

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Pauline Penicaud**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 04 mars 2016*

***Cannabinoïdes en thérapeutique : état des lieux, et étude clinique des modalités de consommation du cannabis chez des patients douloureux pendant 12 mois***

**Président : M. Alain PINEAU, Professeur des universités de pharmacologie - toxicologie**

**Membres du jury :**

- Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH service de pharmacologie clinique, CEIP
- Mme Edwige DE CHAUVIGNY, praticien hospitalier au CETD

# **Sommaire**

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Table des illustrations .....                                     | 6  |
| Liste des abréviations utilisées.....                             | 9  |
| Introduction.....                                                 | 11 |
| A- Etat des lieux des cannabinoïdes en thérapeutique.....         | 13 |
| I. Cannabis & Cannabinoïdes .....                                 | 13 |
| 1) Définition des cannabinoïdes .....                             | 13 |
| 1. Cannabinoïdes .....                                            | 13 |
| 2. Les trois types de cannabinoïdes.....                          | 14 |
| i. Cannabinoïdes exogènes naturels = phytocannabinoïdes .....     | 14 |
| ii. Cannabinoïdes endogènes = endocannabinoïdes .....             | 16 |
| iii. Cannabinoïdes de synthèse = cannabinoïdes synthétiques ..... | 18 |
| 2) Le cannabis et ses composés naturels.....                      | 19 |
| 1. Botanique de Cannabis sativa .....                             | 19 |
| 2. Modalités de consommation du cannabis .....                    | 22 |
| 3. Composition du chanvre.....                                    | 25 |
| 4. Législation du cannabis.....                                   | 27 |
| i. Législation du cannabis en France .....                        | 27 |
| ii. Législation du cannabis en Europe .....                       | 28 |
| iii. Législation du cannabis dans le monde .....                  | 29 |
| 5. Evaluation de la consommation de cannabis .....                | 31 |
| i. Consommation de cannabis en France.....                        | 31 |
| ii. Consommation de cannabis dans l'Union européenne.....         | 33 |
| iii. Consommation de cannabis dans le monde.....                  | 34 |
| 3) Le système endocannabinoïde (Figure 35).....                   | 35 |

|      |                                                                              |    |
|------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Les ligands.....                                                             | 35 |
| 2.   | Les récepteurs des cannabinoïdes : CB1 et CB2.....                           | 37 |
| i.   | Structure des récepteurs cannabinoïdes.....                                  | 37 |
| ii.  | Distribution des récepteurs cannabinoïdes.....                               | 38 |
| iii. | Affinités des endocannabinoïdes pour leurs récepteurs.....                   | 39 |
| iv.  | Action des récepteurs CB1 et CB2 .....                                       | 39 |
| 4)   | Pharmacologie .....                                                          | 42 |
| 1.   | Pharmacocinétique.....                                                       | 42 |
| i.   | Absorption.....                                                              | 42 |
| ii.  | Distribution .....                                                           | 46 |
| iii. | Métabolisation.....                                                          | 47 |
| iv.  | Elimination .....                                                            | 49 |
| 2.   | Actions pharmacologiques .....                                               | 50 |
| i.   | Effets pharmacologiques lors de consommations ponctuelles.....               | 50 |
| ii.  | Effets pharmacologiques lors d'une consommation chronique.....               | 52 |
| II.  | Indications thérapeutiques des cannabinoïdes et médicaments disponibles..... | 58 |
| 1)   | Indications pour lesquelles les cannabinoïdes sont utilisés en 2015.....     | 58 |
| 1.   | Nausées et vomissements chimio-induits = NVCI .....                          | 58 |
| 2.   | Anorexie et perte d'appétit chez sujets VIH+.....                            | 59 |
| 3.   | Spasticité dans la sclérose en plaques (SEP) .....                           | 60 |
| 4.   | Douleurs.....                                                                | 61 |
| 2)   | Les médicaments disponibles dans le monde .....                              | 62 |
| 1.   | Dronabinol .....                                                             | 62 |
| 2.   | Nabilone.....                                                                | 64 |
| 3.   | Bedrocan®, Bedrobinol®, Bediol®, Bedica® (148) .....                         | 66 |
| 4.   | Sativex® (138) .....                                                         | 68 |

