se distinguant des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Son mode d'action est assez proche de celui de l'aspirine mais, contrairement à cette dernière, il agit en bloquant uniquement les cyclooxygénases responsables de l'inflammation, entraînant ainsi peu d'effets indésirables (exclu les lésions intestinales et la toxicité gastrique) ce qui rend son utilisation chronique possible ⁷⁶.

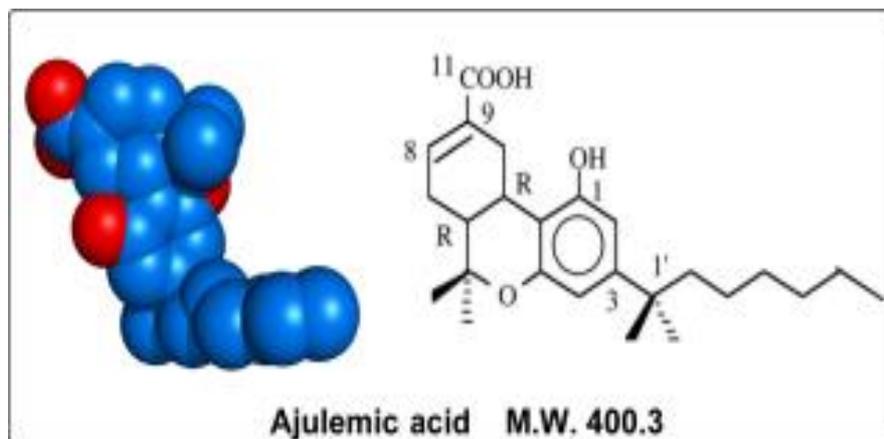


Figure 32 : Structure chimique de l'acide ajulémiq ⁷⁶

C- Les pathologies neurologiques

Nous allons voir ici, que les cannabinoïdes ont également un rôle à jouer dans diverses pathologies neurologiques. Nous en détailleront quelques unes : *sclérose en plaques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, épilepsie, dépression*.

1- La sclérose en plaque

1-1- Qu'est ce que la sclérose en plaques ?

La **sclérose en plaques** (SEP) est une affection neurologique chronique multifactorielle et évolutive de l'adulte jeune s'attaquant au SNC et touchant près d'une personne sur mille en France avec 2 500 nouveaux cas chaque année. Considérée comme une maladie auto-immune due à une auto agression par les cellules du système immunitaire (lymphocytes), elle entretient un syndrome inflammatoire chronique se traduisant par la destruction des gaines de myéline ce qui conduit inévitablement à une dégénérescence des fibres nerveuses. En effet, la myéline constitue la gaine protectrice des prolongements des cellules nerveuses (les axones) et favorise une plus grande rapidité de la conduction de l'influx nerveux. Elle est, en ce sens, considérée comme une maladie dégénérative du cerveau et de la moelle épinière.

Elle se caractérise par un large panel de symptômes dont les plus communs sont une spasticité (pouvant aller d'une faiblesse/raideur musculaire à une paralysie), une diminution de la mobilité, des douleurs, des troubles visuels, urinaires et d'autres troubles associés comme la dépression, des troubles de la concentration et de la mémoire, des troubles sexuels (**Figure 34**).



Figure 33: Qu'est ce que la sclérose en plaques? Fondation ARSEP ⁷⁷

En dépit de pouvoir stopper l'évolution de cette pathologie, l'un des principaux objectifs thérapeutiques est, aujourd'hui, de réussir à soulager efficacement le patient. La spasticité est l'un des symptômes les plus connus de la SEP puisqu'elle est souvent présente dès le début de la pathologie et ce chez près de 80% des patients atteints.

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la SEP. Les thérapies visent à diminuer la réaction inflammatoire et soulager les symptômes en particulier la spasticité. Plusieurs médicaments anti-spastiques existent, les plus utilisés sont le Baclofène (LIORESAL[®]) en 3 à 4 prises ou le dantrolène (DANTRIUM[®]) en 2 prises par jour. Des molécules de la famille des benzodiazépines sont également parfois utilisées. En cas d'échec du Baclofène et du dantrolène, la tizanidine (SIRDALUD[®]) est parfois utilisée en autorisation temporaire d'utilisation.

1-2- Place des cannabinoïdes dans la sclérose en plaques

Les endocannabinoïdes sont massivement sécrétés lors d'une augmentation de calcium intracellulaire en particulier dans le SNC sur les synapses GABAergiques et glutamatergiques notamment. Ils se lient aux récepteurs CB1, les activent, entraînant ainsi la libération des protéines Go et Gi. Cette libération conduit à la fermeture des canaux calciques (par ouverture des canaux potassiques) et par conséquent à une inhibition de la libération de neurotransmetteurs glutamatergiques excitateurs ou GABAergiques inhibiteurs due à la diminution du calcium intracellulaire (*Pertwee, 2006*) (**Figure 35**).

Les cannabinoïdes utilisés en thérapeutiques vont mimer ce mécanisme d'inhibition rétrograde au niveau du SNC et SNP afin de moduler les impulsions au niveau des synapses et ainsi réduire la libération de glutamate, responsable de la spasticité chez les personnes souffrant de SEP (*Pryce and Baker, 2007*).

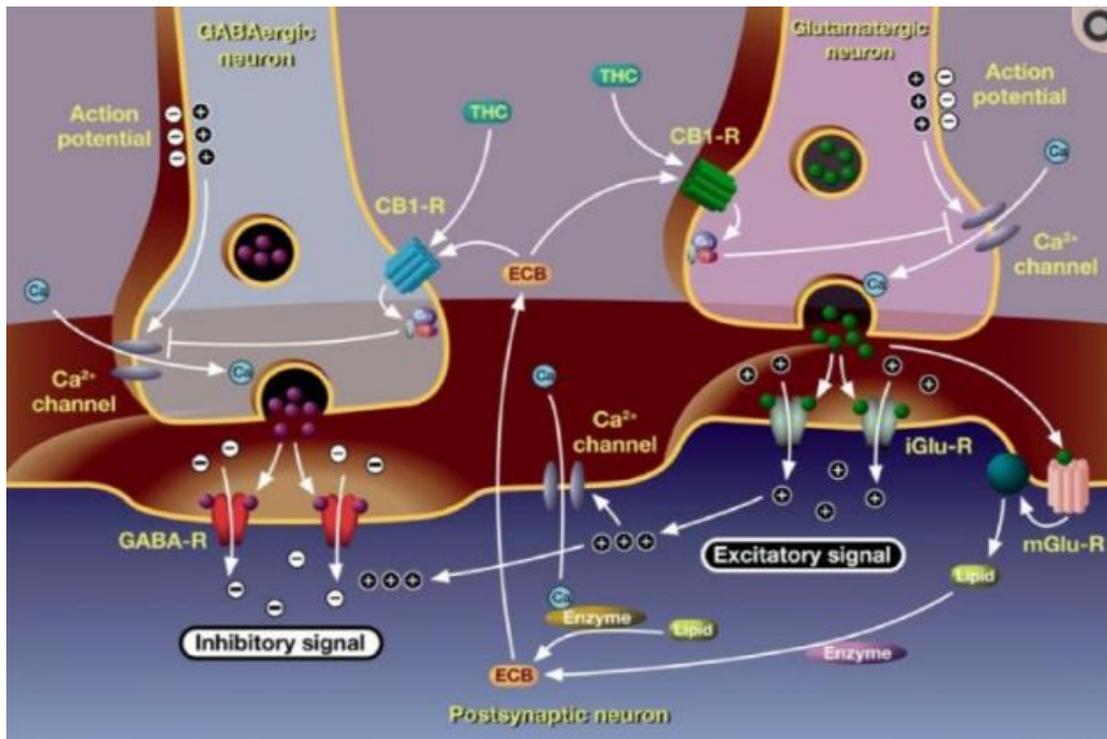


Figure 34 : Système endocannabinoïde et mode d'action des cannabinoïdes ⁷⁸

La localisation préférentielle des récepteurs CB1 dans les zones responsables de la spasticité, de la douleur, des mouvements anormaux et des convulsions en fait une cible essentielle dans le traitement des symptômes de la SEP ⁷⁹.

L'infection de la souris par le virus de Theiler est un modèle d'infection du système nerveux central accompagnée d'inflammation chronique et de démyélinisation primaire souvent utilisé pour étudier la SEP. Dans une étude réalisée sur un rat atteint de ce virus, le traitement avec WIN 55,212-2 et JWH-015 a considérablement amélioré les déficits neurologiques de manière durable. Une diminution de l'inflammation et une remyélinisation ont été observées⁸⁰. Ces résultats obtenus par des agonistes spécifiques du récepteur CB2 permettent de mettre en évidence son rôle neuroprotecteur et de remyélinisation dans la SEP.

De plus, comme vu précédemment, les récepteurs CB2 possèdent une action anti-inflammatoire importante de par leur rôle au sein du système immunitaire (inhibition des cytokines pro inflammatoires). Cette propriété peut être exploitée dans la SEP puisque celle-ci est responsable d'une inflammation importante par libération de cytokines pro inflammatoires détruisant les cellules productrices de myéline.

Des études cliniques ont également montré un effet bénéfique des cannabinoïdes sur différents symptômes de la SEP. Ainsi, une étude rétrospective réalisée sur 53 patients atteints de SEP au Royaume-Uni et 59 aux États-Unis a montré une amélioration des symptômes suite à la consommation de cannabis fumé⁷⁹.

Il est, cependant, important de prendre en compte que beaucoup d'études se basent sur les avis subjectifs des patients ayant ressenti une amélioration et non sur les résultats obtenus à partir d'échelles connues pour mesurer objectivement la spasticité (échelle d'Ashworth), ce qui oblige à prendre des précautions quant à la conclusion de l'efficacité du produit.

2- Parkinson et tremblements

2-1- Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ?



Figure 35 : Illustration générale d'un patient atteint de la maladie de Parkinson ⁸¹

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique et évolutive affectant le système nerveux central, décrite pour la première fois en 1817, par James Parkinson. Il s'agit de la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Elle apparaît dans sa forme précoce à l'âge de 40 ans et dans sa forme plus classique vers l'âge de 50-60 ans.

Il s'agit d'une dégénérescence principale des neurones dopaminergiques en particulier de la substance noire, mais qui, de par son caractère évolutif finit par toucher d'autres neurones. Elle s'accompagne également d'une accumulation toxique d'amas pathogènes, les « corps de Lewy » formés par une protéine, l' α -synucléine, présente chez les malades sous une conformation anormale favorisant son agrégation.

La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de la motricité, d'où les principaux symptômes comme une akinésie (lenteur du mouvement), des tremblements (au repos), de l'hypertonie musculaire (rigidité musculaire) et une instabilité posturale.

Il n'existe à ce jour aucun traitement pour guérir de la maladie de Parkinson. Les thérapeutiques actuelles sont uniquement symptomatiques et dans le but d'améliorer le quotidien du patient. Elles visent à pallier le manque de dopamine grâce aux agonistes dopaminergiques directs (*Pramipexole, Ropinirole* ++) et aux agonistes dopaminergiques

indirects (*L-DOPA*, *Levodopa*). Ces derniers ne sont cependant pas utilisés en 1^{ère} intention dû aux dyskinésies qu'ils entraînent. Le service médical rendu (SMR) de ces molécules est important en début de traitement.

2-2- Quelle place peut on trouver aux cannabinoïdes dans cette pathologie ?

Comme vu précédemment, les patients parkinsoniens sous Levodopa voient apparaître des dyskinésies dans les 10 ans qui suivent l'instauration du traitement. Certains chercheurs mettent en cause une hyperactivité du *globus pallidus* interne (GPI) dans la dyskinésie induite par la Levodopa.

Il semblerait que la stimulation des récepteurs cannabinoïdes dans le GPI réduise la recapture du GABA et par conséquent, améliore sa transmission. Le GABA, acide aminé inhibiteur va venir contrebalancer l'action du glutamate, acide aminé exciteur responsable du phénomène d'excitotoxicité induisant une dégénérescence neuronale. Parallèlement, cela permettrait une libération de dopamine qui, rappelons-le, est déficitaire chez les Parkinsoniens.

Dans un essai croisé randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, les auteurs ont mis en évidence que la Nabilone, agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes réduit considérablement la dyskinésie induite par la Levodopa⁸².

En plus de cette amélioration clinique sur la dyskinésie, une neuroprotection est également possible par ce même mécanisme (suppression de l'excitotoxicité liée à l'accumulation du glutamate et des dommages oxydatifs provoquant la dégénérescence neuronale). La stimulation des récepteurs CB1 entraînant également la neurogénèse.

3- La maladie d'Alzheimer⁸³

3-1- Qu'est ce que la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par une altération progressive et irréversible de la mémoire et du comportement, décrite initialement par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906. Il s'agit de la première maladie neurodégénérative la plus fréquente en France avec près de 900 000 personnes atteintes et 225 000 personnes diagnostiquées par an, soit un nouveau cas toutes les trois minutes. Cette pathologie touche préférentiellement les femmes, 60 % des malades étant de sexe féminin.

La progression de cette pathologie varie d'une personne à l'autre et dépend en partie de l'âge du patient au moment du diagnostic. Cela conditionne également l'espérance de vie qui est en moyenne de 8 à 12 ans pour les personnes atteintes d'Alzheimer.

Elle apparaît chez des individus beaucoup plus âgés que pour la maladie de Parkinson avec cette fois-ci une dégénérescence des neurones cholinergiques en particulier dans le noyau basal de Meynert impliqué dans la mémorisation et l'apprentissage.

Elle se caractérise par :

- Des plaques d'amyloïdes : accumulation de peptides $A\beta$
- Une dégénérescence neurofibrillaire : anomalies de la protéine Tau au sein des neurones.
- Un dérèglement de l'homéostasie intracellulaire Ca^{2+} (Smith et al., 2005) avec une activation excessive du récepteur NMDA au glutamate, conduisant à une excitotoxicité (Sonkusare et al., 2005) directement responsable d'une neurodégénérescence et donc des troubles de la mémoire ultérieurs (Rose et Konnerth, 2001). De plus, il semblerait que le peptide $A\beta$ peut lui-même augmenter directement l'activité des canaux Ca^{2+} augmentant ainsi la concentration intracellulaire de Ca^{2+} . Il réduit également l'absorption de glutamate par les astrocytes entraînant l'activation des récepteurs du glutamate et donc une excitotoxicité (Sonkusare et al., 2005).
- D'autres pistes de réflexion existent, en particulier sur la limitation de la lipoperoxydation des protéines (Pineau A et al, 2017)

Aujourd'hui l'arsenal thérapeutique n'est pas vraiment exhaustif et les molécules existantes sont considérées comme ayant un SMR insuffisant. Parmi elles, on retrouve les anticholinestérasiques centraux (Donépézil, Galantamine, Rivastigmine) et antagonistes NMDA centraux (Mémantine = diminuant l'excitotoxicité neuronale).

3-2- Rôle potentiel des cannabinoïdes

- Sur les dysfonctionnements physiologiques responsables de la maladie

Comme vu précédemment les cannabinoïdes vont pouvoir diminuer, par stimulation des récepteurs CB1, l'action du glutamate, acide aminé exciteur, responsable lors des pathologies neurodégénératives, d'une excitotoxicité par accumulation de calcium intracellulaire. Son activation serait également favorable à la neurogénèse par production de neurotrophines (facteur essentiel à la survie et la différenciation des neurones) (Figure 37).

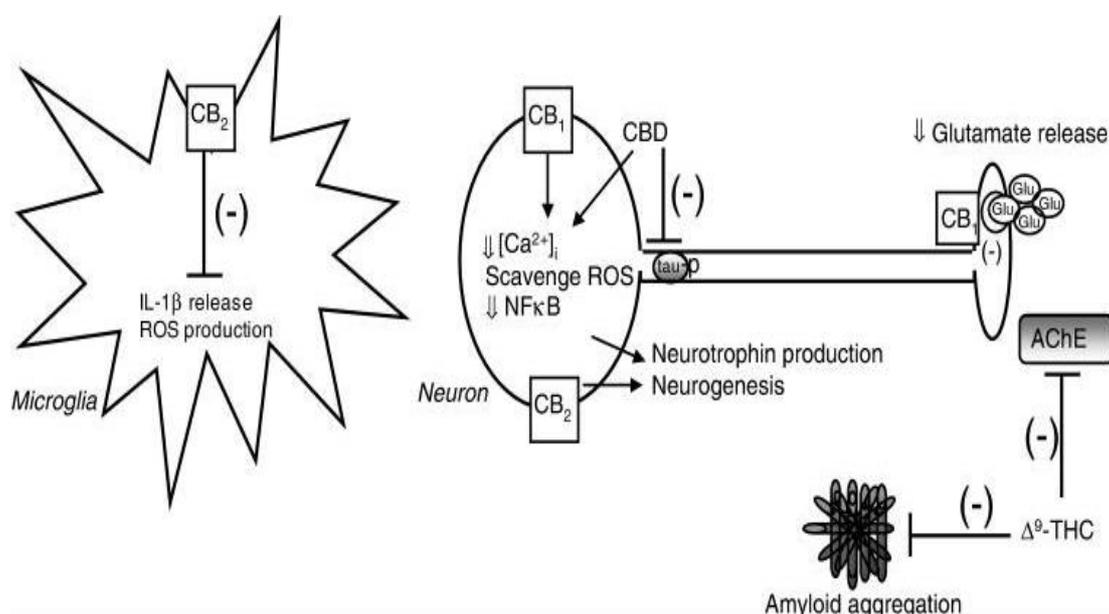


Figure 36 : Site d'action des cannabinoïdes dans la maladie d'Alzheimer ⁸³

D'autre part, il a été montré que les cannabinoïdes pouvaient prévenir et protéger les cellules nerveuses des effets toxiques de l'accumulation de β amyloïdes ⁸⁴.

Certaines études ont émis l'hypothèse que le THC agirait comme un agent anticholinestérasique avec inhibition de l'agrégation du peptide β entraînant ainsi une transmission cholinergique améliorée et une amyloïdogénèse réduite ⁸⁵.

N'oublions pas le rôle des récepteurs CB2 qui permettent de réduire la neuro-inflammation. Leur activation permet la réduction des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de cytokines pro inflammatoires. Ceci étant valable pour toutes les pathologies neurodégénératives.

➤ Sur les symptômes de la maladie

En 1997, une étude clinique ⁸⁶ sur 15 patients a été réalisée dans le but de définir les éventuels effets du Dronabinol (Marinol[®]), THC exclusivement synthétique, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, plus particulièrement ses effets sur l'appétit. Les effets suivants ont été observés :

- Une augmentation du poids corporel des sujets
- Une amélioration des troubles du comportement

Ces résultats laissent penser, malgré le nombre restreint de patients ayant participé à l'étude, que le Dronabinol peut être considéré comme un agent thérapeutique prometteur dans la maladie d'Alzheimer.

En 2006, une autre étude a été réalisée incluant 6 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé entraînant chez eux des troubles du comportement importants ainsi que des troubles nocturnes. Ces derniers ont reçu 2,5 mg de Dronabinol par jour pendant 2 semaines. Une diminution significative de l'activité motrice nocturne et des troubles du comportement a été observée ⁸⁷.

4- L'épilepsie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'épilepsie touche près de 50 millions de personnes à travers le monde dont environ 30% des cas qui ne peuvent pas être traités efficacement. Selon l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), 600 000 personnes sont atteintes d'épilepsie en France dont la moitié sont des enfants.

Une crise d'épilepsie est une manifestation clinique transitoire, brutale et imprévisible liée à une activité électrique anormale, plus précisément à une hyperactivité des cellules nerveuses du cortex cérébral. C'est une pathologie caractérisée par la répétition spontanée des crises avec au moins deux crises en cinq ans.

On peut distinguer les **crises généralisées**, liées à des décharges étendues à l'ensemble du cerveau et des **crises partielles** dues à une lésion cérébrale dans une zone localisée du cerveau.

Les thérapeutiques sont principalement basées sur une inhibition des canaux sodiques (*Valproate de sodium, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Lamotrigine, Topiramate, Phénytoïne*), calciques (*Gabapentine, Prégabaline*) voire potassiques pour certaines molécules (*Rétigabine*) ou une activation GABAergique (*Phénobarbital, Clonazépam, Midazolam*).

Les cannabinoïdes auraient potentiellement leur rôle à jouer au sein des épilepsies graves réfractaires aux traitements conventionnels telles que **le syndrome de Lennox Gastaut (SLG)** (encéphalopathie épileptique sévère qui débute entre 3 et 10 ans, en général avant 8 ans. Survient classiquement chez les enfants avec retard de développement), **le syndrome de Dravet (SD)** (répétition de crises longues ou très longues avec ou sans fièvre se manifestant par des altérations plus ou moins importantes du comportement et des apprentissages) ou encore le **syndrome de West (SW)** (série de contractions musculaires involontaires chez les nourrissons. S'accompagne d'un ralentissement du développement de l'enfant voire d'une régression).

Les données d'un essai clinique randomisé publiées au cours de l'année 2015 suggèrent que le cannabidiol pourrait réduire la fréquence des crises (40 % environ) et posséder un bon rapport bénéfique/risque chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'épilepsie hautement résistante⁸⁸.

Une autre étude non contrôlée menée principalement par Orrin Devinsky (directeur du NYU Comprehensive Epilepsy Center) incluait 261 patients, principalement des enfants d'une moyenne d'âge de 11 ans souffrant d'épilepsie sévère n'ayant pas répondu de manière adéquate aux autres traitements. Pendant les 12 semaines de l'étude, les patients ont reçu des doses croissantes de cannabidiol (Epidiolex[®]) en plus de leur traitement antiépileptique habituel (environ 3 molécules). Les parents de chaque enfant ont été invités à comptabiliser le nombre moyen de convulsions par jour que subissait leur enfant avant et pendant le traitement.

Après trois mois de traitement, la fréquence de toutes les crises a été réduite de manière significative. Près de la moitié (47 %) des participants à l'étude ont évoqué une réduction de près 50 % de leurs crises tandis que 9 % des patients prétendaient ne plus en avoir.

Des résultats prometteurs confirmés quelques mois plus tard, par la publication d'une étude randomisée de ce même chercheur.

Le GWP42006, composé principalement de cannabidivarine, est un cannabinoïde non psychoactif analogue du cannabidiol. Testé par GW pharma, il a également montré des résultats prometteurs dans la prise en charge des syndromes épileptiques graves résistants aux traitements conventionnels.

Il est tout de même important de noter que plusieurs effets indésirables ont été constatés au cours de ces études cliniques, principalement des diarrhées, des pertes d'appétit et de la somnolence. Une élévation des concentrations des autres traitements antiépileptiques pris conjointement a également été observée.

Aujourd'hui, malgré de nombreuses études cliniques plutôt prometteuses, des interrogations restent en suspens quant au mécanisme d'action précis. L'efficacité et l'innocuité du traitement nécessitent un approfondissement des recherches scientifiques.

5- La dépression

Première cause d'incapacité dans le monde, la dépression concerne environ 15 à 20 % de la population générale et se caractérise par un retentissement majeur sur la vie de l'individu et de son entourage. Elle se manifeste par des épisodes de baisse d'humeur (tristesse) accompagnée d'une faible estime de soi et d'une perte totale ou partielle de plaisir ou d'intérêt pour les activités habituellement perçues comme agréables pour l'individu. Cette pathologie s'accompagne très souvent de retentissements sur le sommeil, l'alimentation et la santé pouvant dans certains cas déboucher sur un suicide.

La dépression est associée à une baisse de sérotonine, dopamine, noradrénaline, neurotransmetteurs intervenant dans la régulation de l'humeur.

Il semblerait qu'à faible dose, les agonistes des récepteurs CB1 tel que le THC, améliorent la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique tandis qu'à de fortes doses ils entraînent les effets inverses⁸⁹. Ces effets seraient donc dose dépendant et nécessiteraient par conséquent une instauration progressive du traitement et un encadrement strict des posologies.

Il a par ailleurs été montré que les concentrations sériques de l'Anandamide et du 2-AG, les deux principaux endocannabinoïdes, étaient considérablement diminués chez les femmes souffrant de troubles dépressifs majeurs. Cela laisse penser que le système endocannabinoïde possède un rôle principal dans la régulation de l'humeur⁹⁰.

De surcroît, des études animales portant sur l'URB597, inhibiteur de la FAAH, enzyme responsable de la dégradation de l'Anandamide, ont mis en évidence une action antidépressive par blocage de l'hydrolyse intracellulaire de l'anandamide dans le SNC, permettant l'activation de la voie sérotoninergique et noradrénergique induisant ainsi cet effet antidépresseur. Cela pourrait donc constituer une nouvelle classe thérapeutique, d'autant plus intéressante que l'anandamide présente une similitude d'action avec le THC (régulation de l'humeur) sans pour autant présenter ses effets indésirables psychotropes⁹¹.

La place des cannabinoïdes dans les pathologies neurologiques est comme nous venons de le voir une piste thérapeutique intéressante pour le développement d'alternatives aux traitements conventionnels. Nous allons voir, dans la partie qui suit, comment les cannabinoïdes peuvent être exploités dans les problèmes en lien avec l'alimentation.

D- Les problèmes en lien avec l'alimentation

Nous parlerons d'abord de la place des cannabinoïdes dans les nausées et vomissements chimio-induits, la perte d'appétit et de l'amaigrissement puis de leur place dans les problèmes d'obésité et les troubles métaboliques.

1- Nausées et vomissements chimio-induits

Souvent source d'angoisses et de stress, les nausées et les vomissements font partie d'un des effets indésirables les plus redoutés de la chimiothérapie anticancéreuse par les patients.

Les nausées correspondent à une sensation désagréable au niveau de l'estomac et de la gorge donnant une envie de vomir, souvent accompagnées de symptômes du système nerveux sympathique et parasympathique (*pâleur, sueurs froides*). Le vomissement correspond à un réflexe mécanique de défense de l'organisme qui se traduit par un rejet du contenu de l'estomac par la bouche. Nausées et vomissements sont souvent étroitement liés même s'ils surviennent parfois indépendamment l'un de l'autre. Le réflexe de vomissement implique deux zones dans le bulbe rachidien : le centre de vomissement (*area postrema*) et la zone chémoréceptrice (*chémoréceptor trigger zone ou CTZ*).

Les neurotransmetteurs excitateurs agissent sur des récepteurs cholinergiques (muscariniques), de la dopamine (D2), de l'histamine (H1), de la sérotonine (5HT3) et/ou de la substance P (NK1), d'où les thérapeutiques actuellement existantes :

- Antagonistes périphériques des récepteurs D2 : Domperidone
- Antagonistes dopaminergiques périphériques et centraux : Métopimazine, Métopimazine
- Antagonistes H1 : Diphénydramine
- Anticholinergiques : Scopolamine
- Antagonistes 5HT3 : les sétrons
- Antagonistes NK1 : Aprépitant

Les deux derniers (*sétrons et Aprépitant*) sont principalement utilisés dans les nausées et les vomissements aigus ou retardés des chimiothérapies émétisantes (*cytotoxiques = cisplatine*).

C'est au début des années soixante-dix que quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que cette substance leur permettait de réduire considérablement les nausées et les vomissements provoqués par leur chimiothérapie anticancéreuse. Cela a rapidement incité certains chercheurs à étudier les propriétés que pourrait présenter le cannabis pour une telle indication.

Les vomissements provoqués par la cisplatine sont principalement causés par la libération de sérotonine et de la substance P dans l'intestin et le tronc cérébral, stimulant respectivement les récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 et les récepteurs aux neurokinines NKA à l'origine de ces troubles digestifs.

Or, en 2002, Barann et al., ont montré que les cannabinoïdes, en particulier le THC avaient la capacité de se lier aux récepteurs 5HT3 et d'y exercer une activité antagoniste capable d'entraîner une action antiémétique ⁹². Cette action est également médiée par la stimulation des récepteurs CB1 stratégiquement situés dans les zones associées au contrôle émétogène, au niveau du plexus entérique, du système parasympathique présynaptique et du SNC, notamment dans le centre des vomissements.

Une étude a par ailleurs montré que l'administration de Δ^9 -THC, WIN55212-2 ou de CP55-940 (agonistes des récepteurs CB1 et CB2) a induit une suppression dose dépendante significative des vomissements provoqués par la substance P. Cette activité antiémétique était d'ailleurs supprimée par l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, le SR141716A⁹³.

Malgré les effets bénéfiques du THC dans cette indication, certains auteurs ont montré la mise en place d'un syndrome d'hyperèmese : il s'agirait d'un effet paradoxal du THC dont le mécanisme n'est pas vraiment connu malgré quelques hypothèses. Certains évoquent qu'une consommation chronique de cannabis pourrait conduire à une régulation négative des récepteurs CB1, d'autres justifient ce phénomène par la longue demi vie des cannabinoïdes et leur lipophilie. Selon eux, une consommation chronique engendrerait une accumulation des cannabinoïdes dans le corps, y compris la graisse cérébrale entraînant à terme des nausées et vomissements sévères. Ce syndrome a généralement été observé chez des patients jeunes ayant une consommation de cannabis depuis un moment ⁹⁴.

2- Perte d'appétit et amaigrissement

L'une des particularités du cannabis est de posséder des propriétés orexigènes. Une substance orexigène est une substance ayant la capacité de stimuler ou d'augmenter l'appétit. Propriété relativement intéressante et exploitable dans la prise en charge de patients souffrant de pathologies responsables d'une perte de poids comme par exemple le sida ou le cancer.

Le nombre important de récepteurs CB1 dans les zones du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit, tel que l'hypothalamus (contrôle le poids corporel en équilibrant la prise et les besoins énergétiques) ainsi que leur localisation dans des zones stratégiques comme le tractus gastro-intestinal, le tissu adipeux (contrôle de la production d'adiponectine), le muscle squelettique (contrôle de la captation du glucose), le pancréas ou encore le foie (contrôle de la lipogénèse) explique leur rôle dans la régulation du métabolisme énergétique et de l'appétit ⁹⁵.

C'est d'ailleurs ce qu'a mis en avant le Dr Gotenhermen à travers la présentation de ses recherches menées sur des animaux qui montrent 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 » ¹⁴.

Il y aurait donc une action à deux niveaux : central et périphérique.

L'effet du THC (Dronabinol) a par ailleurs été évalué lors d'une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo chez 139 patients souffrant d'anorexie liée au sida. 2,5 mg de dronabinol deux fois par jour a été administré à un groupe de patients tandis que l'autre groupe recevait un placebo. Le dronabinol a été associé à une augmentation de l'appétit permettant un maintien du poids initial tandis que le groupe placebo présentait une perte moyenne de 0,4 kg. Chez 22 % des patients ayant reçu la molécule une prise de poids \geq à 2 kg a été observée contre 10,5 % des receveurs du placebo ⁹⁶.

Cette propriété peut également être utilisée dans les pathologies neurodégénératives chroniques où l'on observe souvent un refus d'alimentation de la part des patients.

Une stimulation des récepteurs pharmacologiques CB1 serait donc responsable d'une augmentation du stockage énergétique et donc d'une prise de poids tandis que leur stimulation négative (antagonisme) entrainerait l'effet inverse, une perte de poids. Cette propriété a d'ailleurs été exploitée dans le traitement de l'obésité.

3- Obésité et troubles métaboliques

Pourvoyeuse de nombreuses complications, l'obésité est le véritable « mal du siècle » dans les pays développés. On compte 650 millions de personnes souffrant d'obésité dans le monde avec 15,3 % en France. L'obésité se définit par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 et d'une accumulation très importante de graisse dans l'organisme à l'origine du célèbre syndrome métabolique. Le syndrome métabolique se traduit par un fort taux de sucre dans le sang, une tension artérielle et un taux de cholestérol élevé, tous à l'origine de nombreuses complications comme le diabète de type II ou encore les accidents cardiovasculaires par exemple.

Le **Rimonabant** (ou **SR141716**), antagoniste des récepteurs CB1 a montré lors d'essais expérimentaux et cliniques une perte de poids significative chez les sujets obèses lorsqu'il est administré à 20 mg par jour. Une diminution de l'appétit et de l'apport alimentaire en seraient en partie responsables ^{97 98}.

Des effets bénéfiques sur différents paramètres métaboliques et facteurs de risque cardiovasculaires liés au surpoids ont également été observés ^{99 100} : augmentation du bon cholestérol HDL, réduction des triglycérides et du LDL, diminution des protéines C réactives, augmentation des taux plasmatiques d'adiponectine (*molécule produite par le tissu adipeux impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose, connue pour augmenter la sensibilité à l'insuline*), réduction de la lipogenèse hépatique (améliore la sensibilité à l'insuline), augmentation de l'utilisation du glucose par le muscle squelettique ¹⁰¹. La **Figure 38** nous permet d'illustrer ces différents points et de constater le rôle que le SEC possède dans les troubles métaboliques. Ainsi, en antagonisant les effets du SEC, il est possible d'obtenir une amélioration clinique significative de ces troubles.

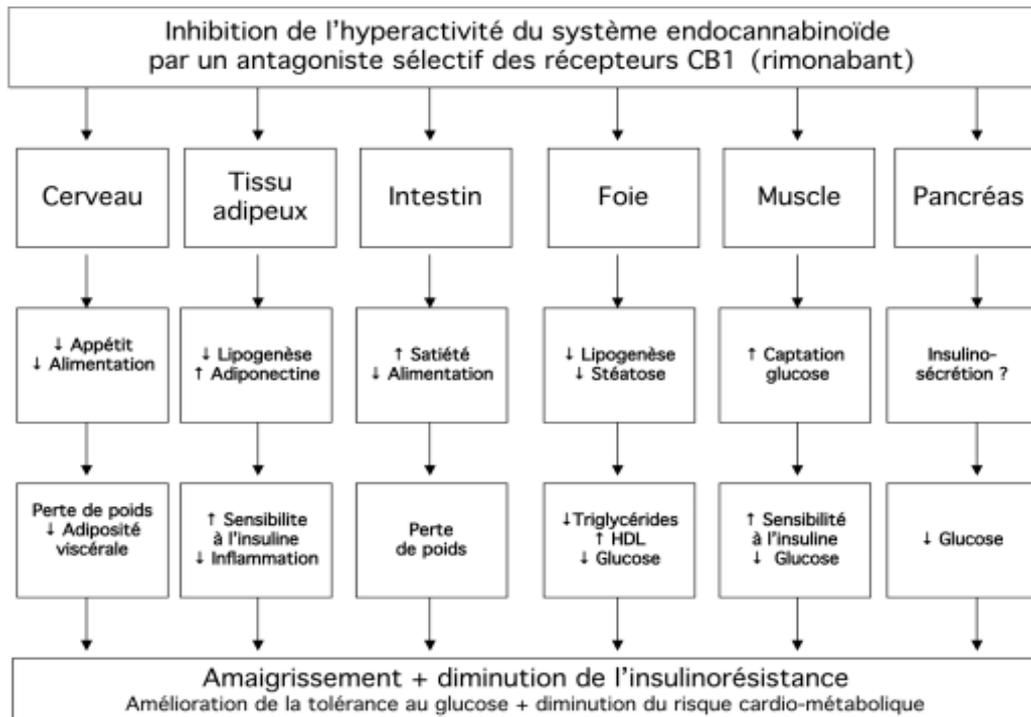


Figure 37 : Effets métaboliques escomptés du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 centraux et périphériques chez le patient obèse et diabétique de type 2 ¹⁰²

Après avoir fait l'objet d'un important programme d'investigation clinique de phase III appelé programme RIO (pour Rimonabant in obesity), les résultats obtenus ont conduit à sa mise sur le marché par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis sous le nom d'Acomplia®. L'autorisation de mise sur le marché a été donnée dans l'indication « traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risques associés tels que le diabète de type 2 ou dyslipidémie en association au régime et à l'exercice physique ». Malgré son utilisation très encadrée due à des effets indésirables importants (*troubles de l'humeur, risque suicidaire*), l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) a décidé de la suspension de son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cause de SMR insuffisant et d'un rapport bénéfice/risque défavorable en octobre 2008.

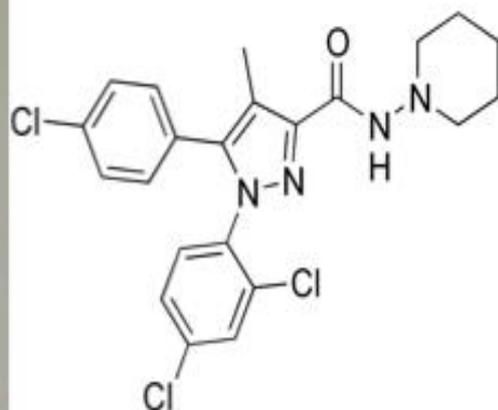


Figure 38 : Acomplia® ou Rimonabant : médicament commercialisé et sa structure chimique ¹⁰³

E- Divers

1- Glaucome

Le glaucome est une maladie dégénérative de l'oeil responsable d'une perte progressive et irréversible de la vision, allant parfois jusqu'à la cécité si elle n'est pas traitée. Cette pathologie est le plus souvent due à une pression intraoculaire (PIO) élevée qui comprime et endommage le nerf optique. Une circulation sanguine inadéquate et/ou des dommages oxydants peuvent également en être la cause en entraînant une nécrose des cellules du nerf optique et de la rétine.

De par leur présence au niveau des tissus oculaires, les récepteurs aux cannabinoïdes peuvent se présenter comme une cible efficace dans le traitement des glaucomes. De plus, la concentration d'endocannabinoïdes chez les patients glaucomateux s'est avérée relativement abaissée ce qui suggère également leur rôle dans cette maladie ¹⁰⁴.

La façon dont les cannabinoïdes agissent n'est pas parfaitement connue, mais plusieurs mécanismes ont été suggérés ¹⁰⁵ :

- Réduction de la PIO et diminution de la production d'humeur aqueuse
- Dilatation des petits vaisseaux permettant une meilleure irrigation sanguine
- Capteurs de radicaux libres
- Antagonistes de la libération de glutamate (sous l'effet d'une stimulation excessive par le glutamate, cela engendre une excitotoxicité, les cellules entrent en apoptose et les fibres optiques disparaissent progressivement).

Lors de certaines études cliniques, le rôle bénéfique du THC dans la réduction de la PIO a bien été établi (25 à 30 %). Cependant, l'action des cannabinoïdes semble limitée en raison de la courte durée de leur action (3-4 heures) et des effets indésirables ressentis.

2- Prévention des cancers

L'action antiproliférative des cannabinoïdes sur les cellules cancéreuses a été remarquée pour la première fois dans les années 1970. Le nombre important de récepteurs cannabinoïdes au niveau des cellules cancéreuses laisse entrevoir leur éventuel rôle antinéoplasique. Ils agiraient selon deux mécanismes principaux :

- **Une induction de l'apoptose** (mort cellulaire programmée) par augmentation du taux de céramides ayant notamment un rôle connu dans la mort cellulaire programmée ¹⁰⁶.
- **Une inhibition de l'angiogenèse** par diminution des facteurs pro-angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF). L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants. Les tumeurs se servent de ce processus pour continuer leur développement, proliférer et envoyer des métastases dans d'autres organes. Il s'agit donc d'une cible intéressante dans le traitement des cancers.

Les effets anti tumoraux des cannabinoïdes ont d'ailleurs été montrés lors de plusieurs études animales notamment dans le traitement des gliomes malins¹⁰⁷, tumeurs cérébrales rares et particulièrement agressives : une inhibition de la gliomagenèse a été observée.

GW Pharmaceuticals s'est intéressé à cette propriété en testant l'efficacité d'un produit à base de CBD et de THC dans cette même indication. Ils ont observé un effet bénéfique significatif de l'utilisation des cannabinoïdes en association à des irradiations avec un ralentissement de la croissance tumorale dans le cerveau de la souris.

En février 2017, le groupe pharmaceutique a achevé une étude de phase 2 contrôlée *versus* placebo d'une combinaison de CBD et THC chez 21 patients atteints de glioblastome multiforme récurrent. Douze patients ont reçu le traitement tandis que les neuf autres n'ont reçu qu'un placebo. Le temps moyen de mortalité observé était plus retardé chez les patients ayant reçu la combinaison des deux molécules (550 jours vs 369 jours). De plus, 83 % d'entre eux ont survécu au moins un an contre 53 % pour les placebos.

Malgré cela, les études existantes à ce jour portent principalement sur des expérimentations animales et sont parfois controversées : certaines d'entre elles présentent un effet antinéoplasique tandis que d'autres parlent d'une altération de la réponse immunitaire au cancer. Il semblerait donc que l'effet du cannabis soit aléatoire et nécessite un approfondissement des recherches cliniques¹⁰⁸.

Pour conclure, malgré les nombreux indices quant au bénéfice du cannabis thérapeutique, les études sont, à ce jour, relativement peu nombreuses pour statuer définitivement de son potentiel thérapeutique. De plus les méthodologies utilisées sont très variables d'une étude à l'autre : type de produit utilisé (*cannabis plante, extraits naturels ou synthétiques*), modes d'administration différents (*plante, extraits naturels ou synthétiques, absorbés par différents types de voies, fumée ou inhalée, orale ou sous forme de spray par exemple*), doses administrées, fréquence et la durée d'administration. C'est pour cette raison que des évaluations rigoureuses supplémentaires sont nécessaires.

II- Molécules à base de cannabis sur le marché

À ce jour, quelques médicaments à base de cannabis ont tout de même trouvé leur place en thérapeutique dans des indications qui restent cependant restreintes. Nous étudierons leurs compositions, leurs indications, leurs précautions d'emploi ainsi que leurs effets indésirables potentiels. Nous nous intéresserons plus spécifiquement à ceux pouvant être actuellement prescrits en France : le Sativex[®], le Marinol[®] ainsi que l'Epidyolex[®].

A- Présentation des médicaments - Monographies.

1- Le SATIVEX[®] ¹⁰⁹

Le Sativex[®] a été breveté par le laboratoire britannique GW Pharmaceuticals au début des années 2000, et commercialisé par Bayer et les Laboratoires Almirall.



Figure 39 : Présentation pharmaceutique du Sativex ¹¹⁰

1-1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription

En France, le SATIVEX[®] a obtenu son AMM en janvier 2014, avec pour indication " **spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements anti spastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial**". La Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis en octobre 2014 et préconisé un remboursement à 15 % dans cette indication. Cependant, il n'est toujours pas disponible en France, le Conseil Économique sur les Produits de Santé n'ayant toujours pas fixé de prix pour ce médicament, faute d'accord commercial avec le distributeur.

D'après l'ANSM, le SMR du Sativex[®] est faible dans l'indication de l'AMM. De plus, il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP.

Au Canada et en Israël, il détient également une AMM dans les douleurs neuropathiques dues à une SEP ainsi que dans le traitement analgésique d'appoint chez l'adulte ayant un cancer avancé (Canada).

Il est classé comme stupéfiant avec une délivrance pour 28 jours maximum sous une prescription initiale hospitalière semestrielle restreinte aux neurologues et aux médecins de médecine physique et réadaptation. Le renouvellement est non restreint.

1-2- Composition et présentation

Le Sativex[®] est composé de deux molécules actives, 27 mg/ml de tétrahydrocannabinol (Tetranabinex) et 25 mg/mL de cannabidiol (Nabidiolex[®]) extraits de plants de *Cannabis sativa* L. (chanvre) et d'excipients (éthanol, le propylène glycol, essence de menthe poivrée). Il se présente sous forme d'une solution jaune/brune contenue dans un conditionnement de type spray buccal de 5,5 mL, soit environ 50 pulvérisations, ou de 10 mL équivalent à 90 pulvérisations, délivrant à chacune d'entre elles 100 microlitres de solution contenant 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.

Le flacon se conserve au réfrigérateur avant ouverture puis à température ambiante après ouverture, 28 jours pour le petit conditionnement et 42 jours pour le grand.

1-3- Modalités d'administration et schéma posologique

Le Sativex[®] ne s'utilise que par voie buccale. Il s'administre en sublinguale (action plus rapide) ou à l'intérieur de la joue (action plus lente à se mettre en place).

La mise en place du Sativex[®] passe au préalable par une période de titration indispensable pour atteindre la dose optimale sans déclencher d'effets indésirables importants et pour savoir si le patient est répondeur au traitement : le nombre de pulvérisations est augmenté chaque jour en suivant un schéma bien établi (**Tableau VI**). La dose de l'après-midi/de la soirée peut être prise à n'importe quel moment entre 16 h et le coucher, la dose du matin, elle, lors de l'instauration du traitement doit être prise entre le réveil et midi. Le patient peut, si besoin, augmenter progressivement la dose, à raison d'une pulvérisation de plus sans jamais dépasser 12 pulvérisations/jour et en veillant à laisser un intervalle de 15 minutes entre chacune d'entre elles. Il peut également, en cas d'effets indésirables légers à modérés, diminuer le nombre de pulvérisations par jour.

Une fois la dose optimale obtenue, le patient la maintient et répartit ses pulvérisations sur la journée. Si après 4 semaines de traitement, le patient ne ressent pas d'amélioration significative alors l'arrêt doit être décidé. Selon le dossier de presse « *Sativex[®] en France, une chance ou une perte de chance ?* » 47 % des patients sont susceptibles de répondre à l'indication du SATIVEX[®] après 4 semaines de traitement initial.

Le schéma posologique est personne dépendant et il varie en fonction de la susceptibilité personnelle de chaque individu aux cannabinoïdes.

En cas d'oubli d'une dose :

- Prendre une pulvérisation dès le constat de l'oubli ou dès que l'on en ressent le besoin
- Ne jamais prendre 2 pulvérisations en même temps pour compenser la dose oubliée.

En cas de vomissement, le patient ne doit pas réitérer la dose.

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

Tableau VI : Schéma de titration du Sativex®¹¹¹

1-4- Pharmacocinétique

Il est important de noter avant toute chose qu'il existe une variabilité interindividuelle importante des paramètres pharmacocinétiques.

De façon générale, il présente une absorption relativement rapide, 15 minutes après administration en sublinguale. Une partie du THC subit un métabolisme de premier passage hépatique et est transformée en 11-OH-THC, le principal métabolite du THC. De même, le CBD est transformé en 7-OH-CBD. Hautement lipophiles, les cannabinoïdes sont rapidement distribués dans les tissus riches en lipides, dont le cerveau (organe le plus riche en lipides après le tissu adipeux), où ils sont stockés pendant une période qui peut aller jusqu'à 4 semaines avant d'être progressivement libérés dans la circulation sanguine à dose infra-thérapeutique puis métabolisés et excrétés par l'urine et les fèces.

2- Le MARINOL® ¹¹²

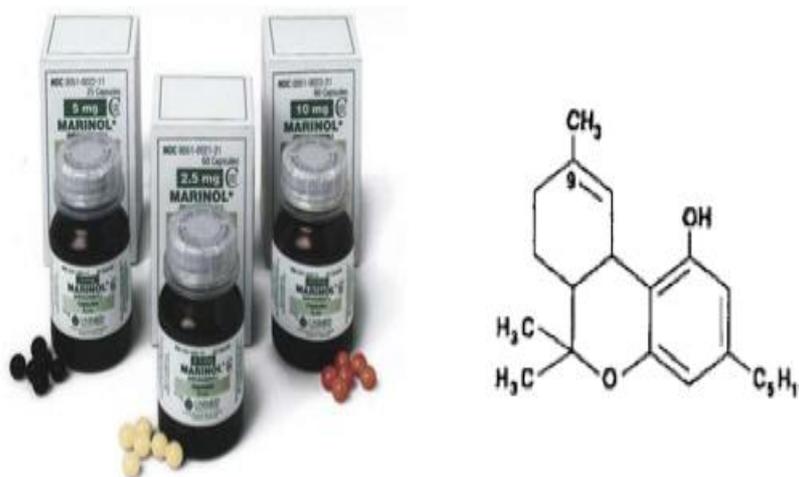


Figure 40 : Présentations pharmaceutiques du Marinol® et sa structure chimique ¹¹⁰

2- 1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription

Le MARINOL® (dronabinol) est indiqué dans « **le traitement de l'anorexie liée au sida associé à une diminution de la masse corporelle** », « **le traitement des nausées et vomissements sévères causés par la chimiothérapie** » ainsi que dans les « **douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements de première ou de deuxième ligne** ».

Il n'y a pas à ce jour de données quant au SMR de ce médicament.

Il s'agit d'un médicament soumis à la réglementation des stupéfiants avec délivrance pour 28 jours maximum, disponible sous Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative après demande sur le site e-saturne et délivré uniquement dans les pharmacies hospitalières.

Les demandes sont effectuées par un médecin et un pharmacien hospitalier à l'aide du formulaire Cerfa disponible sur le site de l'ANSM. Ils se doivent d'informer l'indication thérapeutique exacte et justifier la nécessité du traitement. Le médecin peut, s'il souhaite renforcer la légitimité de sa demande, joindre une bibliographie.

2-2- Composition et présentation

Le Marinol® ou dronabinol est un THC exclusivement synthétique dont la formule chimique est $C_{21}H_{30}O_2$, premier médicament issu du chanvre, commercialisé aux États-Unis depuis 1986, et actuellement disponible en France depuis 2001.

Il se présente sous la forme d'une solution légèrement jaunâtre contenue dans des capsules molles de gélatine existant sous trois dosages différents possibles : 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg. Les capsules ne doivent ni être écrasées ni croquées car le principe actif est contenu dans de l'huile de sésame. Elles sont également composées de divers excipients tels que l'oxyde de fer rouge (capsules de 5 mg), l'oxyde de fer noir (capsules de 5 mg), de la gélatine, de la

glycérine ou encore du dioxyde de titane. Elles se présentent sous couleurs bleu, jaune ou rouge en fonction du dosage.

Les capsules se conservent à une température comprise entre +8 et +15°C ou au réfrigérateur, à l'abri de la lumière.