|      |                                                                                                                      |    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3)   | Le Sativex® en France .....                                                                                          | 73 |
| 4)   | Effets indésirables.....                                                                                             | 75 |
| 5)   | Contre-indications .....                                                                                             | 75 |
| 6)   | Précautions d'emploi.....                                                                                            | 76 |
| 1.   | Tolérance .....                                                                                                      | 76 |
| 2.   | Dépendance.....                                                                                                      | 77 |
| 3.   | Syndrome de sevrage .....                                                                                            | 78 |
| III. | Perspectives thérapeutiques des cannabinoïdes.....                                                                   | 79 |
| 1)   | Epilepsie.....                                                                                                       | 79 |
| 2)   | Glaucome chronique à angle ouvert .....                                                                              | 80 |
| 3)   | Syndrome de Gilles de la Tourette .....                                                                              | 81 |
| 4)   | Cancer .....                                                                                                         | 81 |
| 5)   | Pathologies inflammatoires.....                                                                                      | 84 |
| 6)   | Maladie d'Alzheimer (MA).....                                                                                        | 85 |
| 7)   | Asthme.....                                                                                                          | 86 |
| B-   | Etude clinique de la consommation de cannabis chez les patients douloureux chroniques au CETD.....                   | 88 |
| I.   | Méthode utilisée.....                                                                                                | 88 |
| II.  | Résultats.....                                                                                                       | 89 |
| 1)   | Aspects quantitatifs .....                                                                                           | 89 |
| 2)   | Pathologies présentes chez les consommateurs de cannabis .....                                                       | 89 |
| 3)   | Effets recherchés et ressentis des patients par la consommation de cannabis .....                                    | 90 |
| 4)   | Fréquence de consommation du cannabis par les patients.....                                                          | 92 |
| 5)   | Estimation de la diminution de l'EVA .....                                                                           | 93 |
| 6)   | Evaluation de la pharmacodépendance pour les 13 patients déclarant avoir une consommation régulière de cannabis..... | 95 |

|      |                                                                                        |     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| III. | Discussion .....                                                                       | 100 |
| 1)   | Effet antalgique du cannabis .....                                                     | 100 |
| 2)   | Risque de dépendance du cannabis par rapport aux autres substances antalgiques<br>101  |     |
| 3)   | Le cannabis, un vrai avenir en tant qu'antalgique en France ?.....                     | 103 |
|      | Conclusion .....                                                                       | 104 |
|      | Bibliographie .....                                                                    | 105 |
|      | Annexe 1 : Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 .....                                      | 120 |
|      | Annexe 2 : questionnaire posé au patient déclarant consommer du cannabis au CETD ..... | 121 |

## **Table des illustrations**

|                                                                                                                                                                    |                                                                   |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1- Formule du Cannabigerol = CBG                                                                                                                            | Figure 2- Formule du Cannabichromène = CBC.....                   | 14 |
| Figure 3- Formule du Cannabidiol = CBD                                                                                                                             | Figure 4- Formule du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = THC ..... | 14 |
| Figure 5- Formule du $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol = $\Delta^8$ -THC                                                                                            | Figure 6- Formule du Cannabinol = CBN .....                       | 15 |
| Figure 7- Formule du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = $\Delta^9$ -THCV.....                                                                                      |                                                                   | 15 |
| Figure 8- Actions pharmacologiques des phytocannabinoïdes non-psychotropes (7).....                                                                                |                                                                   | 16 |
| Figure 9- Formule de l'anandamide                                                                                                                                  | Figure 10- Formule du 2-AG .....                                  | 17 |
| Figure 11- Formule de la noladine-éther                                                                                                                            | Figure 12- Formule de la virodhamine .....                        | 17 |
| Figure 13- Formule du NADA .....                                                                                                                                   |                                                                   | 17 |
| Figure 14 - Différence de taille entre les principales sous-espèces de <i>Cannabis sativa</i> (16) ..                                                              |                                                                   | 19 |
| Figure 15- Tige et feuilles de <i>Cannabis sativa</i> .....                                                                                                        |                                                                   | 20 |
| Figure 16- Feuille de <i>Cannabis sativa</i> .....                                                                                                                 |                                                                   | 20 |
| Figure 17- Regroupement en panicules des fleurs de <i>Cannabis sativa</i> .....                                                                                    |                                                                   | 21 |
| Figure 18- Fleur mâle de <i>Cannabis sativa</i>                                                                                                                    | Figure 19- Fleur femelle de <i>Cannabis sativa</i> .....          | 21 |
| Figure 20- Différentes formes de cannabis (23).....                                                                                                                |                                                                   | 22 |
| Figure 21- Pipe à eau (26).....                                                                                                                                    |                                                                   | 23 |
| Figure 22- Vaporisateur de cannabis (27) .....                                                                                                                     |                                                                   | 23 |
| Figure 23- Chimiotypes principaux de <i>Cannabis sativa</i> en fonction du pourcentage de cannabinoïdes .....                                                      |                                                                   | 25 |
| Figure 24- Répartition d'échantillons de résine (N=96) et d'herbe (N=145) de cannabis, collectés dans 4 sites en France en 2004, selon leur taux de THC (34) ..... |                                                                   | 26 |
| Figure 25- Evolution de la teneur en THC des saisies analysées en France dans la résine et l'herbe de cannabis de 2000 à 2013 selon l'OFDT (35) .....              |                                                                   | 27 |
| Figure 26- Etat des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des (au 1er juillet 2013) selon l'OFDT (37).....                          |                                                                   | 28 |
| Figure 27- Législation du cannabis au niveau mondial (41).....                                                                                                     |                                                                   | 29 |
| Figure 28- Etats des USA où la marijuana est autorisée à visée récréative et thérapeutique (43) .....                                                              |                                                                   | 30 |