2-3- Modalités d'administration et schéma posologique

Les capsules sont destinées à être prises par voie orale. Concernant le schéma posologique, il se voit différent en fonction de l'indication pour laquelle il est utilisé :

- Dans l'anorexie liée au sida : la posologie peut varier de 2,5 à 20 mg/jour chez l'adulte. Le traitement est généralement commencé à 5 mg/jour en prenant 2,5 mg avant le repas du midi et 2,5 mg avant celui du soir. Cette posologie est bien sûr adaptée en cas d'effets indésirables importants au traitement en diminuant la dose à 2,5 mg avant le repas du soir mais elle peut également, au contraire, en cas de bonne tolérance, être augmentée à 5 mg deux fois par jour voire à 10 mg si besoin.
- Dans le cas des nausées et vomissements induits par chimiothérapie anticancéreuse : le Dronabinol serait particulièrement efficace avec une dose initiale de 5 mg/m² 1 à 3 h avant la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4 heures après, pour un total de 4 à 6 doses par jour. Si cette dose est insuffisante, elle peut être augmentée par palier de 2,5 mg/m² sans dépasser 15 mg/m²/dose.

Dans ces deux cas, les posologies doivent être prescrites avec vigilance chez la personne âgée et toujours commencées à la dose la plus faible possible.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en souvient sauf s'il s'en rend compte à l'heure où il doit prendre la dose suivante. Dans ce cas, le patient doit sauter la dose oubliée et continuer son traitement normalement mais ne doit en aucun cas doubler la dose.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas réitérer la dose.

2-4- Pharmacocinétique

Ce médicament présente une très bonne absorption avec un taux de THC résorbé à 90 voire 95 %. Cependant, du fait de l'effet de premier passage hépatique (hydroxylation microsomique donnant lieu à des métabolites actifs et inactifs) et sa liposolubilité importante, seulement 10 à 20 % de la dose administrée se retrouve dans la circulation sanguine. La liaison du dronabinol et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol et son principal métabolite actif, le 11-OH-delta-9-THC, sont présents en concentrations quasi équivalentes dans le plasma avec un pic de concentrations atteint 0,5 à 4 heures après la prise d'une dose orale, puis diminution durant plusieurs jours.

Ce médicament est majoritairement éliminé par excrétion biliaire et minoritairement par voie urinaire.

La durée des effets psychoactifs est de 4 à 6 heures, mais son effet stimulant sur l'appétit peut se manifester après 24 heures.

3- L'EPIDYOLEX® 113,114



Figure 41 : Présentation pharmaceutique de l'Epidyolex® 115

L'Epidyolex® a été développé par la société britannique GW Pharmaceuticals.

3-1- Indications thérapeutiques et modalités de prescription

L'Epidyolex est indiqué dans le « **Traitement adjuvant des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de 2 ans et plus, après échec des traitements antérieurs en association à au moins un traitement antiépileptique indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut (notamment valproate, felbamate, Lamotrigine, Rufinamide, Topiramate) ou le syndrome de Dravet (notamment Stiripentol)** ».

Déjà prescrit et distribué sous ATU nominative en France, le 23 septembre 2019, l'EMA a donné son approbation pour son autorisation de mise sur le marché.

Il n'existe pas à ce jour, de données sur le SMR de ce médicament.

3-2- Composition et présentation

L'Epidyolex® est un extrait composé de 98 % de cannabidiol, dénué de toute trace de THC à l'origine de l'effet psychoactif et addictif. D'autres excipients sont retrouvés, notamment de l'huile de graines de sésame ainsi que 10 % en volume d'éthanol.

Il se présente sous la forme d'une solution buvable contenant 100 mg/mL de cannabidiol et se conserve à température ambiante.

3-3- Modalités d'administration et schéma posologique

Il est destiné à être pris par voie orale à l'aide d'une seringue graduée en millilitres. La quantité nécessaire est calculée par le médecin en fonction du poids du patient. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg/kg deux fois par jour. Après une semaine de traitement, la posologie peut être augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour, voire en fonction de la tolérance du patient et des réponses attendues, à une posologie maximale de 10 mg/kg deux fois par jour.

4- AUTRES

4-1- Le CESAMET® 116

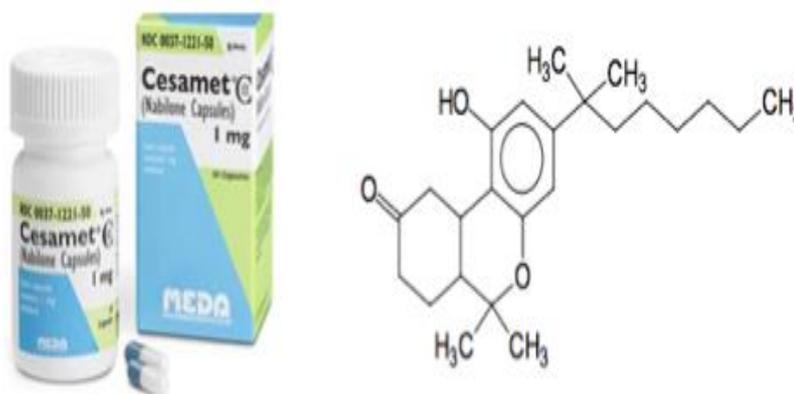


Figure 42 : Présentation pharmaceutique et chimique du Cesamet® 110

4-1-a- Composition et présentation

La nabilone est un cannabinoïde de synthèse chimiquement similaire au THC. Sa formule chimique est $C_{24}H_{36}O_3$. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche et cristalline contenue dans des gélules de 0,5 à 1 mg :

- Une gélule dure n° 2 à coiffe opaque bleue et à corps blanc portant l'inscription C401 imprimée sur la coiffe contient 1 mg de nabilone.
- Une gélule dure n° 4 à coiffe opaque rouge et à corps blanc portant l'inscription C405 imprimée sur la coiffe contient 0,5 mg de nabilone.

On retrouve également plusieurs excipients inactifs : amidon, povidone, talc, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer rouge et colorant.

Les gélules se conservent à température ambiante.

4-1-b- Indications, modalités d'administration et schéma posologique

Le Cesamet® est indiqué dans « **les nausées et vomissements aigus liés aux chimiothérapies anticancéreuses chez les patients ne répondant pas aux traitements conventionnels** ». Aucune donnée sur le SMR n'est à ce jour disponible. Commercialisé au Canada, en Australie, au Royaume-Uni et en Irlande, il n'est cependant pas autorisé en France.

Les gélules sont destinées à la voie orale. La dose usuelle est de 1 à 2 mg deux fois par jour. La première dose doit être administrée la veille de la chimiothérapie, la deuxième étant administrée 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. La posologie peut être ajustée au besoin du patient avec des doses supplémentaires jusqu'à 24 heures après la chimiothérapie sans toutefois dépasser une dose maximale recommandée de 6 mg/jour en fractionnement.

En cas d'effets indésirables importants ou de surdosage (possible aux posologies usuelles), il faut alors ajuster la posologie voire arrêter le traitement le temps de l'amélioration.

4-1-c- Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, la Nabilone est complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est observable environ 2 h après son administration. La demi vie plasmatique du produit présente deux valeurs : 2 h et 35 h, correspondant respectivement à l'utilisation immédiate par les tissus et à son élimination par métabolisme et excrétion. Son métabolisme donne d'ailleurs lieu à de nombreux métabolites sans toutefois que l'on puisse leur attribuer une quelconque activité thérapeutique. Quant à son élimination, elle rejoint celle des autres cannabinoïdes avec une excrétion majoritaire par les fèces et minoritaire dans les urines.

4-2- BEDROCAN® 117



Figure 43 : Présentation pharmaceutique des différentes formes de cannabis existantes chez Bedrocan® 117

Bedrocan, laboratoire hollandais, représente le principal fournisseur de cannabis médical en Europe et ce depuis 2002. Les produits issus de ce laboratoire sont élaborés conformément aux normes techniques et pharmaceutiques les plus strictes à la demande du Ministère de la Santé néerlandais et sous contrôle du bureau du cannabis médical néerlandais.

Pour l’histoire, Bedrocan était initialement une entreprise familiale, fondée par deux beaux-frères en 1984. Elle développait des techniques de culture sous serre s’intéressant particulièrement aux plantes aromatiques. Fort de leur expérience, ils décident alors de postuler à une appel d’offre du gouvernement pour encadrer la culture de cannabis médical et ils furent choisis.

4-2-a- Composition et présentation

Bedrocan commercialise plusieurs variétés délivrées sous la forme de fleurs séchées ou de granules avec chacune d’elles une composition propre en CBD et en THC. Ce sont des formes naturelles du cannabis.

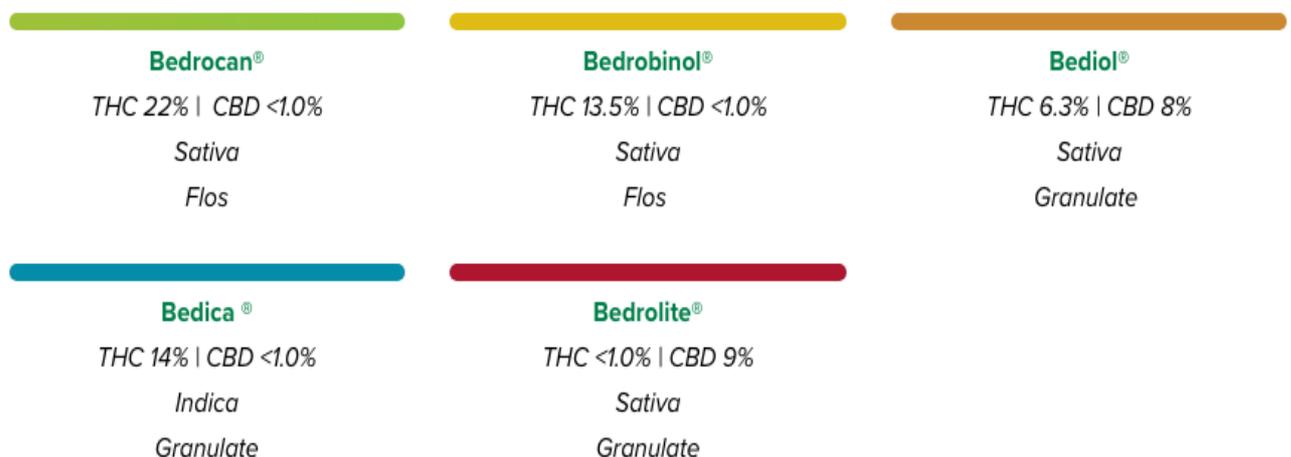


Figure 44 : Différentes compositions chimiques en fonction des variétés commercialisées¹¹⁷

Bedrocan® (forme la plus utilisée et ayant été testée dans plus d’études) et Bedrobinol® sont commercialisés sous la forme de fleurs séchées, tandis que Bediol®, Bedica® et Bedrolite® sont commercialisés sous forme de granules par broyage des fleurs séchées sous forme d’agglomérats de 5 millimètres. Cette seconde forme permet, selon le laboratoire, un dosage plus simple.

Dans la composition de Bedica®, contrairement aux autres, des composés aromatiques sont retrouvés, en particulier le Myrcène, terpène connu pour ses effets calmants et sédatifs.

Sur leur site internet, il est d’ailleurs bien précisé que leur produits sont élaborés selon les normes pharmaceutiques et garantis sans contaminant chimique et microbiologique. Ils sont également soumis à des procédures d’assurance qualité strictes ainsi qu’à des tests réguliers pour détecter tout contaminant (*moisissures, champignons, bactéries, métaux lourds*).



Figure 45 : Différence entre la forme granulée et la forme fleur séchée¹¹⁷

4-2-b- Indications, modalités d'administration et schéma posologique

Aux Pays-Bas, les produits Bedrocan sont délivrés sur prescription dans les officines. Les indications validées par le Ministère néerlandais sont les suivantes :

- Crampes et spasmes musculaires provoqués par la sclérose en plaques ou des atteintes de la moelle épinière ;
- Nausées, perte d'appétit, perte de poids et faiblesse dues au cancer et au sida ;
- Nausées et vomissements provoqués par la médication, la chimiothérapie ou la radiothérapie en cas de cancer, hépatite C, sida ;
- Douleurs chroniques, particulièrement en rapport avec le système nerveux ou provoquées par une détérioration des nerfs ;
- Glaucome résistant à une thérapie.

En France, faute d'AMM ou d'ATUc en cours, ces produits ne sont pas reconnus comme spécialités pharmaceutiques. Ils sont cependant autorisés en cas de demande d'importation dans le cadre d'une prescription magistrale (*Art R5132-29 du code de la santé publique (CSP)*) impliquant l'accord d'un médecin et d'un pharmacien avec une traçabilité complète du produit depuis sa production.

Le mode d'administration varie en fonction de l'action recherchée. L'ingestion sera privilégiée si une action longue est recherchée tandis que la vaporisation sera utilisée pour une action plus rapide. Un appareil spécifique est nécessaire si l'administration par vaporisation est préférée, un seul est actuellement homologué pour un usage non nocif : le Volcano de Storz and Bickel (400 euros).

La posologie quant à elle va varier d'un patient à un autre. Elle doit cependant systématiquement être titrée en début de traitement : les doses sont augmentées progressivement quelque soit le produit utilisé afin d'éviter l'apparition d'effets secondaires.

Voici quelques directives que l'on peut retrouver directement sur leur site internet :

- **Faible dose** : il est préférable de prendre plusieurs petites doses au cours de la journée plutôt que de prendre une dose importante directement.
- **Patience** : le cannabis ne présente pas les mêmes effets en fonction des patients. Plusieurs jours peuvent être nécessaire pour que l'effet soit optimal. Il est conseillé de prendre la même dose pendant plusieurs jours sans être tenté d'en augmenter les quantités. Cela permet de surveiller et de contrôler l'apparition d'effets indésirables.
- **Augmenter la dose lentement** : après quelques jours, le patient peut augmenter la dose, mais toujours très progressivement. Toujours laisser plusieurs jours entre chaque augmentation pour en suivre l'évolution.

4-2-c- Pharmacocinétique

La biodisponibilité moyenne est de l'ordre de 50 % sous forme vaporisée, 25 % sous forme inhalée et 10 % sous forme orale.

Il ne faut cependant pas comparer les posologies entre celle par ingestion et celle par inhalation. L'effet de premier passage hépatique après administration par voie orale hydroxyle le THC en un métabolite avec une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et une plus grande affinité pour les récepteurs CB1.

Spécialité	Principe actif	Forme galénique	voie	Indications	Statut légal
Sativex®	THC + CBD	Spray buccal	orale	Spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu aux traitements conventionnels	AMM
Marinol®	Dronabinol	Capsules molles	Orale	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexie liée au sida - Nausées/vomissements sévères sous chimiothérapie - Douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements conventionnels 	ATU nominative
Epidiolex®	Cannabidiol	Solution buvable	Orale	Convulsions associées au Sd de Lennox-Gastaut ou Sd de Dravet	AMM
Cesamet®	Nabilone	Gélule	orale	Nausées/vomissements liés aux chimiothérapies anticancéreuses	Pas autorisé en France
Bedrocan®	THC + CBD	Bedrocan® & Bedrobinol® : fleurs séchées Bediol®, Bedica® & Bedrolite® : granules	Orale : action longue Inhalation : action rapide	<ul style="list-style-type: none"> - Crampes et spasmes musculaires - Nausées/vomissements, perte d'appétit, perte de poids - Douleurs chroniques - Glaucome résistant 	Pas d'AMM ni d'ATU mais possibilité d'importation pour prescription magistrale

Tableau VII : Tableau récapitulatif des différentes spécialités à base de cannabis existant actuellement et de leur statut légal en France

B- Précautions d'emploi, contre indications et effets indésirables possibles

Toutes les molécules à base de THC sont contre indiquées chez les patients :

- présentant une hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients ;
- présentant des antécédents connus ou suspectés ou des antécédents familiaux de toute maladie psychique (*schizophrénie ou tout trouble psychotique*) ;
- présentant une pathologie cardiovasculaire grave ;
- de moins de 18 ans ou les enfants (absences de données cliniques suffisantes) ;
- enceintes ou qui allaitent ou chez les jeunes femmes en âge de procréer sans moyen contraceptif efficace.

Ces traitements nécessitent certaines précautions d'emploi lors de leur usage, dues aux effets que les cannabinoïdes peuvent présenter sur la santé, comme vu précédemment : troubles de la mémoire, modification de l'humeur, isolement, déconnexion de la réalité, tachycardie, modification de la tension artérielle et dans certains cas une diminution du seuil épileptogène. Une surveillance étroite est nécessaire mettant en jeu aussi bien le personnel soignant, l'entourage du patient et le patient lui-même qui doit avertir son médecin devant tout effet indésirable. Les mesures nécessaires sont alors mises en place (*diminution de la posologie voire arrêt total du traitement en cas d'effets indésirables sévères*).

La présence d'alcool dans certains d'entre eux (*Sativex[®] & Epidyolex[®]*) doit être prise en compte chez les patients souffrant ou ayant soufferts d'alcoolisme sévère.

Le patient doit également être averti de la dangerosité de prendre le volant ou toute machine (*au travail par exemple*) car ce type de médicament altère la capacité de jugement et de réaction.

Lors de l'instauration du médicament, tout traitement antérieur doit être pris en compte. Il est nécessaire de limiter le risque additif en cas de prise concomitante de substances agissant sur le SNC et d'éviter tout risque d'interaction médicamenteuse : *par exemple un suivi et une adaptation posologique doivent être instaurés chez un patient utilisant un médicament contenant du fentanyl ou un de ses analogues (pas rare chez ce profil de patients)*.

Une vigilance accrue devra être mise en place en cas d'administration chez la personne âgée. Lors de la mise en place du traitement, les posologies doivent être augmentées progressivement afin d'éviter des effets indésirables non supportables pour le patient. Les plus cités sont les étourdissements, les vertiges, la somnolence. Plus spécifiquement, peuvent être observés pour :

- Le Sativex[®] : des inflammations de la muqueuse buccale entraînant des douleurs nécessitant d'interrompre les vaporisations sur le site concerné.

- L'Epidyolex® : des éruptions cutanées, une élévation des enzymes hépatiques nécessitant un contrôle biologique à l'initiation, à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois de traitement, puis de façon périodique et en fonction de la clinique, des ASAT/ALAT et de la bilirubine totale.

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons à travers les différents exemples dont nous avons traité, penser que le cannabis possède sa place en thérapeutique dès lors que les traitements conventionnels ne sont plus adaptés ou qu'ils ne sont plus efficaces. Il ne s'agit pas d'affirmer une efficacité supérieure aux molécules existantes, ni même de vouloir les substituer, mais plutôt d'imaginer le cannabis comme une alternative thérapeutique en cas d'échec ou de vide médical. Aujourd'hui, peu de molécules sont disponibles et leur accès est très restreint ce qui oblige de nombreux patients à s'en procurer par leurs propres moyens et ce, quelques fois, au détriment de leur santé.

Il semble nécessaire de s'interroger sur la nécessité d'un accès plus élargi au cannabis à visée thérapeutique par une légalisation de son usage dans ce cadre. Néanmoins, simplifier et/ou autoriser l'accès dans cette indication peut très vite ouvrir le débat sur une légalisation totale du cannabis par la suite. Quelles en seraient les conséquences et qu'est-ce que cela apporterait à la France ? La partie III nous permettra d'apporter quelques éléments de réponse.

Partie III

Les enjeux de la légalisation totale du cannabis

À Travers cette partie, nous étudierons tout d'abord les différentes législations en vigueur dans plusieurs pays d'Europe et du monde. Nous évoquerons ensuite quels enjeux sont concernés par une légalisation totale du cannabis et pour finir, nous analyserons les résultats obtenus quelques années après la légalisation du cannabis dans deux états étasuniens, en Uruguay et au Canada.

I- Focus sur la légalisation à travers le monde

Bien qu'étant une seule et même substance, la législation du cannabis varie beaucoup d'un pays à l'autre.

Selon l'Organisation des Nations Unies (ONU), le cannabis est la substance illégale la plus consommée à travers le monde avec près de 62 millions d'européens (plus de 20 % de l'ensemble de la population adulte) ayant déjà consommé du cannabis et 20 millions en ayant consommé au cours de la dernière année. Ces constatations reflètent l'ampleur du phénomène et entraînent plusieurs interrogations notamment la question sur la manière avec laquelle la loi encadre la consommation du cannabis.

A- Présentation des différents statuts juridiques du cannabis ¹¹⁸

Plusieurs appellations existent pour définir le statut juridique que possède le cannabis à travers le monde. Nous les définirons ici afin de mieux comprendre la position qu'occupe le cannabis dans les divers pays que nous citerons par la suite.

1- La légalisation

Cela signifie que l'usage, la production et la commercialisation de la drogue sont permis. Il s'agit de donner un cadre légal. Toute sanction pénale est abolie. Cela ne signifiant pas que les contrôles réglementaires sont exclus. En effet la légalisation peut être de la plus stricte à la plus libérale, un contrôle de l'état peut être mis en place de la production jusqu'à la vente. On distingue ainsi deux types de légalisation :

- Légalisation dite « partielle » : légalisation limitée à certaines populations ou à certaines circonstances d'usage.
- Légalisation dite « totale » : autorisation de l'achat et de la vente de cannabis sans aucune restriction.

2- La libéralisation

Elle consiste dans le langage économique, à ouvrir un marché à la concurrence légale. Elle permet de déréguler un marché de biens ou de produits de telle sorte que l'état n'intervienne pas ou peu. Appliquée au cannabis, cela reviendrait à supprimer toute interdiction juridique en ce qui concerne l'usage, la détention et le commerce de ce produit.

3- La dépénalisation

Elle correspond à la suppression des sanctions pénales relatives à sa possession ou sa consommation sans pour autant supprimer « l'interdit ». Cela signifie que l'on renonce à

punir pénalement un acte considéré comme un délit. Elle peut aller jusqu'à une déjudiciarisation : ce n'est alors plus une infraction (*c'est le cas de l'ivresse alcoolique chez soi qui est déjudiciarisée alors que l'ivresse publique est une infraction*). Elle peut aussi modifier le niveau de l'infraction du délit à la contravention étant l'infraction pénale la moins grave : sanctions administratives (*amendes, contraventions*). Comme précédemment, on peut distinguer :

- La dépénalisation « partielle » : réduction ou assouplissement des peines prévues par la loi (*par exemple, diminuer les peines d'emprisonnement ou les remplacer par d'autres peines : amende, travail d'intérêt général ou obligation de soins*).
- La dépénalisation « totale » : suppression de toute peine

4- La criminalisation

La production, la distribution et la possession de substances entraînent des sanctions pénales et un verdict de culpabilité menant à l'ouverture d'un dossier judiciaire.

5- La contraventionnalisation

Il s'agit de déclasser une infraction de la catégorie de délit à celle de contravention (définie par le droit français comme l'infraction pénale la moins grave), ou s'agissant d'un comportement préalablement licite, à l'incriminer par voie de contravention.

B- Législation du cannabis à usage récréatif

Nous commencerons d'abord par étudier les législations de différents pays d'Europe puis de quelques pays du monde dans le cadre d'un usage récréatif du cannabis.

1- En Europe

En Europe, la consommation de drogue constitue un problème majeur de santé publique. La plupart des pays européens émettent une distinction entre drogue « douce » et drogue « dure » ce qui permet à chacun de disposer de ses propres lois concernant les stupéfiants, notamment le cannabis, expliquant par conséquent les diversités quant au statut que chaque pays attribue à cette drogue.

On peut distinguer trois groupes de pays suivant le régime d'incrimination du cannabis ⁹⁴ :

1-1- Totalement illégal :

Bulgarie, Chypre, Croatie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Norvège, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Suède, Ukraine, → tous prévoient une peine de prison

1-2- Dépénalisé :

Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Italie, Portugal, République Tchèque, Russie, Suisse.

→ *Par exemple :*

- En **Allemagne**, en fonction des Land une personne peut détenir de 6 à 15 grammes (g) sans risque particulier.
- En **Belgique**, la possession et la culture de cannabis sont autorisées à raison d'un plant et moins de 3 g par personne.
- Au **Danemark**, l'usage personnel de cannabis est passible d'une amende variant selon la quantité trouvée en possession de l'individu (généralement autour de 70 euros). A contrario, la vente ou la culture de cannabis y est totalement illégale et passible d'une peine de prison.
- En **Italie**, la loi prévoit des peines différentes pour la "possession à usage personnel" et le trafic : si l'individu possède plus de 5 g de cannabis alors cela est considéré comme du trafic, en-dessous de 5 g, la personne ne reçoit qu'un simple avertissement.
- Au **Portugal** la quantité maximale autorisée par personne est de 25 g (la détention est considérée comme une infraction administrative à condition que la quantité détenue n'excède pas ce qui peut être considérée comme la consommation moyenne d'une personne pendant dix jours)
- En **Suisse**, la possession et l'usage de moins de 10 g de cannabis ne constituent pas une infraction pénale. En revanche, la possession d'une quantité plus importante, la commercialisation ou la culture restent passibles de sanctions pénales. La Suisse fait la distinction entre le cannabis dit « légal » contenant moins de 1 % de THC et le cannabis « illégal » contenant plus de 1 % de THC.

1-3- Toléré sous réserve

(La consommation de cannabis est tolérée et encadrée notamment dans des lieux dédiés) : Espagne, Pays-Bas, Royaume-Uni

- En **Espagne**, il n'est pas autorisé d'en consommer en public mais aucune interdiction chez soi ou dans des cannabis social clubs ;
- Aux **Pays-Bas**, les coffee shops ne sont en mesure de ne détenir qu'une quantité n'excédant pas plus de 500 g de cannabis et ne sont autorisés à vendre qu'une quantité maximum de 5 g par personne ;
- Au **Royaume-Uni**, les autorités s'assouplissent et tolèrent la consommation de cannabis notamment dans les « Cannabis Social Clubs ». Le trafic et la culture de cannabis restent tout de même totalement illégaux.

D'ici 2021, le Luxembourg, pays frontalier avec l'Est de la France, s'apprête à légaliser totalement le cannabis à usage récréatif. En effet, pour Etienne Schneider, Ministre de la Santé « *Tout interdire ne fait que rendre la chose plus intéressante pour les jeunes. [...] J'espère que chacun de nous va adopter une attitude plus ouverte à l'égard des drogues* ». Cette légalisation sera cependant très encadrée. La mise en place de ces mesures d'encadrement est, à ce jour, encore discutée.



Figure 46 : Statut légal du cannabis à usage récréatif en Europe ¹¹⁹

2- Dans le reste du monde

L'**Uruguay** est devenu en 2013, le premier pays au monde à légaliser totalement le cannabis aussi bien dans sa production, dans sa distribution que dans sa consommation. Ainsi les habitants peuvent en cultiver à domicile (six plants maximum), appartenir à un club cannabique (limité à 45 membres et 99 plants) ou en acheter directement en pharmacies, elles-mêmes approvisionnées par des entreprises privées sur lesquelles l'État garde un contrôle. La production par ces entreprises doit répondre aux normes de qualité UNIT ISO 9001/2015 et être encadrée par un chimiste pharmaceutique, un agronome ainsi qu'un expert de qualité.

Quatre variétés sont disponibles à la vente à 1,40 dollar par petit sachet de 5 g. L'achat est nominatif et limité à 40 g mensuels par usager uruguayen ou possédant un permis de résidence et nécessite l'inscription à un registre national des acheteurs.

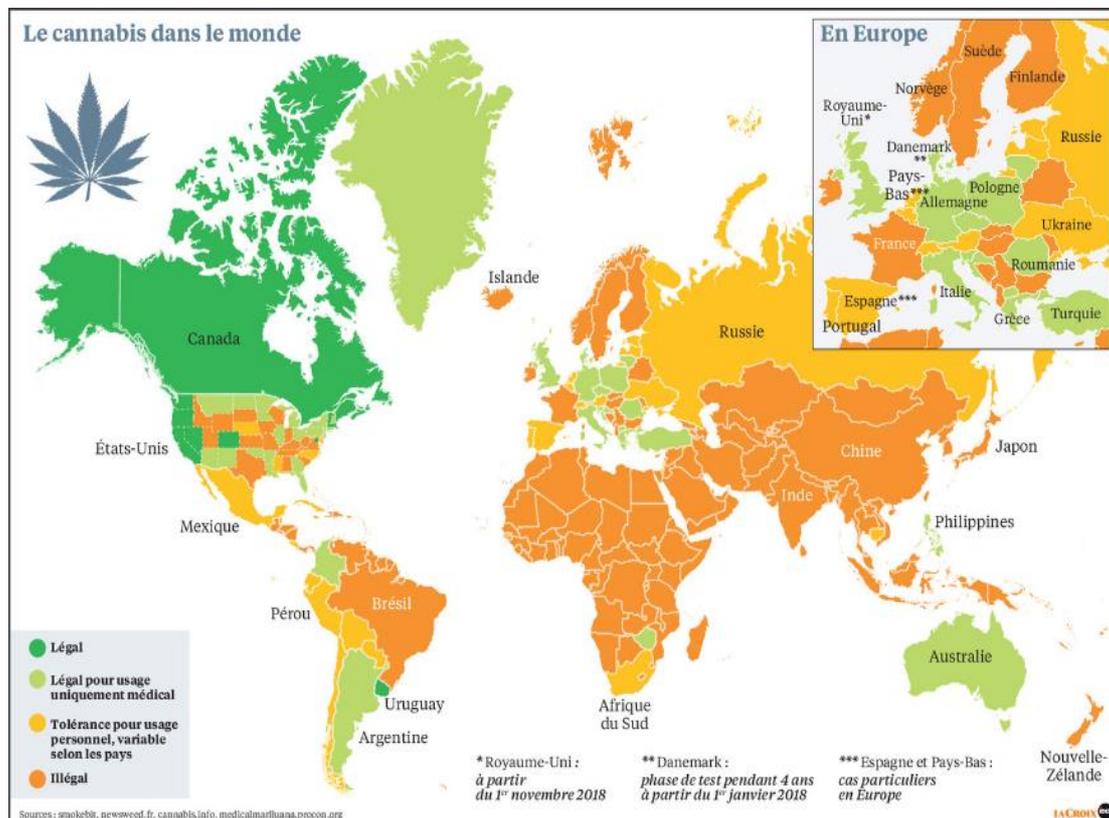


Figure 47: Statut légal du cannabis récréatif dans le monde ¹²⁰

Cinq ans plus tard, **le Canada** rejoint l'Uruguay avec une légalisation totale du cannabis en se basant étroitement sur le système de légalisation mis en place par son prédécesseur. Il devient alors le premier pays du G7 à rendre licite la consommation et la vente de cannabis. Cette décision a pour but premier d'empêcher les jeunes d'avoir accès au cannabis et de supplanter le marché illégal.

La loi prévoit une autorisation pour les adultes (18 ans) de posséder jusqu'à 30 g de cannabis légal en se le procurant auprès des fournisseurs disposant d'une licence pour l'achat en ligne ou d'en cultiver chez soi (jusqu'à quatre plants de cannabis) à partir de graines autorisées par licence. La possession, la production, la distribution et la vente en dehors de ce qu'il est permis par la loi deviennent alors totalement illégales ¹²¹.

Depuis 2019, le Québec a, par ailleurs, pris la décision de limiter l'utilisation de cannabis en interdisant son utilisation dans les lieux publics et en rendant l'accès légal uniquement aux plus de 21 ans (non plus 18 ans).

Aux États-Unis, bien que la loi fédérale interdise la culture, la vente et l'utilisation du cannabis, deux états, le Colorado et Washington ont été les pionniers, en 2012, à légaliser totalement le cannabis. Huit états (*Alaska, Californie, Maine, Massachusetts, Michigan, Nevada, Oregon, Vermont*) les ont ensuite suivis avec chacun des critères différents concernant la quantité tolérée (**Figure 48**). Le Président des États-Unis a, en effet, laissé la prérogative aux états bien qu'au plan fédéral, le cannabis soit considéré comme une substance

dangereuse de catégorie 1 au même niveau que l'héroïne et au-dessus de la cocaïne, C'est une première dans l'histoire de ce pays.

Ainsi, un quart des habitants expérimente un régime légal autorisant l'achat et la consommation de cannabis à titre récréatif pour les adultes à partir de 21 ans (soit 75 millions de citoyens). Les usagers peuvent s'approvisionner en boutique spécialisée ou, s'ils préfèrent par auto-culture (*sauf dans l'état de Washington ou l'auto-culture n'est autorisée qu'à des fins médicales*). Cette consommation reste cependant interdite dans les lieux publics sous peine d'amende⁹⁶.

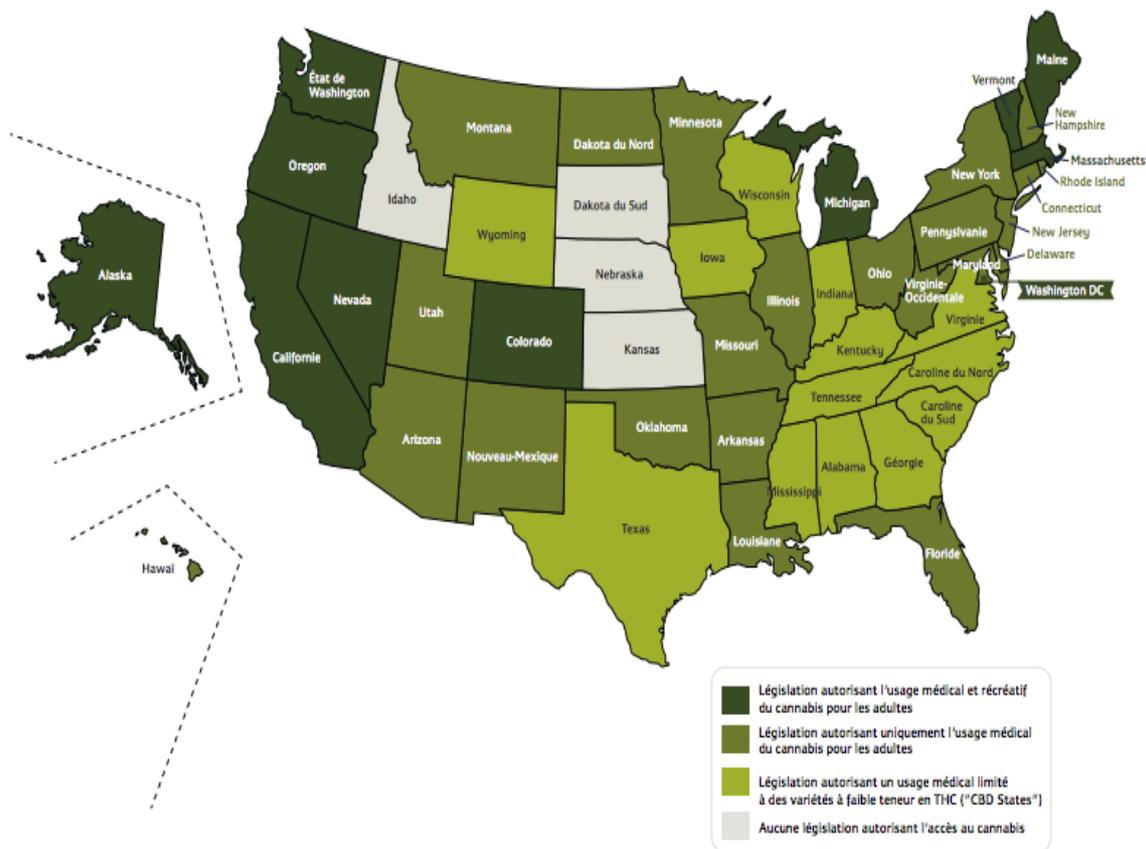


Figure 48 : État des législations sur l'usage récréatif et médical et la vente de cannabis aux Etats-Unis, OFDT (mise à jour en avril 2019)¹²²

Concernant **le continent africain**, on estime à l'heure actuelle, une production de 38 000 tonnes de cannabis annuelle. 7,7 % de la population adulte en consommerait même si la possession, la culture et la vente de cannabis sont dans la majorité des pays totalement illégales. Cependant, de nombreux états tendent à adopter des lois progressives comme par exemple l'Afrique du Sud qui, depuis mars 2017, autorise l'usage de cannabis dans un cadre privé et récréatif suite à une décision de justice, même si aucune réforme n'a été officiellement mise en place.

Sur **le continent asiatique** : le cannabis est illégal mais toléré notamment au Sri Lanka et en Inde dans certaines provinces. En Asie du Sud-Est, l'usage et le trafic de cannabis sont très durement punis notamment en Thaïlande, au Laos, au Vietnam ou en Indonésie tandis qu'au Cambodge l'usage est dépénalisé. En Chine et au Japon, le cannabis est totalement illégal et passible de 5 à 10 ans de prison.

En Russie, la possession, la consommation, la culture ou la vente de cannabis sont totalement prohibées en vertu de l'Article 228 du code pénal russe (la possession ou le transport de plus de 6 g, et la culture de plus de 6 pieds conduisent directement en prison).

En Océanie, l'Australie prévoit une loi divergente en fonction des différents territoires. En effet, certaines parties du pays autorisent la possession de petites quantités de cannabis. Le Territoire de la capitale australienne (ACT) est d'ailleurs allé plus loin en légalisant l'usage personnel du cannabis pour les personnes de plus de 18 ans, la possession de 50 g de cannabis et la culture de deux plants.

Après avoir étudié quelques exemples de cadres législatifs concernant l'usage récréatif du cannabis appliqués dans divers pays, nous allons maintenant nous pencher sur la place juridique que détient l'usage médical du cannabis.

C- Législation du cannabis dit « thérapeutique »

Bien que le cannabis récréatif soit totalement prohibé dans certains pays, le cannabis à des fins thérapeutiques, suscite plus d'indulgence. Nous allons étudier la législation établie en vertu du cannabis médical à travers le monde en l'illustrant par quelques exemples.

1- En Europe¹²³

En Europe, 21 pays sur 28 autorisent, à différents niveaux, le cannabis à usage thérapeutique. Les autorisations d'utilisation sont très variables que ce soit dans les indications médicales, les formes de consommation autorisées ou encore dans l'autorisation de cultiver des plants de cannabis chez soi. Il est important de faire une distinction entre les pays qui autorisent l'usage thérapeutique du cannabis et ceux qui autorisent la mise sur le marché de cannabis naturel ou de médicaments à base de cannabis (**Figure 49**). Nous en citerons quelques exemples.

Les médicaments contenant des cannabinoïdes sont autorisés dans la majorité des pays européens mais il faut noter que l'utilisation de l'herbe de cannabis brute n'est que très rarement autorisée à des fins médicales. Certains permettent aux patients d'avoir accès à des préparations standardisées de cannabis (*Allemagne, Croatie, Danemark, Finlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Suède*) importées ou cultivées dans le pays, d'autres donnent accès aux patients à du cannabis à des fins médicales sous forme de préparations magistrales (*Autriche, Slovaquie*).

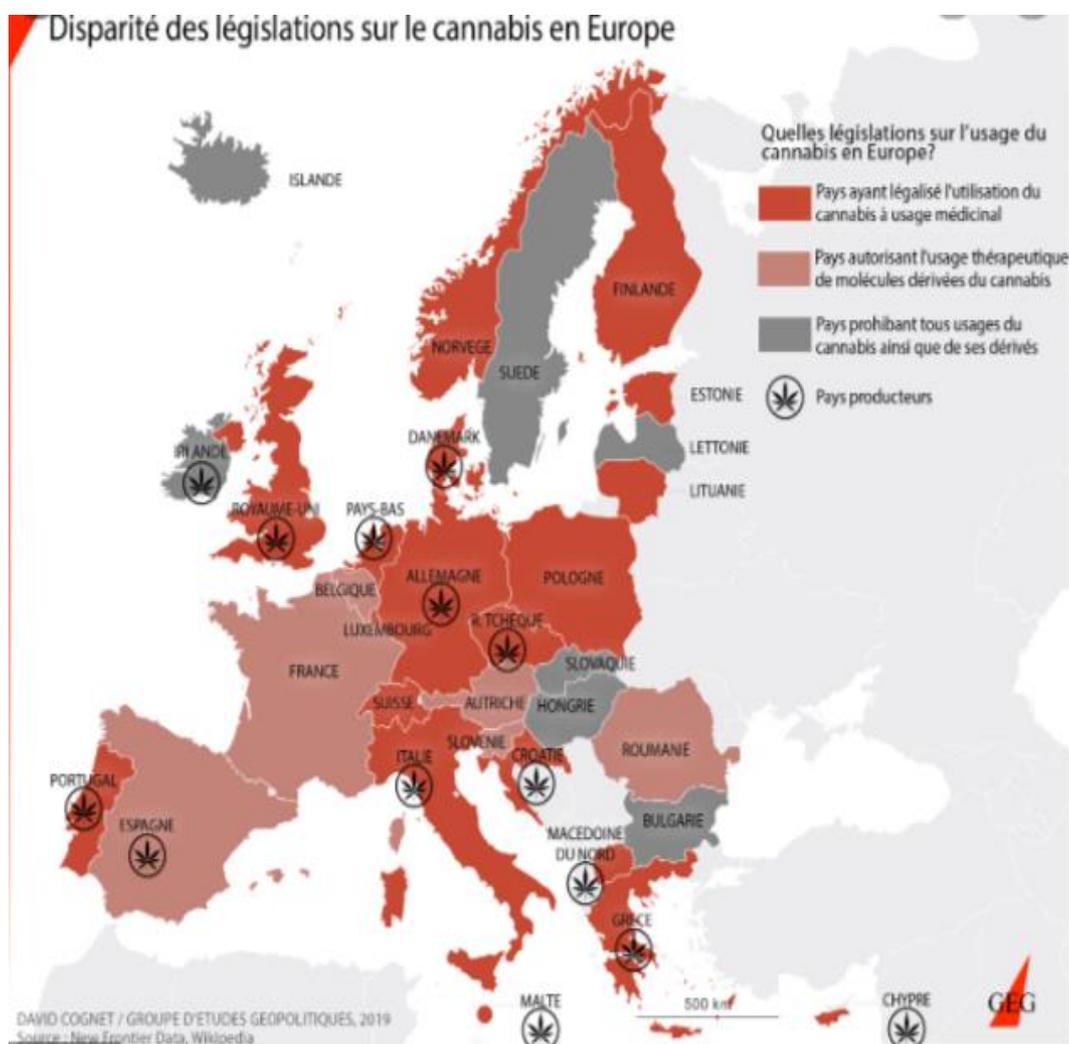


Figure 49 : Disparité des législations sur le cannabis thérapeutique en Europe ¹²⁴

Les Pays-Bas sont, à ce niveau-là, un exemple de système établi depuis de longue date puisqu'ils sont devenus, en 2013, le premier pays à autoriser la consommation de cannabis médical aux patients atteints de pathologies graves réfractaires aux traitements conventionnels (*sclérose en plaque, nausées et vomissements sous chimiothérapie, sida, douleurs chroniques ou syndrome de la Tourette*). Ainsi, sur présentation d'une ordonnance médicale, les patients peuvent se procurer en pharmacie des médicaments à base de cannabis ou de l'herbe de cannabis.

Le cannabis vendu dans ces pharmacies provient exclusivement d'entreprises privées ayant reçu une licence attribuée par le Bureau du Cannabis Médical (BCM). *Bedrocan international* est la première entreprise hollandaise ayant obtenu cette licence en 2003. Pionnière du cannabis médical, elle consacre aujourd'hui la moitié de son stock aux exportations vers plusieurs pays européens.

En République Tchèque, le cannabis médical est autorisé depuis 2013 dans des conditions strictes d'utilisation. L'unique médicament à base de cannabinoïdes autorisé est le Sativex®. Les patients sont également autorisés, dans certains cas, à se procurer des préparations à base de cannabis ou à utiliser directement l'herbe de cannabis. Les prescriptions sont réservées à

un nombre restreint de médecins spécialisés (*oncologues, psychiatres...*) et ce, dans des indications thérapeutiques (*cancer, maladie de Parkinson, sclérose en plaque et psoriasis*) et des quantités très limitées (180 g / mois).

Initialement fournie par la société néerlandaise Bedrocan, elle privilégie désormais une production locale permettant de proposer des prix plus abordables.

En 2015, **la Croatie** devient le premier pays Balkan à autoriser l'utilisation du cannabis thérapeutique dans des indications qui restent cependant très restreintes (*Sclérose en plaque, sida, épilepsie, cancer*). Les médicaments à base de Nabilone (Cesamet[®]), Dronabinol (Marinol[®]) et de Nabiximols (Sativex[®]) sont désormais accessibles par importation (car ils ne possèdent pas d'AMM) sur prescription médicale. En octobre de cette même année, la Croatie a également autorisé la prescription de médicaments contenant du THC y compris les préparations à base de plante (7,5 g de THC maximum par mois).

En 2017, **l'Allemagne** a pris la décision d'autoriser, par tout médecin, la prescription de cannabis à but thérapeutique que ce soit sous la forme de médicaments à base de cannabinoïdes (Nabilone, Nabiximols) ou sous la forme de fleurs de cannabis séchées dans la limite de 100 g par mois. Cette autorisation concerne tout patient dont la maladie engage le pronostic vital ou affecte sa qualité de vie de manière permanente. Dans certains cas une prise en charge par l'assurance maladie peut être possible.

Initialement fournie par importation, l'Allemagne a, depuis 2019, lancé sa propre industrie de production.

En Italie, c'est en 2007 qu'un décret du Ministère de la Santé a permis de classer les dérivés de cannabinoïdes naturels et de synthèse sur la liste des substances considérées comme ayant des vertus thérapeutiques autorisant ainsi leur prescription. Six ans plus tard, des extraits de plante de cannabis ont été ajoutés à la liste. Le Sativex[®] est également autorisé et dispose d'une prise en charge par l'assurance maladie. Ainsi, tout médecin peut prescrire du cannabis dans les douleurs chroniques, la sclérose en plaque, les nausées et vomissements, la cachexie liée au sida ou au cancer.

Ce n'est qu'en Novembre 2018 que **le Royaume-Uni** a autorisé l'accès au cannabis médical (sous forme de pilules ou d'huile) et ce, dans très peu d'indications (*épilepsie sévère, sclérose en plaque, nausées et vomissements sous chimiothérapie*). Les médecins spécialistes sont actuellement les seuls à pouvoir en prescrire après avoir prouvé que le cannabis peut être efficace dans l'indication donnée.

Le Sativex[®] produit par *GW Pharmaceuticals* est le seul médicament à base de cannabinoïdes disponible au Royaume-Uni. Le patient peut, sur prescription, se procurer du Bedrocan, 80 à 95 % moins cher que le Sativex[®].

En Espagne, le statut du cannabis médical a fortement évolué depuis les années 2000. D'abord dépénalisé, une légalisation progressive s'est mise en place avec l'apparition d'une distinction entre le cannabis médical et le cannabis récréatif, distinction qui, jusqu'aux années 2000 n'existait pas. Suite à cela, de nombreuses recherches se sont développées dans le but de connaître la place du cannabis dans des pathologies graves (*cancer, sida, sclérose en plaque, épilepsie*).

En 2001, la Catalogne est devenue la première région d'Espagne à légaliser le cannabis médical.

À l'heure actuelle, seuls les médicaments à base de cannabinoïdes sont disponibles sur prescription mais leur prix étant exorbitant, les patients préfèrent se tourner vers l'auto-culture ou se tourner vers des associations à but non lucratif qui cultivent du cannabis et les revendent à prix coûtant.

2- Dans le reste du monde

Au Canada, le cannabis thérapeutique est autorisé depuis 2001. Il a d'abord été encadré par le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM). Cet encadrement a permis aux patients de détenir légalement du cannabis médical sous forme d'herbe séchée via une entreprise de production (sous licence) Prairie Plant Systems, aujourd'hui connue sous le nom de CanniMed, après autorisation par le Ministre canadien de la Santé (Santé Canada).

Ce programme a été réformé à deux reprises. D'abord en 2014 par le Règlement sur la marijuana à des fins médicales (RMFM) permettant désormais l'autoproduction de cannabis à usage médical, puis en 2016 par le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (RACFM) donnant au patient la possibilité d'y accéder par trois chemins différents après avoir obtenu l'autorisation d'un professionnel de santé (*médecins ou infirmières*) et du gouvernement (Santé Canada) :

- En l'achetant directement auprès d'un vendeur autorisé par le gouvernement fédéral ;
- En s'inscrivant auprès de Santé Canada afin de pouvoir produire lui-même une quantité limitée pour ses besoins médicaux ;
- En désignant quelqu'un qui se chargera d'en produire pour lui.

Depuis que la loi sur le cannabis est entrée en vigueur en 2018, une nouvelle réglementation a vu le jour permettant aux patients des améliorations afin d'avoir un meilleur accès au cannabis médical. Entre autre, la garantie d'un investissement important dans la recherche sur le cannabis et les cannabinoïdes, le soutien pour la recherche et l'approbation de nouveaux médicaments afin de garantir un accès à une gamme d'options médicales.

La limite de possession reste tout de même équivalente à un approvisionnement pour 30 jours ou 150 grammes de marijuana séchée (ou l'équivalent pour toute autre forme) ¹²¹.

Aux États-Unis, de nombreux états ont légalisé le cannabis médical même si le gouvernement fédéral y est fermement opposé. En 1996, la Californie devient le premier état américain à autoriser l'usage médical du cannabis en adoptant la « proposition 215 » baptisée *Compassionate Use Act* permettant aux patients éligibles (*arthrite, cachexie, cancer, sida, épilepsies, migraines, sclérose en plaque*) d'y accéder après recommandation par leur médecin.

Une trentaine d'états ont ensuite suivi l'exemple de la Californie (*Alaska, Arizona, Arkansas, Colorado, Connecticut, Dakota du nord, Delaware, Floride, Hawaii, Illinois, Louisiane, Maine, Maryland, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Missouri, Montana, Nevada, New Hampshire, New Jersey, Nouveau Mexique, New York, Ohio, Oklahoma, Oregon, Pennsylvanie, Rhode Island, Utah, Vermont, West Virginia, Washington D.C*) avec chacun une législation propre quant aux variétés de cannabis et aux quantités autorisées (**Figure 48**).