|                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 29- Etats des USA où la marijuana est autorisée à visée thérapeutique (43).....                                                                                                                                                                 | 30 |
| Figure 30- Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine<br>parmi les 11-75 ans en 2014 selon l'OFDT (46).....                                                                                                            | 31 |
| Figure 31- Expérimentation du cannabis suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64<br>ans (en %) selon l'OFDT (45).....                                                                                                                      | 32 |
| Figure 32- Evolution entre 1992 et 2014 de la proportion d'usagers actuels de cannabis<br>parmi les 18-64 ans, par sexe (en %) selon l'OFDT (45) .....                                                                                                 | 32 |
| Figure 33- Usage de cannabis dans l'année entre 2010 et 2014 selon l'âge et le sexe (en %)<br>selon l'OFDT (45) .....                                                                                                                                  | 33 |
| Figure 34- Prévalence de la consommation quotidienne et quasi-quotidienne de cannabis<br>chez les 15-34 ans dans l'Union Européenne selon l'EMCDDA (47) .....                                                                                          | 34 |
| Figure 35- Le système endocannabinoïde (25) .....                                                                                                                                                                                                      | 36 |
| Figure 36- Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 (59) .....                                                                                                                                                                                  | 37 |
| Figure 37- Distribution des récepteurs cannabinoïdes (59)(63) .....                                                                                                                                                                                    | 38 |
| Figure 38- Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison<br>présynaptique (66) .....                                                                                                                                    | 40 |
| Figure 39- Voies de signalisation des récepteurs CB1 et CB2 (32).....                                                                                                                                                                                  | 41 |
| Figure 40- Concentration en THC de 6 individus ayant consommé une cigarette composé de<br>3,55% de THC en fonction du temps (67) .....                                                                                                                 | 43 |
| Figure 41- Concentrations en THC (cercles ouverts) et effets ressentis (carrés pleins) en<br>fonction du temps après consommation d'un joint contenant 9 mg de THC (32) .....                                                                          | 43 |
| Figure 42- Comparaison des concentrations plasmatiques de THC entre une utilisation par<br>voie fumée et par voie vaporisée (71) .....                                                                                                                 | 44 |
| Figure 43- Pharmacocinétique du Dronabinol étudiée chez 34 volontaires sains (73) .....                                                                                                                                                                | 45 |
| Figure 44- Comparaison des concentrations plasmatiques de THC et CBD après<br>administration de THC par voie orale (5 ou 15 mg) ou de Sativex par voie oro-muqueuse (5,0<br>mg de THC et 5,0 mg de CBD ou 16,2 mg de THC et 15,0 mg de CBD) (74) ..... | 45 |
| Figure 45- Principales voies métaboliques du THC (81).....                                                                                                                                                                                             | 48 |
| Figure 46- Formule chimique du Dronabinol (73).....                                                                                                                                                                                                    | 62 |
| Figure 47- Présentation commerciale du Marinol(r) (143) .....                                                                                                                                                                                          | 63 |
| Figure 48- Formule chimique de la Nabilone (146).....                                                                                                                                                                                                  | 64 |
| Figure 49- Présentation commerciale du Cesamet(r) (147).....                                                                                                                                                                                           | 65 |