Les patients éligibles peuvent faire la demande d'accès, auprès de leur état, à la « medical marijuana card ». Cette carte d'identité leur permet d'accéder à des dispensaires de marijuana médicale, de se le faire livrer ou encore de cultiver chez eux du cannabis à des fins médicales. Cette carte est généralement valable 12 mois, à la suite desquels une nouvelle évaluation par le médecin est nécessaire. Elle n'est dispensée qu'aux patients résidents et une preuve de résidence est d'ailleurs demandée lors sa délivrance.



Figure 50 : Medical marijuana card ¹²⁵

Peu après la légalisation du cannabis récréatif en 2013, au cours de la même année, l'**Uruguay** a reconnu et réglementé l'usage du cannabis médical sous autorité du Ministère de la Santé publique. La réglementation du cannabis médical est quasiment identique à celle du cannabis récréatif. Les patients doivent d'abord s'enregistrer auprès de l'Institution pour le Contrôle et la Réglementation du Cannabis (IRCCA) afin d'avoir accès au cannabis en pharmacie. Les quantités autorisées ne diffèrent pas de celles pour usage récréatif, soit 10 g par semaine et pas plus de 40 g par mois. Ce programme d'accès au cannabis médical est cependant réservé aux patients âgés de plus de 18 ans.

Sur le continent asiatique, le sujet reste pour la majorité des pays toujours tabou. Ainsi peu de pays s'intéressent à l'usage du cannabis médical.

Israël fait partie des quelques pays ayant reconnu l'usage du cannabis à titre thérapeutique sous l'approbation et la supervision de l'Israeli Medical Cannabis Agency (IMCA). Elle autorise quelques cultivateurs à produire du cannabis en suivant un guide de bonnes pratiques agricoles, de fabrication, de distribution, de sécurité et cliniques, le «Medical Grade Cannabis Cannacopeia» mis directement à disposition par l'IMCA. Le cannabis produit est par la suite, directement fourni aux pharmacies sous forme d'huile ou de fleurs séchées. Son usage reste cependant réservé à une liste restreinte de patients présentant une réponse insatisfaisante aux autres traitements. Les indications approuvées comprennent le cancer, les maladies inflammatoires de l'intestin, les douleurs neuropathiques après plus d'un an de traitement dans un centre antidouleur, la cachexie liée au sida, les maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, le syndrome de Tourette (*maladie neurologique caractérisée par des tics involontaires, soudains et intermittents, accompagnée de tics moteurs et verbaux*), le syndrome de stress post-traumatique et les maladies en phase terminale. Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone ne sont pas accessibles comme médicaments autorisés. Le Sativex® est autorisé pour le traitement de la spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques et comme traitement d'appoint des douleurs cancéreuses. Il est remboursé par les caisses d'assurance maladie ou le système de sécurité sociale de l'État¹²³.

En Asie du Sud Est, la Thaïlande a également franchi le pas en devenant le premier pays à autoriser la culture de cannabis à usage thérapeutique en permettant l'accès sur ordonnance à cette alternative dans certaines maladies graves (*par exemple, le cancer*).

Sur le continent africain, le Lesotho, en Afrique du Sud, est le seul pays qui autorise non seulement, comme vu précédemment, la culture du cannabis, mais également son usage thérapeutique. Le cannabis disponible ne contient cependant que très peu de THC (0,03 %) et est donc principalement constitué de CBD, agent non psychoactif.

Il est également important d'évoquer le cas du Maroc, pays signataire de diverses conventions des Nations Unies sur les stupéfiants psychotropes, qui détient, selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime), une place centrale dans la production clandestine de haschich et son exportation majoritaire vers l'Europe participant ainsi à alimenter le marché noir du cannabis malgré son illégalité la plus totale dans ce pays.

En Océanie, le gouvernement australien a légiféré en 2016 pour permettre aux patients d'accéder au cannabis médical. Cette réforme se heurte cependant à la résistance des médecins estimant qu'il y a peu de données scientifiques concernant cette substance pouvant permettre de justifier sa prescription. À cette difficulté, s'en ajoute une autre : le coût d'importation des produits à base de cannabis n'est pas pris en charge par le système australien et laisse donc les patients face à des sommes conséquentes (*par exemple 400 AUD (soit environ 250 €) par mois pour du CBD de qualité pharmaceutique pour traiter*

l'épilepsie) que beaucoup ne possèdent pas.

Après avoir parcouru la législation appliquée dans plusieurs pays d'Europe et du monde, il est maintenant nécessaire de se pencher sur la France jugée comme beaucoup trop répressive sur le sujet par un bon nombre de citoyens.

D- État actuel en France

1- Le cannabis en tant que drogue : une politique essentiellement répressive

En France, la loi du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses représente le texte principal en matière de lutte contre les stupéfiants. Elle punit le trafic et l'usage des produits stupéfiants, en distinguant bien ces deux points, car la loi cherche avant tout à punir les trafiquants et à soigner les toxicomanes. C'est pourquoi le trafic tombe sous le coup du code pénal, tandis que l'usage est régi par le code de la santé publique.

1-1- Usage de cannabis

"Faire usage" de stupéfiants signifie en consommer. L'utilisateur de stupéfiants est donc celui qui consomme un produit classé comme stupéfiant. L'usage s'entend au sens de consommation ou d'absorption (peu importe le mode d'administration), qu'il soit habituel ou occasionnel, individuel ou collectif, d'une substance classée comme stupéfiant.

Comme le prévoit l'article L3421-14 du code de santé publique l'utilisateur encourt un an d'emprisonnement, 3 750 € d'amende ou l'une de ces deux peines seulement. Elle peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et/ou 75 000 € d'amende « lorsqu'elle a été commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel (y compris intérimaire) d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport ».

Dans certains cas, le Procureur de la République peut avoir recours à des mesures alternatives aux poursuites (*rappel à la loi, stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants à ses frais par exemple*). Des interdictions professionnelles en découlent parfois.

1-2- Trafic de cannabis

Par trafic, on entend la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi.

D'après les articles 222-34 du code pénal :

- le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants (trafic) sont punis de 10 ans d'emprisonnement et 7 500 000 € d'amende ;

- la production et/ou la fabrication illicites de stupéfiants sont un crime, passible de 20 ans de réclusion criminelle et d'une amende de 7 500 000 €, cette peine pouvant être portée à 30 ans si les faits sont commis en bande organisée ;
- l'exportation et/ou l'importation illicites de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et d'une amende de 7 500 000 €, peine pouvant être portée à 30 ans si les faits sont commis en bande organisée ;
- des peines équivalentes sont prévues en cas de délivrance de stupéfiants au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance, ou de facilitation, par quelque moyen que ce soit, d'usage illicite de stupéfiants ;
- la cession ou l'offre illicite de stupéfiants à une personne en vue de sa consommation personnelle peut être punie de 5 ans d'emprisonnement et 75 000 € d'amende, la peine d'emprisonnement étant portée à 10 ans lorsque les stupéfiants sont, notamment, offerts ou vendus à des mineurs.

1-3- Provocation à l'usage

L'article L.3421-4 du code de la santé publique interdit la provocation à l'usage ou au trafic de stupéfiants ou de substances présentées comme telles, même si cette provocation est restée sans effet. Ces faits peuvent être punis d'une peine de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende.

Comme nous pouvons le constater, la France est soumise à une politique très stricte en stupéfiants mais il est important de noter qu'elle reste le pays le plus consommateur de cannabis en Europe.

Remarque : en France, le CBD n'est pas classé comme stupéfiant. Il est donc légal. La possession et le don de fleurs de chanvre à moins de 0,2 % de THC ne sont également pas interdits.

Depuis septembre 2020, une amende forfaitaire délictuelle est mise en place et généralisée pour tous les usagers de drogues. Celle-ci s'élève à 200 €, minorée à 150 € si elle est payée immédiatement et majorée à 450 € en cas de retard. Cette nouvelle loi est prévue, selon l'État, pour alléger la charge de travail des forces de l'ordre et désencombrer les tribunaux puisque les fumeurs de cannabis ne seront plus systématiquement passibles de poursuites judiciaires. La marge d'appréciation est laissée aux policiers sur le terrain. Pour être éligible à cette amende, l'utilisateur ne doit pas être en possession de plus de 100 g de cannabis.

2- Le cannabis thérapeutique en France

L'accès au cannabis dans un cadre médical reste difficile car aujourd'hui, aucune distinction n'est faite aux yeux de la loi entre la consommation de cannabis à des fins récréatives et son usage à des fins thérapeutiques. L'accès est restreint à quelques spécialités accessibles sous des conditions strictes et limitées à des indications médicales peu nombreuses, avec un usage et un schéma très individualisé selon chaque patient. Seuls le Sativex[®] et l'Epidiolax[®] possèdent aujourd'hui une AMM, le Marinol[®], est disponible sous ATU.

Loin d'être pionnière en la matière, la France a pris la décision, en octobre 2019 de se lancer à son tour et de rejoindre les nombreux pays s'étant déjà positionnés dans la mise en place du cannabis ou des dérivés cannabinoïdes à des fins thérapeutiques. En effet, après concertation du comité d'experts scientifiques spécialisés (CSST) présidé par le Pr Nicolas Authier (médecin psychiatre spécialisé en pharmacologie et addictologie), l'Assemblée Nationale a voté en faveur de cette expérimentation pour une durée de deux ans. Elle vise avant tout à préparer une éventuelle généralisation de ce traitement en évaluant et sécurisant les circuits de dispensations et de suivis des patients qui seront proposés en cas de mise en place définitive.¹²⁶

Le comité d'experts a, dans un premier temps, en 2018, analysé la littérature scientifique et les expériences d'autres pays l'ayant déjà mis en place, interrogé les patients et les professionnels de santé. Les experts ne s'attarderont pas, au cours de cette initiation, à juger de l'efficacité du cannabis à usage thérapeutique.

Initialement prévue pour septembre 2020, l'expérimentation débutera au plus tard en janvier 2021 en raison de la mobilisation imprévue des autorités de santé sur la gestion de l'épidémie de Covid-19.

Près de 3 000 patients souffrant de maladies graves réfractaires aux traitements conventionnels (*douleurs neuropathiques réfractaires, certaines formes d'épilepsies pharmacorésistantes, nausées et vomissements sous chimiothérapie, spasticité douloureuse dans la sclérose en plaque, en soins palliatifs*) seront inclus dans le protocole sur la base du volontariat et pourront bénéficier d'un accès gratuit (le temps de l'expérimentation) au cannabis thérapeutique sous forme d'extraits ou de fleur séchée incluant des formes à libération immédiate (*formes sublinguales, présentations ^[1]_[SEP] destinées à l'inhalation comme de l'huile ou des sommités fleuries séchées ^[1]_[SEP] pour vaporisation*) et des formes à libération prolongée (solution buvable, capsules d'huile).

Après une prescription initiale hospitalière sur ordonnance sécurisée, établie par des médecins spécialistes, neurologues ou médecins de la douleur, le patient devra d'abord se fournir en pharmacie hospitalière, après quoi, il pourra se rendre dans sa pharmacie de ville pour effectuer ses différents renouvellements. Il sera également possible, après stabilisation du traitement, de se faire renouveler son ordonnance par son médecin généraliste. Pour y participer, les professionnels de santé volontaires (*médecins, pharmaciens*) devront justifier d'une formation accessible en e-learning.

Lors de cette expérimentation, la France devra avoir recours à des producteurs étrangers pour se fournir en cannabis. En effet, l'article R.5132-86 du Code de la Santé Publique maintient le caractère interdit de la culture de cannabis, y compris à des fins thérapeutiques, excédant 0,2 % de THC. La question d'une production nationale est posée mais il faudrait pour cela faire évoluer la législation, chose qui dans l'immédiat ne peut être réalisée à temps pour faire face aux besoins prochains.

Un suivi national sous forme d'un registre national électrique sera mis en place pour assurer une évaluation du rapport bénéfices/risques. Une évaluation régulière des effets indésirables par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance sera établie et permettra l'utilisation des données pour le développement de la recherche.

Cette expérimentation laisse penser que la France souhaite, malgré son retard par rapport aux autres pays, réellement se pencher sur la question du cannabis. On peut supposer, qu'au même titre que les États-Unis par exemple, la France légalisera, dans un premier temps, le cannabis médical puis par extension, le débat sur une légalisation totale resurgira au sein des discussions. Il est donc nécessaire, avant toute légalisation, de se pencher sur les divers enjeux que représenterait une telle décision. Qu'est-ce que cela apporterait, en termes de bénéfices mais également d'inconvénients à la France ?

II- Les enjeux économiques et sociaux, de santé publique, politiques et médicaux

Depuis peu, le débat sur la légalisation du cannabis entre dans une phase rationnelle et occupe de plus en plus une place centrale. Les acteurs de l'addictologie et de la santé publique ont longtemps dénoncé l'inefficacité d'une politique prohibitionniste dans le cadre du cannabis. Aujourd'hui, malgré la frilosité de la France, et en s'appuyant sur l'exemple de ses prédécesseurs, les digues commencent à se fissurer laissant la place aux débats quant aux enjeux que la légalisation implique, c'est là l'objet de la réflexion à suivre.

A- Les enjeux politiques

Ce débat sur la légalisation du cannabis a jusque-là toujours été écarté d'un revers de main par les exécutifs qui se sont succédés. Nul doute que cette problématique est au cœur des enjeux électoraux puisqu'elle est très facilement reprise par les politiques qui d'un bord à l'autre ont des approches radicalement différentes.

Depuis plusieurs années, la politique conservatrice se voit confrontée à des fortes critiques. Jusqu'en 1978, aucune distinction n'était faite entre les drogues « dures » et les « douces » :

- La loi de 1970 ne distinguait pas les différents types de stupéfiants : le cannabis est traité d'un point de vue légal au même titre que l'héroïne ou les drogues de synthèse ;
- En mai 1978 : la « circulaire Peyrefitte » préconise d'opérer une distinction entre le cannabis et les autres drogues ;
- En mai 1987 : la « circulaire Chalandon » introduit une différence entre usagers occasionnels et réguliers ;
- Jusqu'à initier une différence au début des années 2000 avec la « circulaire Perben » qui prône une réponse pénale adaptée aux usagers simples : il s'agit d'effectuer un simple rappel à la loi.

Nul doute pour certains politiques, ces évolutions ne sont là que dans le seul but de calmer les revendications d'une jeunesse à cran. Pour eux, légaliser le cannabis, c'est décider de faire une croix sur la sécurité : cette sécurité est, pour eux, un levier électoral et un outil de communication politique de premier choix permettant de légitimer les actions entreprises d'un gouvernement : la politique du chiffre. Elle consiste à récompenser les différents commissariats et fonctionnaires de police en fonction des résultats de leur brigade : naturellement, cela peut pousser les fonctionnaires de police à « gonfler » leurs chiffres en se focalisant sur les petits délits ne nécessitant qu'une interpellation rapide, comme l'usage du cannabis par exemple. En France, le nombre d'interpellations pour usage simple a été multiplié par 50 depuis 1970 et sur 145 000 interpellés pour stupéfiants chaque année, 90 % sont des consommateurs de cannabis. Le nombre de décisions en justice pour usage simple a donc explosé en quelques années, et la justice ne peut engager des poursuites ou appliquer des peines dans chaque cas. Des décisions alternatives sont donc souvent trouvées. Il est donc de nature, de se demander l'intérêt de ces nombreuses arrestations pour simple « usage » dès lors que la justice est submergée et n'applique donc pas les lois prévues (délai de présentation devant des tribunaux débordés, sanctions pouvant aller jusqu'à des peines de prisons dans un pays où les prisons sont déjà saturées). De nombreux syndicats appellent aujourd'hui à freiner cette « course aux chiffres » et à se focaliser sur les aspects plus riches de leur métier.

Les petits et grands réseaux de trafiquants, à l'origine du problème, sont souvent complexes à démanteler. Chacun d'entre eux nécessite de longues investigations, peu compatibles avec cette politique du chiffre, pour des forces de l'ordre en sous effectif, qui est le plus souvent uniquement tournée vers les usagers (consommateurs)¹²⁷.

De plus, ces interpellations à la chaîne varient beaucoup d'un territoire à un autre, notamment entre les zones rurales, urbaines et péri-urbaines. Elles sont souvent concentrées dans les « cités » et prennent une tournure différente en fonction de l'origine sociale de l'utilisateur, aboutissant à des discriminations socio-ethniques, d'ailleurs épinglées par la Commission nationale consultative des droits de l'Homme. Cela attise des tensions entre les institutions de maintien de l'ordre et certains segments de la population, entraînant une cassure du lien social. Il convient de ne pas sous-estimer les vertus pacificatrices d'une légalisation.

Certaines de ces politiques conservatrices restent, cependant, ouvertes à une légalisation du cannabis pour usage thérapeutique face à une demande croissante des Français. Selon l'OFDT, 49 % des français souhaitent que le gouvernement se penche sur la question, et près de 9 français sur 10 y sont favorables. Le gouvernement d'Edouard Philippe a affirmé que « la position du gouvernement est très claire : il n'y aura pas de légalisation du cannabis, une réflexion est en cours sur l'usage thérapeutique ».

Cette position n'a pas manqué d'être appuyée, puisqu'en septembre 2020, après deux mois d'expérimentation dans quelques villes (*Marseille, Lille, Reims, Rennes*), le Premier Ministre, Jean Castex, a annoncé la généralisation d'une amende forfaitaire de 200 € à tout le territoire pour tout usage de cannabis. Elle ne concerne cependant pas les mineurs et se limite à la possession de 100 g pour le cannabis comme vu précédemment.

Cette nouveauté, n'est pour d'autres, qu'un moyen d'enrichir l'État sans pour autant lutter contre les vrais problèmes de société qu'engendre cette politique répressive. Pour Farid Ghehiouèche, consommateur quotidien de cannabis depuis l'âge de 15 ans et président fondateur de l'association « Cannabis sans frontières », cette mesure n'aura pour effet qu'un renforcement du trafic et de l'implication des plus jeunes, ce contre quoi la France prétend vouloir lutter. En effet, cette loi ne concerne pas les moins de 18 ans, ce qui peut amener à renforcer leur rôle dans le trafic.

Cette position longtemps tenu par une écrasante majorité politique est aujourd'hui remise en question par de nombreux partis politiques Français.

Lors de l'élection présidentielle de 2017, nombreux sont ceux qui se sont exprimés sur le sujet de la légalisation et de la dépénalisation de l'usage du cannabis. En effet, de plus en plus de voix remettent en question ce système prohibitionniste, rétrograde et inefficace. Pour le parti écologiste de Cécile Duflot « la légalisation des drogues dites douces et la dépénalisation des autres permettra de faire cesser les trafics, les violences et de lancer un travail de prévention et de soins ambitieux », le parti socialiste de Benoit Hamon pense également « qu'il faut sortir de cette hypocrisie absolue où l'on sait que cela ne marche pas. Mais comme ça ne va pas rapporter de voix que de dire qu'il faut dépénaliser le cannabis, on ne touche pas à ces débats. »

Le second argument souvent évoqué par ces partis est le manque à gagner que subit la France en n'ayant pas la main mise sur le commerce de cannabis. C'est pourquoi suite à la crise économique du Covid19 que nous traversons, de nombreux députés, politiques de tout bord, dont le parti présidentiel, ont déposé une proposition de loi visant la légalisation et l'encadrement du commerce de cannabis.

B- Les enjeux économiques et sociaux

Comme nous l'avons vu précédemment, en dépit d'une des législations les plus répressives de l'Union Européenne, les français, notamment les mineurs, sont parmi les plus gros consommateurs de cannabis de l'UE. Cette politique répressive n'est, de plus, pas sans conséquences tant au niveau économique que social.

1- Coûts et conséquences sociales que le cannabis génère actuellement à la France^{127, 128, 129}

Cette politique de « guerre aux drogues » que la France s'efforce à maintenir depuis près de 40 ans à l'égard du cannabis représente aujourd'hui un budget relativement conséquent pour le pays et ne permet pourtant pas d'enrayer la situation, bien au contraire.

La lutte contre le cannabis coûte cher à la collectivité. Elle est responsable d'une mobilisation importante des ressources des forces de l'ordre en y détachant des milliers de policiers et de gendarmes. Ceci provoque non seulement un engorgement de la police, de la justice et des douanes qui ont donc moins de temps à consacrer à d'autres missions, mais également un coût

relativement conséquent en terme de dépenses publiques puisqu'elle gèle des moyens très importants et coûte un temps précieux (**Tableau VIII**). Ces dépenses sont aujourd'hui estimées à près de 568 millions d'euros dans la lutte contre le cannabis et peuvent s'élever à 919 millions d'euros si l'on prend en compte tout ce que les emprisonnements liés au cannabis engendrent : pertes de revenus, de production et de prélèvements obligatoires.

À titre d'exemple, certains rapports publiés par l'OFDT évaluent le coût moyen d'une interpellation liée aux stupéfiants à 3 300 € et estiment le coût théorique annuel total des interpellations à 3 milliards d'euros.

Type de coût	Montant en euros
Coût de mise en œuvre de la loi par consommateur quotidien et/ou problématique	1 368,70
Coût d'une interpellation	3 366,11
Coût moyen d'un procès ILS	1 831,58
Coût moyen d'une incarcération ILS	16 967,67

Tableau VIII : Coût de mise en oeuvre de la loi concernant les drogues illicites¹²⁹

Face à ces nombreux moyens déployés par l'État français, aucune entrée d'argent n'est observée, puisque le cannabis étant illégal, les usagers se le procurent par des marchés clandestins qui échappent par conséquent à l'impôt. Cette prohibition du cannabis a donc pour conséquence de renvoyer dans le domaine de l'économie informelle (parallèle) un marché dont le chiffre d'affaire est estimé à près d'un milliard d'euros. Économie dont l'une des conséquences est l'absence de contrôle sur les produits et sur les acteurs du marché.

Outre les conséquences financières, on y trouve également des conséquences sociales importantes puisque ce système de prohibition n'empêche en aucun cas l'accès à cette drogue par des marchés illicites. Une drogue dont la composition est souvent incertaine puisqu'elle peut, dans certains cas, être coupée avec d'autres substances plus ou moins toxiques dans le but d'être plus rentable pour son revendeur, ce qui la rend donc beaucoup plus dangereuse pour le consommateur. De plus, ce marché est aujourd'hui très facilement accessible à tous, aussi bien aux plus vieux qu'aux plus jeunes, ce qui rend la protection des plus fragiles plus compliquée, en particulier celle des mineurs.

L'alimentation de ce marché alternatif est à l'origine de conséquences extrêmement dommageables puisqu'elle favorise l'émergence du crime organisé, de la corruption voire du terrorisme, le trafic de drogue étant leur première source de revenu. En effet, le volume financier que génère ce trafic permet, entre autre, de corrompre le réseau de la finance mondiale à travers des opérations de blanchiment d'argent, de corrompre des fonctionnaires voire des élus, d'être à l'origine d'une alimentation de la violence et des guérillas et donc d'une insécurité globale ambiante. Une paupérisation des zones sensibles via une dégradation de l'environnement (*vandalisme, vols, appropriation de l'espace public par des individus violents et des organisations criminelles, etc.*) est également observée. Ce régime prohibitionniste explique une part importante de la violence liée aux drogues. En effet, l'absence d'autorité extérieure susceptible d'encadrer les échanges marchands, est

responsable de l'instauration de la loi du plus fort et surtout, les profits engendrés détournent les plus faibles d'un fonctionnement normal dans nos sociétés. Dans cette même perspective nous pouvons penser qu'une légalisation contribuerait à une baisse du niveau général de la délinquance par la baisse des ventes occultes engendrées. Exaspérés par ce trafic de cannabis, de très nombreux habitants de quartier ont d'ailleurs exprimé leur souhait d'une légalisation du cannabis espérant ainsi abolir l'insécurité ambiante.

Il est nécessaire aujourd'hui, d'admettre que le caractère interdit fait perdre toute possibilité de contrôle laissant la place à ces réseaux criminels. Réformer le système de prohibition promu par la France depuis plusieurs années devient une nécessité !

2- La légalisation du cannabis : conséquences économiques et sociales

Selon plusieurs économistes, dont font partie Emmanuelle Auriot et Pierre-Yves Geoffard, une légalisation du cannabis permettrait de rapporter à l'État de nouvelles recettes fiscales théoriques pouvant s'élever jusqu'à près de 2 milliards d'euros dues à l'imposition du cannabis avec les taxes appliquées, si un marché légal venait à se créer. Sans parler de ces potentielles recettes fiscales, légaliser le cannabis engendrerait une grande économie à l'État, qui comme nous venons de le voir, consacre un budget colossal à la lutte contre « cette drogue ». Un effet positif sur les finances publiques serait observé, puisque les économies faites en terme de coût de répression et de justice envers les usagers seraient bien plus élevées que les coûts d'encadrements du marché si cela venait à se mettre en place.

Il est, cependant, important de noter qu'une prohibition économique n'est pas non plus l'objectif de la légalisation du cannabis. Elle se traduit par une pression fiscale trop forte qui a par conséquent le même effet qu'une prohibition légale puisqu'elle bloque l'accès aux plus modestes et favorise donc la résurgence d'un marché noir au même titre que la situation initiale. Il est donc important de définir un niveau de taxe à ne pas dépasser afin que tout le monde puisse avoir accès au cannabis légal évitant ainsi toute nécessité d'approvisionnement par le chemin illégal.

En cas de légalisation, l'état doit également pouvoir assurer des produits de qualité pour se différencier du marché parallèle et en quantité suffisante pour répondre à la demande et assécher l'approvisionnement des usagers via les marchés noirs. En premier lieu, il est nécessaire de pratiquer des prix payés aux producteurs suffisamment élevés pour assurer le développement de la filière, tout en maintenant des prix payés par les consommateurs suffisamment bas pour faire concurrence à cette voie illégale. Cependant un dilemme sera très certainement posé lors des discussions, puisque d'une part le prix ne doit pas être trop élevé afin de concurrencer le marché clandestin (*souvent issu de pays producteurs où le salaire moyen est très bas*) et le faire disparaître mais il ne doit pas non plus être trop bas pour ne pas encourager à la consommation par une banalisation. Or nous savons qu'en cas de légalisation du cannabis une bataille des prix éclatera et qu'une baisse considérable des prix sera appliquée tant bien que mal par les trafiquants pour conserver des parts du marché. Le seul moyen de les contrer serait donc d'appliquer, dans un premier temps, un prix d'éviction (au détriment du poids de la fiscalité), c'est à dire un prix suffisamment bas pour appauvrir leur

demande puis par la suite, une fois le marché illégal éradiqué d'augmenter progressivement et avec modération le prix.

Deux autres points essentiels doivent être pris en compte en cas de légalisation du cannabis :

Premièrement, il est important de ne pas dissocier légalisation et répression qui sont deux instruments politiques qui ne s'opposent pas mais qui se complètent. Légaliser n'est pas synonyme de vente libre. Légaliser permet de mettre en place un cadre réglementaire pensé et réfléchi au mieux des intérêts collectifs. Dans n'importe quelle démarche de légalisation, il faut continuer à lutter par la répression contre les trafics et les têtes de réseaux. En effet, comme évoqué précédemment, ces derniers vont répondre à ces démarches par la recherche d'autres moyens de maintenir puis de développer leurs ressources financières sur le marché du cannabis ou sur d'autres drogues plus addictogènes. Une partie des recettes fiscales obtenues par cette légalisation devra donc être consacrée à les éradiquer par le report des forces de l'ordre vers la lutte contre les gros trafiquants et les producteurs illégaux et non plus au détriment des usagers. Cette lutte intensifiée contre ce marché sera également profitable à l'État, puisqu'elle mènera plus rapidement à son éradication et lui permettra par conséquent d'augmenter ses prix par la suite.

Deuxièmement, un budget doit être réservé à la protection des mineurs. Pour cela, deux axes principaux peuvent être mis en place. Dans un premier temps, il faut renforcer l'interdiction de vente aux mineurs non seulement par une vigilance accrue des forces de l'ordre mais également en ne diffusant le cannabis qu'à travers des magasins spécialisés. Cela donnera un outil supplémentaire pour interdire la vente aux mineurs puisque ces derniers n'auront rien à faire dans de telles boutiques. Il suffira alors uniquement de vérifier leur accès à ces boutiques au même titre que les casinos où l'interdiction aux mineurs est très facilement respectée. Cependant, l'échec des limitations d'accès aux mineurs de l'alcool et du tabac doit susciter une vraie réflexion sur les méthodes efficaces à mettre en place. En second lieu, il faudra renforcer les politiques de prévention et d'éducation très tôt dans les écoles, collèges et lycées mais aussi auprès des familles et des personnels soignants.

Cette croissance économique évoquée précédemment est cependant à relativiser puisqu'elle peut stagner voire diminuer au cours des années. Il est important de se questionner sur une éventuelle chute progressive de la rentabilité face à une vente en gros du cannabis et une demande qui atteint ses limites. Face à ces éventuelles conséquences, il est nécessaire d'être prudent au risque de multiplication des produits d'appel et d'incitations à consommer pour élargir le cercle des consommateurs et relancer une économie rentable : tout l'inverse des objectifs de santé publique.

Seul un bilan complet, mettant en perspective les coûts et les bénéfices est en mesure de réaliser une évaluation économique et sociale fiable de l'impact d'une légalisation. L'analyse des résultats obtenus dans les pays où les états ont déjà mis en place cette démarche peut être riche d'enseignements pratiques tant par leurs erreurs que par leurs réussites.

Une légalisation du cannabis est une étape importante nécessitant avant toute chose une étude approfondie non seulement en termes de conséquences sociales et économiques mais également et, avant tout, en termes de conséquences pour la santé publique. Nous allons ici, essayer de détailler quels en seraient les points positifs et négatifs.

C- Les enjeux de santé publique

La santé publique est une discipline axée sur la santé de façon collective et dans toutes ses dimensions aussi bien physique, psychosociale et socioculturelle et dont la finalité est d'améliorer l'état de santé de la population. Pour ce faire, elle fait appel à de nombreuses disciplines : épidémiologie, démographie, sociologie, économie de la santé.

Elle constitue un élément indispensable à prendre en compte dans une démarche de discussion quant à une éventuelle légalisation du cannabis. Plusieurs questionnements viennent à se poser quant aux conséquences aussi bien positives que négatives qu'aurait cette décision sur la santé de la population.

1- L'interdit n'empêche pas la consommation bien au contraire

C'est un fait, ce régime répressif et prohibitionniste n'empêche en aucun cas la consommation de cannabis, bien au contraire, il en est une des causes : une chose est sûre, certains jeunes pourraient se détourner du cannabis s'il devenait légal en raison de la disparition du goût de l'interdit. Cette politique restrictive est, en quelque sorte, une politique d'inaction comme l'a très bien énoncé le Professeur en pneumologie Bertrand Dautzenber, car pour lutter efficacement contre le cannabis, il faut accepter les nuances et ne pas être dans une optique de « tolérance zéro ».

Les nuances sont d'accepter d'entrer dans une démarche prioritaire de prévention et d'éducation et non plus dans une démarche punitive. Comme nous l'avons évoqué précédemment, le cannabis est, il faut l'admettre loin d'être un produit anodin et surtout non dénué d'effets indésirables (*troubles psychotiques, troubles de la mémoire, difficultés rationnelles, décrochages scolaires, diminution des compétences intellectuelles etc*) et de risques pour la santé particulièrement chez des sujets jeunes. C'est justement pour cela qu'il faut prévenir, accompagner et guérir ces maux non plus en rendant le sujet tabou de par son interdit mais en permettant aux usagers de ne plus être « coupable » aux yeux de la loi et de pouvoir en parler librement sans avoir peur d'être sanctionné. Dissuader et donc limiter l'expérimentation et l'usage en particulier chez les plus jeunes, population particulièrement vulnérable aux effets du cannabis, doit être une priorité. Selon l'enseignant en criminologie à l'Université de Montréal, Pierre Brisson, il ne faut surtout pas « faire peur, exagérer les risques, créer de l'anxiété, viser plusieurs substances simultanément, avoir une attitude intolérante, fixer des objectifs irréalistes qui placent les usagers face à l'échec sous peine d'obtenir un résultat contraire à celui souhaité ». Une légalisation permettrait d'optimiser les politiques de réductions des risques liés à l'usage de drogues qui sont justement bridées par ce prohibitionnisme.

Nous pouvons supposer, à travers l'exemple de la consommation d'alcool en France, que ces démarches de prévention et d'éducation peuvent apporter une réelle amélioration à la situation actuelle. Une nette diminution de consommation (de moitié) a été constatée depuis les années 1960 grâce à un long travail d'éducation et de mesures publiques : il ne s'agit pas d'interdire ou d'empêcher de boire mais d'éviter les consommations à risque (*publicités sur les risques de l'alcool au volant, alertes sur les risques d'addiction si consommation à un jeune âge, mise en place de numéros non surtaxés pour parler de son addiction à l'alcool ou autres problèmes liés à cette consommation etc*)¹³⁰. La même démarche devra être effectuée pour le cannabis, en particulier en terme de sécurité routière et de sécurité du travail. Cependant une différence notable doit être prise en compte : il est possible, aujourd'hui, de fixer un plafond acceptable pour la conduite sous l'emprise d'alcool puisque nous connaissons ses courbes d'élimination. Nous ne pouvons pas en dire autant concernant le cannabis pour lequel nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucune mesure fiable pour la conduite sous son emprise. Le cannabis s'accumule dans les tissus et les graisses et possède un effet rémanent pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines y compris dans le cerveau humain. Cette information est souvent inconnue des usagers, ce qui rend d'autant plus dangereuse la conduite sous son emprise. Il est nécessaire, en plus de sensibiliser la population, de renforcer les contrôles routiers par les policiers.

Légaliser est une chose, mais normaliser la consommation en est une autre. Il faut être prudent face à ce phénomène de « normalisation ». Légaliser le cannabis récréatif et permettre l'usage du cannabis à des fins médicales peut accélérer le déclin de la perception des risques liés à la consommation de cannabis en particulier chez les plus jeunes et peut dans certains cas les pousser à y goûter. De plus, dans cette démarche de légalisation, de nouvelles pratiques de consommation plus ou moins dangereuses peuvent également voir le jour. Il est donc nécessaire, d'y prêter une grande attention par des mesures de prévention et d'élaborer en amont diverses stratégies de communication afin d'éviter cette finalité.

2- Légalisation : contrôle de la qualité des produits accessibles

Ce souhait de légalisation doit également s'inscrire dans une volonté de réduction de la dangerosité des produits. En effet, rappelons que la teneur en THC du cannabis que l'on retrouve aujourd'hui sur le marché est très loin de celle du cannabis d'il y a quelques années : selon l'OEDT, en une dizaine d'années, la teneur en principe actif de la résine ou de l'herbe de cannabis a largement augmenté, pouvant être multipliée par 10 voire parfois par 20 selon les produits. De plus, comme déjà évoqué, le cannabis peut être coupé avec des substances très toxiques pour la santé ce qui rend son utilisation d'autant plus à risque. A cela s'ajoute que la composition du cannabis peut varier considérablement d'un trafiquant à un autre, ce qui accentue les risques pour le consommateur qui peut être stable sous une certaine dose ou sous une certaine forme et décompenser face à une dose ou une forme différente.

La création d'un marché légal contrôlé devrait permettre l'instauration de contrôles de qualité des produits distribués, en éliminant ainsi toute drogue frelatée dangereuse pour la santé et en harmonisant les concentrations en principe actif. On peut également imaginer une éventuelle régulation de la composition du cannabis proposé en imposant des taux limites de THC et/ou

des taux minima de CBD qui a un rôle régulateur face aux effets du THC. L'utilisateur aurait donc accès à du cannabis de qualité, à un prix équivalent à celui du marché noir et surtout aurait accès à la composition et à la provenance du produit acheté. Avantages non négligeables puisque cela lui confère une certaine tranquillité face à ce qu'il consomme et le pousse donc à sortir de l'emprise de l'illégalité pour se tourner vers des structures et un cannabis encadrés : un objectif de santé publique majeur. Il faudra toutefois rester très vigilant sur toutes les formes de ventes parallèles (*internet, transfrontière etc*) comme cela se pratique déjà pour les médicaments ou le tabac. Attention, cette approche pourra signifier pour le public que l'État cautionne la vente du cannabis avec toutes les interprétations qui en découlent (*l'État ne peut pas accepter ce qui n'est pas sain, le cannabis n'est pas mauvais pour la santé, le cannabis ne coûte pas cher mais rapporte à l'État...*).

D'autres façons de consommer du cannabis, moins dangereuses que la forme fumée qui présente une réelle toxicité en particulier respiratoire, pourraient également être élaborées et présentées aux usagers. Attention, l'objectif n'étant pas pour autant une mise en œuvre de stratégies marketings destinées à promouvoir l'apparition de nouvelles formes et l'incitation à consommer, mais plutôt d'être dans une démarche de réduction des risques.

Outre un meilleur contrôle des produits à base de cannabis, une légalisation permettrait également d'instaurer un suivi des consommateurs que ce soit sur la dose consommée, la fréquence de consommation ou encore les raisons pour lesquelles il est consommé.

Rappelons que la France autorise, aujourd'hui, l'existence d'espaces de réduction des risques par des usages contrôlés, autrement appelés « salles de consommation à moindre risque » qui autorisent les toxicomanes à y consommer leur drogue en toute impunité sous la surveillance de personnel médico-social. Il faudra en améliorer le fonctionnement et l'efficacité, en optimiser la répartition géographique sur tout le territoire. Cette démarche de santé publique peut sembler paradoxale lorsque l'on voit la réticence que la France présente face à la légalisation d'une drogue largement consommée et accessible à tous. Légaliser le cannabis, c'est réguler sa production, sa composition et sa qualité, assurer un suivi du consommateur et par conséquent c'est s'inscrire dans une démarche de réduction des risques.

3- Légalisation : hausse de la consommation et porte ouverte aux autres drogues ?

Pour le professeur Jean Constantin, Président du CPNERT, la légalisation du cannabis est loin d'être une bonne idée. Parmi ses arguments, il dénonce, entre autre, une hausse de la teneur en THC en quelques années dans les produits circulants, la dangerosité de la fumée de cannabis comparée à celle du tabac et une addiction rapide à cette drogue si utilisée à un jeune âge. Selon lui, « 300 000 de nos collégiens l'ont déjà expérimenté ; or, plus tôt l'essayer, c'est plus vite l'adopter et plus intensément se détériorer ; 15 % de ses expérimentateurs en sont devenus dépendants, or on ne dispose d'aucun traitement pour les en détacher ». Des problématiques légitimes mais qui peuvent, comme nous venons de le voir, être en partie résolues par de la prévention et de l'éducation de la population, un contrôle de la composition des produits disponibles et la mise à disposition de diverses formes alternatives au « joint ». Il est important de préciser également, que ces divers problèmes sont, aujourd'hui, d'actualité

malgré une politique des plus répressives, dans les textes de l'Union Européenne. Ce qui laisse penser qu'elle n'est pas réellement efficace et qu'il est nécessaire de songer à des alternatives ou à une amélioration de la mise en pratique.

«Tous les héroïnomanes sont passés par le cannabis et par les autres barreaux de l'échelle des toxicomanies», résume Jean Constantin dans son ouvrage «Faut-il dépénaliser le cannabis ?». Cette théorie de l'escalade selon laquelle le consommateur de cannabis, va, en cas de légalisation avoir recours à des substances plus dangereuses (*cocaïne, héroïne*), n'est pas vraiment avérée ni vérifiée, car aujourd'hui, aucune étude sérieuse n'a pu le démontrer. Les quelques études existantes ne trouvent pas d'effet passerelle et si elles relèvent une corrélation, elles ne peuvent en déduire une relation causale car, comme tout scientifique le sait, « tout ce qui est corrélé n'implique pas forcément une causalité ».

Par ailleurs, selon l'expert sur les questions de drogues à l'université de Californie, Mark Kleiman, ce n'est pas tant la consommation de cannabis qui mène à des drogues dures, mais plutôt le fait de côtoyer des dealers qui vendent toutes sortes de drogues et qui peuvent être amenés à les faire essayer aux usagers, transformant ainsi les plus fragiles en toxicomanes en devenir. Éradiquer le marché noir en proposant un cannabis légal pourrait donc selon lui limiter ce phénomène.

Même si nous ne pouvons pas directement imputer à la légalisation du cannabis, l'ouverture vers d'autres drogues dures, il est tout de même de vigueur de prendre en compte « l'effet ballon » que pourrait présenter une telle décision. Cet effet se traduit par un déplacement de l'activité des organisations criminelles vers d'autres secteurs criminels ou vers d'autres drogues laissant planer le risque d'une explosion d'un nouveau marché pour remplacer celui devenu peu lucratif, du cannabis.

L'autre point, souvent évoqué lors des débats, est une éventuelle hausse de la consommation du cannabis en cas de légalisation. Si l'on peut légitimement la redouter, celle-ci n'est pas du tout certaine. De plus, comme nous l'avons déjà évoqué, une légalisation ne sera jamais mise en place sans l'élaboration d'une longue liste de modalités diverses à mettre en œuvre et à respecter, dont l'objectif est de contenir les niveaux de consommation (*interdiction de publicité, interdiction de vente aux mineurs, développement de programmes de prévention et d'éducation etc*). Encore une fois, légalisation ne doit pas être synonyme de vente libre. En France, les situations de l'éthanol et du tabac doivent cependant conduire à la plus extrême prudence quant à la prévention et à l'encadrement des ventes, en particulier aux plus jeunes.

Il est de fait que la tendance que peut prendre la légalisation ne peut être établie ou estimée sans s'appuyer sur des données scientifiques claires et précises. En France, le débat resurgit constamment au sein des discussions. Cependant, aucun fond n'est aujourd'hui débloqué afin de mener des études et d'établir des statistiques fiables quant au nombre de personnes qui consomment du cannabis et aux éventuelles répercussions qu'aurait cette légalisation sur la consommation au sein de la population. Nous pouvons brièvement nous appuyer sur l'exemple de pays ayant franchi le pas d'une légalisation totale du cannabis afin d'en tirer les retombées majeures. Nous ne pouvons néanmoins pas déduire qu'un résultat similaire sera

observé en France, puisque chaque pays possède sa problématique initiale et qu'aucun ne présente des usages identiques de cette drogue.

En conclusion de cette partie, nous pouvons rappeler la position de l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (l'ANPAA) qui se montre positive à une révision de la loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses. Pour elle, la modification de la législation du cannabis est nécessaire dans une démarche de réduction des risques et de prévention. Dans cette optique, il est nécessaire de renforcer les informations scientifiques sur le sujet. L'ANPAA reste tout de même catégorique sur la nécessité d'une légalisation réglementée, contrôlée et réfléchie minutieusement, sur l'interdiction totale de l'accès aux mineurs ainsi que de toute publicité en lien avec cette substance. Pour finir, elle propose que l'ensemble de la filière (*importation, distribution, commercialisation*) soit placé sous le contrôle de l'état.¹³¹

Ce débat sur la légalisation totale du cannabis n'aurait jamais eu lieu si des milliers de patients n'avaient pas revendiqué leur volonté d'avoir accès légalement à du cannabis à visée médicale. Il est donc important de faire le point sur les divers enjeux médicaux concernés par une potentielle légalisation.

D- Les enjeux médicaux

1- Une utilisation restrictive du « cannabis médical » : la porte ouverte au marché noir

Rappelons que malgré l'existence de quelques spécialités à base de cannabis sur le marché thérapeutique français, les conditions d'accès y sont souvent très encadrées. Certains patients dont les traitements habituels ne leur confèrent plus aucun soulagement se retrouvent alors sans issue et, par conséquent, cherchent à se procurer du cannabis par d'autres moyens, la plupart du temps illégaux.

Déterminés à trouver des alternatives thérapeutiques et ayant l'impression d'être abandonnés par le corps médical, des dizaines de milliers de patients sont aujourd'hui contraints de braver la loi pour consommer du cannabis à visée médicale. Pour ce faire, ils se tournent le plus souvent vers des solutions radicales : dealer du coin, darkweb, forums où de multiples adresses de sites s'échangent, auto-culture. Tous les moyens sont bons pour se soulager ou pour obtenir le produit désiré. En quelques clics le tour est joué, sans pour autant se douter que ces alternatives ne sont pas toujours sans risques :

- La composition n'est parfois pas totalement connue : *type de plante utilisé, cannabinoïdes présents, autres ingrédients*. Certains produits sont coupés avec des substances toxiques (*pesticides*) et dangereuses pour la santé dans le but d'avoir un meilleur rendement et de concurrencer le marché avec des prix attractifs.

Au Canada, une étude a été réalisée sur plusieurs échantillons de cannabis dont certains provenaient de producteurs autorisés et d'autres achetés sur le marché noir. Aucun des spécialistes chargés d'examiner les échantillons n'étaient au courant de leur provenance :

il s'est révélé que les échantillons obtenus à partir de centres légaux étaient exempt de toute substance dangereuse pour la santé. En revanche, des traces de pesticides (*Myclobutanol*) très dangereux pour la santé ont été retrouvées dans les échantillons vendus sur le marché noir ;

- Les fabricants peuvent synthétiser de nouveaux cannabinoïdes en modifiant ceux déjà connus et par conséquent des effets différents peuvent se manifester. On ignore les effets possibles à court, moyen et long terme ainsi que les métabolites et sous produits possibles suite à leur assimilation ;
- Les conditions de fabrication, d'hygiène et de sécurité de ces produits ne sont pour la plupart pas connues ;
- Le plus souvent, par soucis de facilité et par manque d'accès à d'autres formes, le cannabis est utilisé par les patients sous la forme de joint, ce qui les expose à des risques considérables pour leur santé (cancérogènes) ;
- Les prix ne sont pas du tout encadrés, soumettant les patients à des tarifs très élevés ;
- Les patients n'ont aucun encadrement thérapeutique et sont livrés à eux-même : ils doivent se débrouiller seuls face à un produit nécessitant parfois des ajustements thérapeutiques que seul le corps médical peut déterminer et dont les effets indésirables peuvent parfois être conséquents.

L'ANSM a d'ailleurs alerté contre cette utilisation « sauvage » du cannabis et a averti des dangers potentiels liés à cette utilisation.

Sans parler des conséquences sur la santé, ces usagers risquent des peines prévues par la loi, au même titre que les usagers de cannabis récréatif.

Légaliser l'utilisation du cannabis permettrait, sans aucun doute, aux patients d'en parler ouvertement et sans plus aucune crainte avec leur médecin. Cela donnerait ainsi lieu à un encadrement médical strict impliquant les divers ajustements thérapeutiques nécessaires et la gestion des différents effets indésirables possibles : le patient n'est alors plus livré à lui-même et peut se soigner ou se soulager avec l'aide de professionnels de santé compétents.

Dans une moindre mesure, cela permettrait également d'enrayer une partie des trafics du crime organisé puisque les patients n'auraient plus à se procurer leur cannabis par le marché noir.

Ces divers avantages (*encadrement et soutien médical pour les patients, produit de meilleure qualité, mise à mal du marché noir etc*) se heurtent tout de même à de multiples problématiques (*manque de recherches scientifiques, statut du cannabis : peut-il être*

considéré comme médicament, efficacité ressentie ou prouvée ? etc) auxquelles nous n'avons, dans l'immédiat, pas vraiment les réponses.

2- Le cannabis « thérapeutique », un médicament ?

Tout d'abord, il est important de revenir sur l'association des termes « cannabis médical » ou « cannabis thérapeutique » qui est un non sens. Ces appellations inappropriées et médiatiques sont souvent reprises dans le langage commun. Elles sous entendent qu'il s'agit d'un produit dont la composition est stricte et connue, sous une forme particulière ; or ce n'est pas le cas puisque les composants du cannabis sont multiples et non forcément tous connus. À titre d'exemple, on ne parle pas d'opium médical mais d'opiacés naturels ou semi-synthétiques, ni de « cocaïne thérapeutique » mais d'anesthésiques locaux dont la composition est connue. On ne doit donc pas parler de « cannabis thérapeutique » mais plutôt de « cannabinoïdes pouvant avoir un potentiel thérapeutique » ou de « dérivés du cannabis à finalité thérapeutique » par exemple. Il est important de faire attention au vocabulaire choisi et au flou sous-jacent et voulu par certains tenants de la légalisation.

Ensuite, nombreux sont ceux qui attribuent au cannabis la qualité de médicament. Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». Un médicament présente une composition bien définie en termes de concentrations et de principes actifs et il est caractérisé par un mécanisme d'action connu et précis dans l'organisme permettant de l'administrer dans une pathologie définie.

Or, le cannabis est caractérisé par sa composition chimique complexe, faite de plusieurs molécules dont les concentrations peuvent varier en fonction des modalités de culture et de conservation (*humidité, durée, température*) et de multiples autres facteurs. Son mécanisme d'action n'est pas vraiment élucidé. Le manque de sélectivité de l'effet recherché est un réel problème aujourd'hui. Selon Jean Constantin, « ce qui qualifie un médicament, c'est sa spécificité d'action. Or, les récepteurs cérébraux CB1 sont les plus nombreux et ils sont ubiquistes. Dès lors, l'effet sollicité est noyé parmi cent autres (...) ». De plus l'effet des cannabinoïdes se caractérise par une variabilité interindividuelle et une efficacité inconstante. Alors que certains vont considérablement être soulagés par ces molécules, d'autres ne vont ressentir aucune amélioration. Les effets indésirables peuvent également varier d'une personne à l'autre et en fonction du terrain pathologique de chacune.

Pour le moment, nous ne possédons pas suffisamment de données scientifiques pour lui attribuer le statut de médicament et permettre une utilisation étendue de ces molécules. Selon l'Académie Nationale de Pharmacie, le cannabis n'est autre qu'un « Mélange végétal composé de 200 principes actifs différents, variables en quantité et en proportion en fonction des modalités de culture, de récolte, de conservation, n'étant ni dosé, ni contrôlé, le cannabis

ne peut apporter les garanties d'un médicament ». S'il ne possédait pas ces propriétés psychotropes, le cannabis ferait très certainement partie du rayon de la phytothérapie.

On ne peut cependant nier, que depuis plusieurs milliers d'années, les vertus de cette plante sont exploitées et décrites dans plusieurs domaines médicaux. Il devient nécessaire, au vu de la demande croissante et de l'efficacité que le cannabis présente chez certains patients, d'enfin y consacrer les moyens et les ressources nécessaires afin de financer des études cliniques et des recherches scientifiques s'appuyant sur des protocoles définis et précis. Cela permettrait d'établir un rapport bénéfice/risque sérieux, et de déterminer la place qu'il pourrait occuper au sein du panel médicamenteux actuel.¹³²

Maintenant que les différents enjeux que peut représenter une légalisation du cannabis ont été étudiés, il est pertinent de s'intéresser aux conséquences post légalisation, aussi bien positives que négatives, observées par les pays ayant déjà mis en place cette démarche. Pour cela nous étudierons dans un premier temps, les résultats obtenus par les deux premiers états américains ayant instauré une légalisation totale du cannabis, les états du Colorado et de Washington, puis, nous nous pencherons sur le cas de l'Uruguay pour finir par celui du Canada.

III- État des lieux post légalisation : exemple des états du Colorado et de Washington aux États Unis, de l'Uruguay et du Canada

A- Exemple des états de Washington et du Colorado aux États-Unis ^{133 134 135}

Dans les états de Washington et du Colorado, une approche « libérale » du marché du cannabis (*for profit/business-friendly*) prévaut : la légalisation du cannabis permet selon eux, de diminuer les coûts liés à la prohibition et d'engendrer de nouveaux revenus fiscaux profitables à ces deux états. L'argument économique détient une place centrale dans leur discours. Néanmoins, lutter contre le marché noir et les organisations criminelles, les discriminations raciales lors des interpellations pour trafic de stupéfiants et la promotion de la santé publique sont également des objectifs énoncés. La mise en place d'un marché commercial régulé permettrait de mieux protéger les mineurs et modérer la consommation des adultes.

Ces deux états s'appuient sur un régime de régulation structuré en trois secteurs (production/culture, conditionnement/distribution, vente), nécessitant l'obtention d'une licence professionnelle payante pour pouvoir y exercer, qui ne peut être délivrée qu'aux résidents de l'état sans antécédent judiciaire. Cette licence présente, en fonction des états, un coût pouvant parfois s'élever à plus de 30 000 dollars (\$), afin de limiter l'entrée sur le marché aux porteurs de capitaux.

Malgré de nombreuses similitudes, les deux états se distinguent cependant sur plusieurs points expliquant les différentes retombées de la légalisation. L'état de Washington s'est montré plus exigeant quant au contrôle de ce nouveau marché, ce qui lui a permis de connaître un essor plus mesuré qu'au Colorado : plafonnement des points de vente (*maximum 334 magasins autorisés pour la vente de cannabis récréatif, 556 en y incluant le cannabis médical*),

interdiction de l'auto-culture, interdiction de l'intégration verticale (c'est à dire de détenir une licence de production, de distribution et simultanément de vente) afin d'empêcher la concentration des profits. L'état de Washington exige aussi l'interdiction de posséder plus d'un tiers des licences à l'échelle d'une seule ville afin de lutter contre le lobbying de masse et l'apparition de superpuissances économiques du cannabis. Enfin, il applique une taxation plus forte que son état voisin (*jusqu'à 37 % versus 30 % au Colorado*).

Du fait de ces différences, les conséquences sanitaires post légalisation sont différentes dans les deux états : le recours aux urgences hospitalières à la suite d'intoxications au cannabis est plus élevé au Colorado qui autorise la commercialisation de produits comestibles à base de cannabis qu'à Washington qui l'interdit. Concernant les consommations, aucune hausse n'a été observée chez les mineurs, et celles-ci ont même baissé selon les données de l'agence gouvernementale de santé (SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Service Administration). Une hausse de la consommation, majoritairement chez les consommateurs occasionnels et réguliers, a cependant été observée chez les adultes, notamment à partir de 25 ans, en particulier dans l'état du Colorado. Dans les deux états, contrairement aux objectifs de santé publique, l'offre légale de cannabis arrive parfois à contourner les interdictions de publicité et de marketing devenant ainsi une offre basée sur des opérateurs privés et une logique de profit qui incite tout public à la consommation de cannabis. En effet, les autorités arrivent souvent à tempérer les interdictions de promotion du cannabis en exposant le caractère « constitutionnel » dont fait partie la liberté d'expression. De plus, même si l'on ne peut l'imputer qu'à cette légalisation, on observe un déclin de la perception des risques liés à l'usage du cannabis : au Colorado comme dans l'état de Washington, seuls 17 % des mineurs estiment qu'il est nocif de fumer du cannabis¹³⁴.

D'autre part, l'un des objectifs de la légalisation était d'affaiblir les réseaux criminels. On observe actuellement une persistance du marché noir de marijuana de 30 à 40 % dans les deux états. Elle s'explique par la taxation beaucoup trop élevée qui empêche les plus pauvres d'avoir accès au circuit du cannabis légal et qui se fournissent par conséquent via le marché noir. Les réseaux criminels profitent de cette segmentation du marché pour vendre du cannabis de moindre qualité à des prix très bas. De plus, de nombreux cartels de drogues avaient déjà anticipé cette légalisation en déplaçant leurs trafics vers d'autres drogues (*héroïne, cocaïne, méthamphétamines, opioïdes*) ayant pour conséquence l'augmentation de la consommation d'autres substances plus nocives pour la santé qui étaient jusque-là en baisse régulière. Cette augmentation est également, selon certains spécialistes, responsable de la hausse de la petite criminalité dans ces deux états. Mais attention, ces constatations peuvent également s'expliquer par l'effet de la légalisation sur l'activité des forces de police qui ont redéployé leur temps dans la lutte contre d'autres formes de criminalité et vers d'autres drogues que la possession et le petit trafic de cannabis. Les infractions liées au cannabis ont elles, logiquement diminué, permettant aux deux états d'économiser près de 30 millions de \$ chacun et aux forces de police de se concentrer sur les jeunes de moins de 21 ans pour qui la possession et l'usage sont toujours interdits.

En termes de conséquences économiques, de revenus pour l'état et de créations d'emplois, les bénéfices s'avèrent plus conséquents que prévu. En 2016, le chiffre d'affaires de l'industrie du cannabis a dépassé un milliard de \$ dans chacun de ces deux états avec près de 150 000 postes créés. Ces chiffres sont cependant à relativiser puisque depuis quelques années, ils tendent à stagner à cause d'une demande qui semble atteindre ses limites et la chute des prix de la marijuana qui tend à diminuer le taux de rentabilité. Devant ce phénomène, il est particulièrement important de rester vigilant face aux industriels qui tendraient à multiplier les produits d'appel et les incitations à consommer afin de rester rentables.

B- Exemple de l'Uruguay ¹³⁵

En Uruguay, le modèle de régulation du cannabis diffère de celui vu précédemment. Les objectifs sont avant tout la réduction du marché illégal par la fixation d'un prix de détail du cannabis équivalent à celui du marché noir et le renforcement de la santé publique et de la sécurité des usagers, en particulier des mineurs. D'ailleurs, à l'inverse des deux états étasuniens, l'Uruguay se montre plus stricte en terme de promotion de ce nouveau secteur, puisque toute publicité est rigoureusement interdite. Les seules affiches et publicités autorisées sont celles qui visent à la prévention de l'usage, à la santé publique et au bien être social.

Un des souhaits également évoqué par le gouvernement est de cesser le trafic de « *pasta base* » (mélange à base de cocaïne, extraite de la feuille de coca, qui se consomme mélangée à du tabac ou à du cannabis), car selon l'ancien Président Pepe Mujica, initiateur de la réforme, « *les consommateurs de cannabis tombent sous la coupe de dealers qui leur offrent de la "pasta base" : d'une drogue bénigne, ils finissent par consommer cette dernière, bien plus nocive* ».

L'argument économique n'est ici, pas du tout évoqué par le pays pour justifier la légalisation. Dans ce modèle, l'état encadre strictement la production de cannabis par des entreprises habilitées et agréées ayant subi un contrôle minutieux afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun lien avec des réseaux criminels. Ainsi, la teneur en principes actifs, la qualité et le mode de production sont rigoureusement contrôlés. De plus, un système de traçabilité minutieux a été mis en place, à partir du recensement ADN des plantes, contrôlé par l'IRCCA et permettant d'éviter tout détournement de la production légale de cannabis.

Cependant, suite à la réforme de légalisation du cannabis, l'Uruguay s'est vu confronté à un problème conséquent, puisque la production licite de cannabis est aujourd'hui loin de répondre à la demande des consommateurs. Celle-ci est estimée selon certaines études académiques à près de 35 à 40 tonnes par an contre 2 tonnes produites par les entreprises agréées du pays. Cela s'explique en partie par le manque d'expertise du gouvernement en la matière, constituant un frein à la candidature de potentiels producteurs. De plus, le corps médical et notamment les pharmaciens, qui constituent l'une des trois voies légales d'approvisionnement du cannabis, fait preuve d'une hostilité à l'égard de la réforme, ce qui rend d'autant plus difficile l'accès au cannabis légal. Ainsi, uniquement une dizaine de pharmacies sur les 1 200 du pays ont accepté de servir de point de vente.

Ces différentes problématiques (*production insuffisante, réticence du corps médical*) participent donc au maintien du marché illégal qui continue de détenir une place importante en Uruguay, puisque malgré la diversification des modes d'approvisionnement, des usagers récréatifs continuent de s'y fournir régulièrement et majoritairement. La réticence des usagers à figurer sur le registre national de l'IRCCA, par peur de la stigmatisation et du manque de confidentialité des données, explique également cette tendance.

En termes de santé publique, une hausse de la consommation de cannabis est constatée sans pour autant noter une accélération remarquable par rapport à la tendance générale. Cette augmentation ne peut uniquement être imputée à la légalisation et peut également s'expliquer par l'accès nouveau au registre national des consommateurs et donc à de nouvelles données officielles. Concernant l'exposition à la *Pasta base*, celle-ci a semblé baisser dans l'ensemble de la population jeune et adulte mais stagne tout de même parmi les mineurs. La perception des risques liés à la consommation de cannabis, quant à elle, déjà très faible parmi la population en Uruguay, n'a fait que diminuer suite à la légalisation. Selon l'observatoire uruguayen des drogues, « la quasi-totalité des jeunes Uruguayens (scolarisés dans le secondaire) estiment qu'une consommation occasionnelle de cannabis (« une ou deux fois par mois ») ne présente pas de « grand risque » (94 %) ».

L'un des arguments évoqués par le gouvernement pour justifier un changement en termes de politique des drogues était notamment la dégradation de la situation sécuritaire en Uruguay avec une augmentation des homicides dans les années 2000 due aux trafics de drogue. Cependant, les statistiques montrent que, depuis la légalisation, le nombre d'homicides n'a pas diminué, bien au contraire puisque les règlements de compte entre petits dealers et entre groupes criminels plus structurés, spécialisés dans le trafic transnational de cocaïne et de cannabis, ne font qu'augmenter. De plus, l'importation massive de cannabis et cocaïne en provenance du Paraguay par le cône sud du sous-continent n'arrange en rien la situation. Il serait cependant réducteur d'imputer cette tendance à la seule légalisation du cannabis, car la cocaïne est également au centre de ces rixes entre cartels. Rappelons que la cocaïne n'est pas touchée par la nouvelle réglementation. On note aussi que cette politique se heurte à de nombreuses réticences sociales et politiques qui empêchent son bon déroulement.

C- Exemple du Canada ^{136, 137}

Comme nous l'avons précédemment vu, le Canada est, depuis le 17 octobre 2018, le premier pays du G7 et le premier état fédéral à légaliser la production, la distribution et la détention de cannabis à usage récréatif en adoptant la *Loi C-45 sur le cannabis*¹³⁸. Justin Trudeau, Premier Ministre du Canada a, en effet, souhaité incarner le volontarisme politique après dix ans de gouvernement conservateur, en légalisant le cannabis pour l'empêcher de « tomber entre les mains des enfants et les profits entre celles des criminels ».

Le modèle adopté par le Canada peut être vu comme une troisième voie entre l'Uruguay et les États-Unis avec une approche encore différente. L'objectif est d'autoriser le cannabis récréatif sans pour autant le promouvoir et céder aux intérêts privés comme certains états américains

ont pu le faire. Le gouvernement a exprimé son souhait de trouver le meilleur équilibre possible entre la prévention et la santé publique d'une part et l'approche économique d'autre part. L'objectif n'est pas de sacrifier les objectifs de santé publique au profit des intérêts économiques comme a pu faire l'état du Colorado par exemple. Cependant, à la différence de l'Uruguay, le Canada permet la participation des acteurs privés.

Cette réforme intervient dans un contexte où le cannabis est largement diffusé au Canada avec des niveaux de consommation qui figurent parmi les plus élevés au monde, en particulier chez les jeunes (plus de 40 % de la population jeune et adulte l'a expérimenté et plus d'une personne sur dix déclare au moins un usage dans l'année selon l'ENC (enquête nationale sur le cannabis)¹³⁹. Compte tenu des risques que représentent la consommation de cannabis pour la santé, un des objectifs principaux du gouvernement est d'adopter une approche axée sur la santé publique et la sécurité des jeunes en mettant en place un cadre juridique strict afin de leur en restreindre l'accès.

En termes de santé publique, la consommation de cannabis a globalement augmenté suite à la réforme (**Figure 51**). Chez les 15-24 ans, elle est passée de 23,2 % à 29,5 % entre le 1^{er} trimestre de 2018 et le 1^{er} trimestre de 2019, pour ensuite diminuer à 25,5 % au 2^{ème} trimestre de 2019. Il a également été observé, une augmentation de la consommation dans les tranches plus âgées de la population (45-64 ans). Il est cependant nécessaire de déterminer, pour cette catégorie, si cette augmentation n'est pas liée aux avantages allégués pour la santé du cannabis plutôt qu'à ses effets récréatifs^{139 140}.

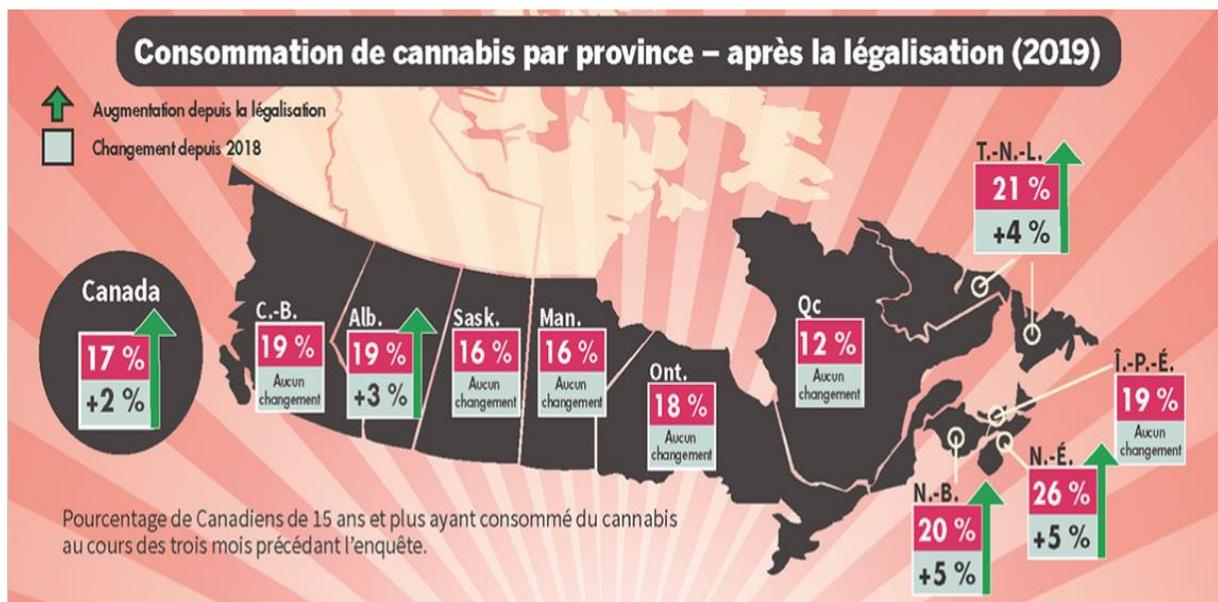


Figure 51 : Consommation de cannabis par province après la légalisation (2019)¹³⁹

Concernant la sécurité routière, la *Loi C-45* a été complétée par la *Loi C-46*¹⁴¹ qui définit de nouvelles infractions sur la conduite sous influence d'une drogue. Depuis la légalisation du cannabis récréatif, le pourcentage de canadiens ayant déclaré avoir conduit dans les deux heures suivant la consommation n'a pas changé de manière significative¹³⁹. De plus, plusieurs sondages montrent que près de la moitié des canadiens persistent à croire qu'il est dangereux

de conduire dans les trois heures suivant la consommation de cannabis. Cela nous démontre encore une fois que l'éducation du public possède une place primordiale dans toute décision de légalisation.

Cette réforme permet également au Canada de reprendre la main sur le marché du « cannabis thérapeutique ». En effet, rappelons que le pays autorise depuis 2001, l'usage du cannabis à des finalités thérapeutiques. Ceci a en partie bénéficié aux usagers récréatifs alimentant ainsi « le marché gris » du cannabis échappant au contrôle de l'État. Légaliser l'ensemble de la filière du cannabis a permis de régler la situation confuse du cannabis à usage médical.

Prévenir et assécher l'activité criminelle a été un des arguments majeurs pour justifier la légalisation du cannabis au Canada. Pour cela, une des mesures prises par le gouvernement a été de fixer un plafond de taxation sur le prix du cannabis afin de concurrencer ce marché parallèle. L'Enquête Nationale sur le Cannabis (ENC) a permis de montrer une large diminution de l'approvisionnement des usagers par le marché noir. Parmi les personnes ayant déclaré avoir consommé dans les trois derniers mois, 47 % et 48 % ont déclaré avoir obtenu leur cannabis de manière légale respectivement au 1^{er} trimestre de 2019 et au 2^{ème} trimestre de 2019, comparativement à 23 % pour le 1^{er} trimestre de 2018 ^{139 140} (Figure 52).

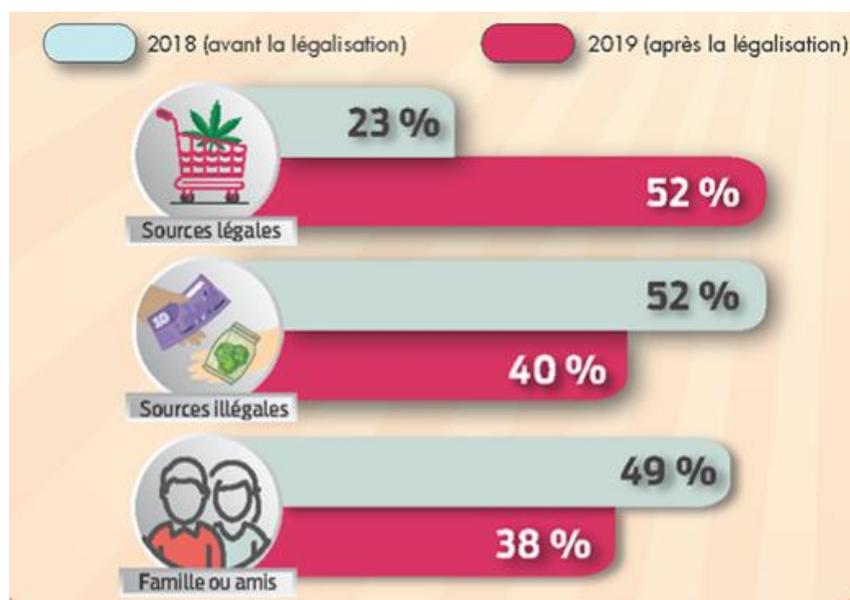


Figure 52 : Moyens d'obtention du cannabis depuis la légalisation, enquête nationale sur le cannabis, 2018 ¹³⁹

Malgré cette amélioration, le marché noir persévère toujours au Canada. Cela s'explique notamment par les difficultés auxquelles le pays a dû faire face (*retards de production et déficits d'approvisionnement, pénuries, coûts de production élevés dus aux exigences réglementaires, coûts physiques et en ressources humaines liés à l'ouverture de points de vente etc*).

Enfin, bien que non considérée comme un objectif premier, la génération de recettes suite à la *Loi sur le cannabis*, est loin des estimations réalisées. Le chiffre d'affaires généré par l'État

est de près de 20 % inférieur à celui escompté. Le gouvernement du Nouveau-Brunswick, par exemple, a vu des revenus de seulement 18,6 M\$ comparativement aux 45 M\$ attendus pour la première année. Cela s'explique en partie par les mêmes problématiques que citées précédemment (*manque d'approvisionnement, prix élevés, pénuries*).

Pour conclure sur ces quatre exemples d'états ayant légalisé le cannabis, nous pouvons constater que les objectifs énoncés pour justifier d'une légalisation ne sont pas réellement tous atteints. Nous ne pouvons cependant pas tirer de conclusion radicale quant à la légitimité ou non d'une telle décision puisque nous n'avons actuellement pas suffisamment de recul en termes d'années. Néanmoins, des améliorations sont possibles dans chacun des modèles évoqués. Une régulation plus stricte aux États-Unis avec un monopole d'État serait plus judicieuse et empêcherait certaines dérives comme évoquées plus haut (*publicités, business du cannabis*). Une taxation plus faible serait également souhaitable pour permettre l'accès de tous au cannabis légal et éviter une alimentation persistante du marché noir. En Uruguay, la situation reste plus difficile à appréhender et à évaluer compte tenu du peu d'informations officielles dont nous disposons actuellement. Le modèle mis en place par cet état paraît néanmoins plus judicieux, mais la réticence des politiques et de certains professionnels de santé ainsi que la production insuffisante de cannabis face aux besoins des consommateurs semblent freiner l'essor de cette politique. Cet état a également d'autres problèmes à résoudre en parallèle (*trafic et importation de pasta base*) afin de diminuer une criminalité qui ne cesse d'augmenter et que l'on ne peut imputer uniquement au cannabis. Quant au Canada, il aurait été souhaitable de prendre le temps de s'assurer que la réglementation était totalement élaborée et que tous les ordres du gouvernement étaient prêts à être mis en œuvre : cela aurait permis d'éviter les retards de production et les pénuries précoces.

Avant toute nouvelle réforme, il est primordial d'anticiper toutes les problématiques potentielles qui peuvent être associées à l'élaboration de cette dernière.

CONCLUSION

Au terme de cette réflexion, le débat sur le cannabis reste très complexe. Au cours de cette thèse nous avons pu étudier aussi bien les versants positifs que les versants négatifs de cette substance puisqu'elle possède aussi bien des effets néfastes sur la santé que l'on ne pourrait nier, en cas d'abus de consommation, de précocité de contact, d'utilisation sur le long terme mais surtout et avant tout en fonction de sa composition (*produits coupés avec d'autres substances nocives*) et de sa teneur en principes actifs que des effets positifs incomplètement validés à ce jour dans certaines pathologies.

Le cannabis a longtemps été diabolisé et catalogué et l'est d'ailleurs encore énormément aujourd'hui, par les partisans de la non légalisation, comme une simple drogue au sens péjoratif du terme. C'est-à-dire comme une substance psychoactive dangereuse pour la population en particulier les plus jeunes et responsable de l'escalade vers des drogues bien plus dangereuses. Selon Georges Apap, magistrat anti prohibitionniste « les drogues ne sont pas interdites parce qu'elles sont dangereuses, mais elles sont dangereuses parce qu'elles sont interdites ». Bien que simpliste, cette citation illustre bien la situation dans laquelle se trouve actuellement la France : malgré un des régimes les plus répressifs et prohibitionnistes d'Europe, elle figure parmi les plus gros consommateurs de cannabis en Europe avec énormément de jeunes consommateurs. Il est naturel de se demander s'il n'est pas désormais nécessaire d'adopter une autre stratégie pour enrayer ce phénomène en pleine expansion.

Ainsi, sans parler du côté « drogue/stupéfiant » du cannabis, de nombreux patients, souvent dans des niches thérapeutiques, atteints de pathologies variables souffrent face à des échecs thérapeutiques multiples et au manque d'alternatives efficaces pour traiter leurs symptômes. En effet, malgré l'existence de quelques spécialités médicamenteuses à base de cannabis, l'accessibilité en est restreinte et la France demeure frileuse à en élargir l'accès. Il ne s'agit pas de substituer les thérapeutiques actuelles par le cannabis mais plutôt de le considérer comme une solution alternative possible en cas de vide thérapeutique. Ces patients revendiquent aujourd'hui, leur droit à se soigner sereinement à l'aide de cannabis sans plus avoir à passer par les chemins de l'illégalité, semés de risques aussi bien pénaux que sanitaires. De surcroît, en plus de son inefficacité, cette politique a considérablement ralenti le développement de recherches scientifiques sur le sujet, ce qui renforce la réticence de nombreuses personnes, de certains professionnels de santé mais également, paradoxalement, de la France.

Nous pouvons, à titre d'exemple, évoquer l'histoire de la morphine qui est très semblable à celle du cannabis. En effet, elle représente l'exemple parfait d'une drogue qui peut être utilisée à des fins médicales si elle est bien contrôlée et réglementée. Extraite à partir du latex du Pavot (*Papaver somniferum*), elle représente aujourd'hui un excellent analgésique couramment prescrit et accepté dans les mœurs malgré un début difficile dans le monde médical et sociétal. Elle dispose d'un cadre de prescription et de dispensation stricte permettant un usage contrôlé et sécuritaire. Alors pourquoi pas le cannabis ?

La France est indéniablement en retard par rapport au reste du monde, mais elle semble progressivement se pencher sur le sujet, du moins sur l'usage du cannabis ou des dérivés du cannabis en thérapeutique et tendre vers un assouplissement des conditions d'accès à ces

nouvelles thérapies. L'expérimentation prévue en 2020 puis reportée en janvier 2021 en est la preuve. Mais cette petite ouverture servira certainement d'argument aux partisans de la légalisation totale du cannabis, et ouvrira par voie de faits à nouveau le débat sur le sujet.

Comme nous l'avons évoqué dans la dernière partie de ce travail, les enjeux sont nombreux, mais n'oublions pas que la consommation de cannabis reste un enjeu majeur de santé publique et que la France devra tôt ou tard réfléchir à des améliorations quant à ses lois sur le sujet. Beaucoup parlent d'une éventuelle augmentation des consommations en cas de légalisation, mais la vraie question n'est pas de se demander combien de personnes consommeront du cannabis mais plutôt d'identifier ceux qui en consommeront tôt, trop et de manière dangereuse. En cas de légalisation les surprises sont inévitables. Il est donc nécessaire, avant de prendre une telle décision, de parer à toute éventualité en prévoyant un cadre réglementaire à la fois strict et complet, mais suffisamment flexible pour pouvoir l'alléger ensuite si nécessaire. Le vrai débat n'est pas de savoir s'il faut légaliser ou non le cannabis mais plutôt de se demander « si on légalise, comment fait-on précisément ? » et de se positionner sur les réelles intentions d'une légalisation : stimuler l'industrie lucrative et apporter des rentrées financières dans les caisses de l'État ou mettre à mal le marché noir et établir une politique de prévention et de réduction des risques ?

La solution miracle n'existe pas mais s'entêter dans une politique inefficace depuis plusieurs années n'est certainement pas une bonne idée.

Bibliographie

- 1 https://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae [Consultation le 3 janvier 2020]
- 2 Clarke RC. La botanique du cannabis, Lézard Edition, Paris 2004, 256 p.
- 3 Jacques F. Flore de la Polynésie Française, Ed. Orstom, Paris, 1997, 387 p.
- 4 Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur, Ed. Tec & Doc, Paris, 2010, 1335 p.
- 5 Bruneton J. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales, s.l. Lavoisier, 2009. Vol. 4^{ème} édition, 129 p.
- 6 <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-12688-synthese> [Consultation le 5 Janvier 2020]
- 7 Denis Richard, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire, chapitre II, 2010, 28 - 44
- 8 <https://www.norml.fr/culture-tradition/historique/> [Consultation le 5 Janvier 2020]
- 9 <https://www.culture-cannabis.com/cannabis/histoire> [Consultation le 5 Janvier 2020]
- 10 Photographie extraite de l'article : En Chine, des plants de cannabis recouvrent le corps d'un squelette antique par Jean Talabot publiée dans Le figaro le 10 octobre 2016, photographie réalisée par HONGEN JIANG, docteur en philosophie. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/culture/2016/10/10/03004-20161010ARTFIG00291-en-chine-des-plants-de-cannabis-recouvrent-le-corps-d-un-squelette-antique.php>.
- 11 http://fac.zhongyi.net/theories/livres/shen_nong_ben_cao_jing.htm [Consulté le 8 janvier 2020]
- 12 https://fr.wikipedia.org/wiki/Papyrus_Ebers [Consulté le 8 janvier 2020]
- 13 Moreau J. Du Hachisch et de l'aliénation mentale. Ed Fortin, Masson et Cie, Paris 1845, Cairn.fr
- 14 Grotenhermen F. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes, Nova-Institut, 2006, 10-15, version française.
- 15 Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central, Med Sci, 2004. Vol 20, 45-53
- 16 Brown D.T. Cannabis: the genus cannabis. Ed. Harwood Academic, Amsterdam 1998, 272 p.
- 17 Costentin J. Neurobiologie du cannabis, la lettre du psychiatre, mars-avril 2012, Vol.VIII-n°2.
- 18 <https://leblognutrition.files.wordpress.com/2019/08/systeme-cannabinoic88de-endogene.pdf> [Consultation le 13 Janvier 2020]
- 19 Hostettmann K. Les plantes qui deviennent des drogues. Lausanne: Favre; 2002, 140 p.
- 20 [Information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-fra.pdf](#) [Consultation le 13 Janvier 2020]
- 21 [Fr.Wikipedia.org/wiki/tétrahydrocannabinol](https://fr.wikipedia.org/wiki/t%C3%A9trahydrocannabinol) [Consultation le 13 Janvier 2020], Structure du Δ^9 -THC et du Δ^8 -THC.
- 22 Richard D, Senon J.L. Le cannabis: revue bibliographique générale. Toxibase, 1995, 1-85.
- 23 Howlett AC, Barth F, Cabral G. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacological Reviews, June 2002, 54 (2) : 161-202
- 24 Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. Br J Anaesth 1998, 77-84

- 25 Arangoa D, Morohashic K, Yilmazc A, & al. Molecular basis for the action of a dietary flavonoid revealed by the comprehensive identification of apigenin human targets. PNAS article (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America), 2013, 110 (24) : 2153-2162.
- 26 Holmes A. Why bioactive terpenes will soon share headlines with CBD and other cannabinoids. Rev Science, january 2020.
- 27 Photo extraite de l'article : La Groise, interpellé avec 10 kg d'herbe de cannabis, il est condamné à trois ans ferme publié dans La voix du nord en 2018. Disponible sur : <https://www.lavoixdunord.fr/309042/article/2018-02-01/interpelle-avec-10-kilos-d-herbe-de-cannabis-il-est-condamne-trois-ans-ferme> [Consultation le 17 Janvier 2020]
- 28 <https://graine-cannabis.info/?s=résine+de+cannabis> [Consultation le 17 Janvier 2020]
- 29 <https://graine-cannabis.info/?s=huile+de+cannabis> [Consultation le 17 Janvier 2020]
- 30 Beck F, Legleye S, Spilka S. Consommation et surconsommation de cannabis : apports et limites de l'épidémiologie. Psychotropes, 2007, Vol 13, 9-31.
- 31 <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/> [Consultation le 17 Janvier 2020]
- 32 Spilka S, Ehlinger V, Le Nézet O. & al. Alcool, tabac et cannabis en 2014, durant les « années collège », enquête HBSC 2014, exploitation OFDT, publiée en décembre 2015, 6 p.
- 33 Spilka S, Le Nézet O, Janssen E & al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017, exploitation OFDT, Février 2018, 8 p.
- 34 Spilka S., Janssen.E., Legleye.S. Détection des usages problématiques de cannabis, le cannabis abuse screening test, exploitation OFDT, note n°213-01 septembre 2013, 9 p.
- 35 Beck F, Dervaux A, Du Roscoät E, & al. Conduites addictives chez les adolescents, usage, prévention et accompagnement, rapport de recherche de l'INSERM, 2014, 500 p.
- 36 <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthèse/> [Consultation le 20 février 2020]
- 37 Drogues-info-service.fr [Consultation le 20 février 2020]
- 38 <https://www.centreatipoisons.be/autre/cannabino-des-de-synth-se> [Consultation le 20 février 2020]
- 39 Spilka S, Le Nézet O, Janssen E. Les drogues à 17 ans : analyse régionale, enquête ESCAPAD 2017, exploitation OFDT, septembre 2018, 54 p.
- 40 Tranié J. Infographie- Les Français, premiers consommateurs de cannabis en Europe, de plus en plus favorable à la légalisation. Science & éthique, juin 2018. Disponible sur : <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/INFOGRAPHIE-Francais-premiers-consommateurs-cannabis-Europe-favorable-legalisation-2018-06-12-1200946398> [Consultation le 20 février 2020]
- 41 ONUDC (office des nations unis contre la drogue et le crime) : Rapport mondial sur les drogues, résumé analytique, 2016, 16 p
- 42 Julienne M. Le cannabis?: comprendre vite et mieux. Belin, 2013, 80p.
- 43 <https://portage.ca/fr/blogue/effets-a-court-long-termes-cannabis/> [Consultation le 25 février 2020]
- 44 Costentin J. Dictionnaire critique du cannabis, Éditions DOCIS, 2019, 13

- 45 Costentin J. Dictionnaire critique du cannabis, Éditions DOCIS, 2019, 59-61
- 46 M.Filbey F, Mcqueeny T, DeWitt SJ, & al. Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture, *Development Cognitive Neuroscience*, December 2015, Vol 16, 16-22.
- 47 Lorenzetti V, Zalesky A, Fornito A, & al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use, article of *Translational Psychiatry*, jan 2016,.
- 48 https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-questions-les-plus-frequentes-sur-le-cannabis/Y-a-t-il-un-lien-entre-usage-de-cannabis-et-schizophrenie#.XqL51VMzY_U [Consultation le 20 février 2020]
- 49 Adès JE, Beck F, Ben Lakhdar C, & al. Cannabis, données essentielles, sous la direction de Costes JM à l'initiative de l'OFDT, 2007, 229 p.
- 50 Brossard C, Leuenberger P. Effets du cannabis sur le système respiratoire. *Rev Med Suisse*, 2004 ; Vol. o.24136.
- 51 McInnis OA, Plecas D. Dissiper la fumée entourant le cannabis, les troubles respiratoires causés par l'inhalation de cannabis, rapport du Centre canadien de Lutte contre les Toxicomanies, 2016, 10 p.
- 52 Dubovis M, Muneyyirci-Delale O. Effects of marijuana on human reproduction. *Reprod Toxicol*, June 2020, Vol 94, 22-30.
- 53 Zimmerman AM, Zimmerman S & Yesoda Raj A. Effects of cannabinoids on spermatogenesis in mice, *Marihuana and Medicine*, 1999, 347-357.
- 54 Bloch E, Thysen B, Morrill GA, & al. Effects of cannabinoids on reproduction and development, *Vitamins and hormones*, 1979, Vol 36, 203-258.
- 55 Groupe SAM. Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière, synthèse des principaux résultats. Synthèse SAM, septembre 2005, 39 p.
- 56 Sécurité routière. Sur la route, le cannabis peut être une drogue mortelle. Campagne d'information et de sensibilisation des jeunes, mai 2006. Disponible sur : <https://www.securite-routiere.gouv.fr/les-medias/nos-campagnes-decommunication/cannabis-et-conduite> [Consultation le 28 février 2020]
- 57 Alvarez JC. Les actualités de toxicologie analytiques et cliniques. Elsevier Masson SAS société française de toxicologie analytique, mai 2017, Vol 29, 1-82.
- 58 Beck F. Drogues, Chiffres clés. Rapport de l'OFDT, 7^{ème} édition, juin 2017, 8 p.
- 59 <https://www.dooloo.fr/comprendre-ma-douleur/douleur-aigue-chronique/les-circuits-de-la-douleur> [Consultation le 28 février 2020]
- 60 Desroches J, Beaulieu P. Cannabinoïdes et douleur, *Med Suisse*, 2008, Vol. 11, 1390-1394.
- 61 Martin WJ. Basic mechanisms of cannabinoid-induced analgesia, *IASP Newsletter*, 1999 , 3-6
- 62 Beaulieu P, Rice ASC. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : application au traitement de la douleur ?. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2002 ; Vol 21, 493-508
- 63 Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, et al. Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain, *Eur J Pharmacol*, 2001; 415(1): 5-7
- 64 Lim G, Sung B, Ji RR, et al. Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain*, 2003; 105(1-2): 275-283

- 65 Liang YC, Huang CC, Hsu KS. The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2007; 53(1): 169–177
- 66 Dogrul A, Gul H, Yildiz O, & al. Cannabinoids blocks tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptive effect. *Neurosci Lett*, 2004; 368(1): 82–86.
- 67 Pascual D, Goicoechea C, Suardiaz M & al. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005; 118(1–2): 23–34
- 68 Lichtman AH, Peart J, Poklis JL & al. Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 141-399.
- 69 Potenzieri C, Harding-Rose C, Simone DA. The cannabinoid receptor agonist, WIN 55, 212-2, attenuates tumor-evoked hyperalgesia through peripheral mechanisms. *Brain Res*, 2008; 1215 : 69–75
- 70 Lochte BC, Beletsky A, Nebiyou S & al. The use of cannabis for headache disorders, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2(1): 61–71.
- 71 Mao J, Price DD, Lu J, & al. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain, *Neurosci Lett*, Feb 2000, 280(1) : 13-6.
- 72 Richardson JD. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *Journal of Pain*, 2000, 13.
- 73 Smith PA, Selley DE, Sim-Selley LJ, & al. Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors, *Eur J Pharmacol*. 2007; 571(2–3): 129–137
- 74 Ihenetu K, Molleman A, Parsons ME & al. Inhibition of interleukin-8 release in the human colonic epithelial cell line HT-29 by cannabinoids. *Eur J Pharmacol*, 2003 ; 458 : 207–215
- 75 Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001 ; 63 : 569-611
- 76 Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res Perspect*, 2018; e00394
- 77 <https://www.arsep.org/> [Consultation le 28 février 2020]
- 78 Perez, J. Combined cannabinoid therapy via an orocomusal spray. *Drugs Today*, 2006, Vol 42, 495-503. ^[L]_{SEP}
- 79 Consroe P, Musty R, Rein J & al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 1997 ; 38 : 44-8.
- 80 Arévalo-Martin N, Vela JM, Molina-Holgado E & al. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci*, 2003, Vol 23, 2511-2516
- 81 Mr William Richard Gowers, neurologue, chercheur et artiste a dessiné cette illustration en 1886. Cette image apparaît dans son livre « A manual of Diseases of the Nervous system ». Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Parkinson [Consultation le 28 février 2020]
- 82 Sieradzan K.A., Fox S.H., Brotchie J.M. The effects of the cannabinoid receptor agonist nabilone on L-DOPA-induced dyskinesia in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1998, 13S2: 29
- 83 Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease ; taking the edge off with cannabinoids ? *Br J Pharmacol*, 2007, 152(5) : 655-662.

- 84 Milton N.G. Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. *Neurosci. Lett*, 2002, 332: 127- 130
- 85 Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE & al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm*. 2006; 3: 773–777
- 86 VoIicer L, Stelly M, Morris J & al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12: 913–919
- 87 Walther S, Mahlberg R, Eichmann U & al. DeIta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006; 185: 524–528
- 88 O. Devinsky & Cilio MR. “Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.”. *Lancet Neurol*, Mar 2016, Vol. 15, no. 3, pp. 270–278
- 89 Bambico FR, Katz N, Debonnel G & al. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2007 27(43) : 11700-11711
- 90 Hill MN, Miller GE, Carrier EJ & al. Circulating endocannabinoids and N-acylethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(8) : 1257-1262
- 91 IP SL. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes”. *Lett. Pharmacol*, 2006, Vol 20, no. 3, 1-11.
- 92 Barann M, Molderings G, Brüss M & al. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. Nov 2002, 137(5): 589-596
- 93 Darmani NA, Belkacemi L, Zhong W. Δ_9 -THC and related cannabinoids suppress substance P- induced neurokinin NK₁-receptor-mediated vomiting via activation of cannabinoid CB₁ receptor. *Eur J Pharmacol*, 2019 Dec 15, 865: 172-806
- 94 Lu, ML. & Agito, MD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Marijuana is both antiemetic and proemetic. *Cleve Clin J Med*, Juillet 2015, Vol 82, 7, 429-434
- 95 Tibiriça E. The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake. *Diabetol Metab Syndr*, 2010; 2: 5
- 96 Beal JE., Olson R., Laubenstein L & al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 89–97.
- 97 Carai MA., Colombo G, Maccioni P & al. Efficacy of rimonabant and other cannabinoid CB₁ receptor antagonists in reducing food intake and body weight: preclinical and clinical data. *CNS Drug Rev*, 2006; 12: 91–99.
- 98 Patel PN, Pathak R. Rimonabant: a novel selective cannabinoid-1 receptor antagonist for treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm*, 2007; 64: 481–489.
- 99 Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB₁ receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15: 307–315.
- 100 Scheen AJ. CB₁ receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors : Overview of the RIO programme with rimonabant. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20 :139-46
- 101 Scheen AJ, Van Gaal LG, Després JP & al. Le rimonabant améliore le profil de risque cardio-métabolique chez le sujet obèse ou en surpoids : synthèse des études « RIO ». *Rev Med Suisse* 2006; 2: 1916-1923.

- 102 Scheen AJ, Van Gaal LF. Rimonabant (Acomplia). Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. Rev Med Liège, 2008; 63: 50-55.
- 103 <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rimonabant> [Consultation le 3 mars 2020]
- 104 Chen J, Matias I, Dinh T & al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: Implications for glaucoma. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(4) : 1062-1067.
- 105 Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: From marijuana to neuroprotection Progress in Retinal and Eye. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(5) : 501-526.
- 106 Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes M.L & al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide-accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. Nat. Med, 2000, 6: 313-319.
- 107 Aguado T, Carracedo A, Julien B & al. Cannabinoids induce glioma stem-like cell differentiation and inhibit gliomagenesis. J Biol Chem. 2007, 282: 6854–6862.
- 108 Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. Lancet Oncol. 2005, 6: 35–42.
- 109 <https://www.bayer.ca/omr/online/sativex-pm-fr.pdf> [Consultation le 20 Juillet 2020]
- 110 <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/specialites-pharmaceutiques/> [Consultation le 20 Juillet 2020]
- 111 ANSM. Répertoire des spécialité pharmaceutiques, résumé caractéristique du produit SATIVEX®. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631416&typedoc=R&ref=R0242579.htm>
- 112 Laboratoire Abbott, Saint Laurent (QC) Canada, monographie de produit Marinol, 1 janvier 2011.
- 113 ANSM Santé, ATU_Epidyolex_solution_buvable_notice.pdf. Disponible sur : [file:///Users/alissar/Downloads/ATU_EPIDYOLEX_Solution_Buvable_Notice%20\(1\).pdf](file:///Users/alissar/Downloads/ATU_EPIDYOLEX_Solution_Buvable_Notice%20(1).pdf) [Consultation le 25 Juillet 2020]
- 114 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf [Consultation le 25 Juillet 2020]
- 115 <https://www.epidiolex.com/about-epidiolex> [Consultation le 25 Juillet 2020]
- 116 Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc, Mississauga, Ontario, monographie du produit NABILONE, 4 avril 2012. Disponible sur : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00027213.PDF [Consultation le 25 Juillet 2020]
- 117 www.bedrocan.com
- 118 Obradovic I. Cannabis : état des lieux des législations européennes sur l’usage dans Psychotropes, 2016, Vol 22, 61-79, Cairn.info.
- 119 <https://cannabisinfos.wordpress.com/category/europe/page/3/> [Consultation le 26 juillet 2020]
- 120 Cartographie extraite de l’article : la Grande Bretagne légalise le cannabis thérapeutique par Biassette G publié dans La-Croix en 2018. Disponible sur : <https://www.la-croix.com/Monde/Europe/Grande-Bretagne-legalise-cannabis-therapeutique-2018-11-01-1200980103>
- 121 <https://www.canada.ca/fr/services/sante/campagnes/cannabis/canadiens.html#a3> [Consultation le 25 Juillet 2020]

- 122 Obradovic I. La légalisation du cannabis aux Etats-Unis, vers une régulation du marché ?, note n°2019-01 de l'OFDT, Paris, juin 2019, 1-25.
- 123 Vandam L, Hughes B, Singleton N & al. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes, questions et réponses à l'intention des décideurs politiques, rapport de l'OEDT, décembre 2018, 1-56.
- 124 Cartographie extraite de l'article : Cannabis médicinal : l'or vert de l'Amérique latine ? par Gouez R publié en 2019 dans Le Grand Continent. Disponible sur : <https://legrandcontinent.eu/fr/2019/05/10/cannabis-medicinal-lor-vert-de-lamerique-latine/> [Consultation le 26 juillet 2020]
- 125 <https://fldispensaries.com/florida/marijuana-id-card/> [Consultation le 26 juillet 2020]
- 126 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST, Point d'Information, 13 décembre 2019.
- 127 Auriol E, Geoffard PY. Cannabis : comment reprendre le contrôle ?, notes du conseil d'analyse économique n°52, juin 2019, 1-12.
- 128 Poulain O, Coppel A, lap M & al. Cannabis : les effets ballons de la politique Française, Terranova, la fondation progressiste, note de synthèse, avril 2011.
- 129 Kopp P, Fenoglio P. Le coût social des drogues en 2003. Focus consommateurs & conséquences, rapport de l'OFDT, Avril 2006, 60 p.
- 130 Richard J-B., C. Palle, R. Guignard, Viet Nguyen Thanh, F. Beck et al, « La consommation d'alcool en France en 2014 », Note de l'Inpes n° 32, avril 2015.
- 131 Rigaud A, Basset B, Lecas F. Cannabis, l'inévitable débat, note de l'Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie (ANPPA), Décryptages n°20, novembre 2016, 1-20.
- 132 Rigaud N. Cannabis: un avenir...thérapeutique? Science et santé n°14, Juin 2013, 40-41
- 133 Obradovic I. La légalisation du cannabis aux Etats-Unis, vers une régulation du marché ?, note de l'OFDT n°2019-01, juin 2019, 1-25.
- 134 Obradovic I, Gandilhon M. La légalisation du cannabis aux Etats-Unis, les exemples du Colorado et de l'état de Washington, note de l'Ifri (institut français des relations internationales), Février 2018, 1-34.
- 135 Obradovic I, Gandilhon M, Lalam N & al. Une analyse comparée des expériences de régulation du cannabis (Colorado, État de Washington, Uruguay), rapport CannaLex issu de l'étude de l'Institut national des hautes études de la sécurité et de la justice (l'INHESJ) en partenariat avec l'OFDT, octobre 2017, 1-76
- 136 Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. Légalisation du cannabis : observations après un an, document d'orientation, octobre 2019, 8 p.
- 137 Obradovic I. La légalisation du cannabis au Canada. Note n°2018-04, OFDT, octobre 2018, 26 p.
- 138 <https://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-24.5.pdf> [Consultation le 25 septembre 2020]
- 139 <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/13-610-x/13-610-x2018001-fra.htm> [Consultation le 25 septembre 2020]
- 140 Statistique Canada. (2019a). Enquête nationale sur le cannabis, premier trimestre de 2019. *Le Quotidien*. Ottawa (Ont.) Disponible sur :

<https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/190502/dq190502a-fra.htm>
[Consultation le 25 septembre 2020]

141 <https://www.parl.ca/DocumentViewer/fr/42-1/projet-loi/C-46/sanction-royal>
[Consultation le 25 septembre 2020]

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : SKANDRI Alissar

Titre de la thèse : Cannabis, drogue ou médicament : les enjeux de la légalisation

Résumé de la thèse :

L'homme utilise les fibres et les graines de chanvre depuis plusieurs milliers d'années tant pour leur intérêt agricole, pour leurs propriétés psychoactives dans les rites religieux que pour leurs nombreuses vertues médicinales. L'intérêt porté au cannabis n'est pas nouveau. Le débat sur le cannabis et son éventuelle légalisation est de plus en plus au cœur d'une actualité brûlante. Considéré comme une simple drogue dangereuse et sans intérêt médical par certains, il représente une alternative thérapeutique pour d'autres. De nombreux patients sont, aujourd'hui, contraints de s'approvisionner par les chemins de l'illégalité pour se soigner faute d'y avoir accès dans un cadre légal. Ce phénomène relève de nombreuses questions et représente un sujet sociétale et de santé publique important sur lequel il est nécessaire de se pencher.

MOTS CLÉS (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)

CANNABIS, SUJET SOCIÉTAL ET DE SANTÉ PUBLIQUE, ACTUALITÉ, ILLÉGALITÉ, LÉGALISATION, VERTUES MÉDICINALES, DROGUE

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur Olivier Christophe

ASSESEURS : Monsieur Pineau Alain & Madame Verron Élise

Adresse de l'auteur : 29 allée des myosotis, 44600 SAINT-NAZAIRE