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 50- Les 3 rôles du Cesamet(r) selon le site <a href="http://www.cesamet.com">www.cesamet.com</a> (147) .....           | 65  |
| Figure 51- Composition des différentes formes commercialisées par le laboratoire Bedrocan .....                               | 66  |
| Figure 52- Différences entre la forme "fleurs séchées" et la forme "granules" .....                                           | 67  |
| Figure 53- Présentation commerciale du Sativex(r).....                                                                        | 68  |
| Figure 54- Prise en charge du Sativex au niveau international selon la HAS (152) .....                                        | 69  |
| Figure 55- Procédure d'initiation de traitement par Sativex (152).....                                                        | 71  |
| Figure 56- Tableau récapitulatif des médicaments disponibles à base de cannabinoïdes.....                                     | 72  |
| Figure 57- Action des cannabinoïdes sur les cellules cancéreuses (177).....                                                   | 83  |
| Figure 58- Rôles des cannabinoïdes dans l'inhibition de l'invasion tumorale et de la prolifération des métastases (176) ..... | 83  |
| Figure 59- Effets des cannabinoïdes sur la production de cytokines (180) .....                                                | 84  |
| Figure 60- Tableau représentant les pathologies présentes chez les consommateurs de cannabis.....                             | 89  |
| Figure 61- Effets recherchés et ressentis chez les 33 patients consommant du cannabis.....                                    | 90  |
| Figure 62- Effets recherchés et ressentis chez les 33 patients consommant du cannabis.....                                    | 91  |
| Figure 63- Effets recherchés et ressentis chez les 13 patients ayant une consommation régulière de cannabis .....             | 91  |
| Figure 64- Effets recherchés et ressentis chez les 13 patients ayant une consommation régulière de cannabis .....             | 92  |
| Figure 65- Résultats de la fréquence de consommation de cannabis par les patients .....                                       | 92  |
| Figure 66- Exemple de réglette permettant d'évaluer l'EVA (190).....                                                          | 93  |
| Figure 67- Résultats de l'estimation de diminution de l'EVA.....                                                              | 93  |
| Figure 68- Nombre de patients en fonction de la diminution de l'EVA (%) .....                                                 | 94  |
| Figure 69- Résultats de l'estimation de diminution de l'EVA.....                                                              | 94  |
| Figure 70- Nombre de patients en fonction de la diminution de l'EVA (%).....                                                  | 95  |
| Figure 71- Nombre de patients présentant des items du DSM-IV positifs .....                                                   | 98  |
| Figure 72- Effectifs de patients ayant répondu positivement aux items du DSM-IV parmi les consommateurs réguliers.....        | 99  |
| Figure 73- Résultats du nombre d'items du DSM-IV positifs .....                                                               | 99  |
| Figure 74- Nombre d'items du DSM-IV positifs parmi les consommateurs réguliers.....                                           | 100 |

## **Liste des abréviations utilisées**

AA = acide arachidonique

AEA = Anandamide

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AMP = Adénosine Monophosphate Cyclique

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATP = Adénosine Triphosphate

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

CB = Cannabinoïdes

CBC = Cannabichromène

CBD = Cannabidiol

CBG = Cannabigerol

CBN = Cannabinol

CEE = Communauté Economique Européenne

CEIP = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CETD = Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur

DAGL = Diacylglycérol Lipase

EMCDDA = European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

ETA = Ethanolamine

FAAH = Fatty Acid Amide Hydrolase

GABA = Acide Gamma-aminobutyrique

HAS = Haute Autorité de Santé

NADA = N-arachidonoyldopamine

NAPE = N-Arachidonoyl-PhosphatidylEthanolamine

NVCI = Nausées et Vomissements Chimio-Induits

OFDT = Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ONU = Organisation des Nations Unies

PGR = Plan de Gestion du Risque

PKA = Protéine Kinase A

PLC = Phospholipase C

PLD = Phospholipase D

PTX = Toxine Pertussique

SNC = Système Nerveux Central

THC = Tétrahydrocannabinol

THCV = Tétrahydrocannabinol

UE = Union Européenne

USA = United States of America

2-AG = 2-arachydonylglycérol

## **Introduction**

La cinquième année d'études de pharmacie est une année hospitalo-universitaire. C'est dans ce contexte que j'ai pu effectuer un stage de trois mois fin 2014 au CEIP de Nantes. Les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ont été créés et définis en 1999 dans le Code de la Santé Publique. C'est un réseau national de 13 centres sous la tutelle de l'ANSM qui sont chargés notamment de recueillir et d'évaluer les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de substances psychoactives à l'exception de l'alcool et du tabac, d'évaluer le potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments et des substances non médicamenteuses. Le CEIP de Nantes couvre le territoire des départements de la Loire-Atlantique, du Maine et Loire, de la Mayenne, de la Sarthe, ainsi que de la Vendée. Lors de ce stage, l'éventuelle autorisation de l'usage de cannabis en France à visée thérapeutique était d'actualité. Afin de pouvoir répondre aux questions des professionnels de santé à ce sujet, j'ai effectué des recherches bibliographiques sur l'usage des cannabinoïdes en thérapeutique. Ce sujet m'a immédiatement intéressé et devant la multiplicité des effets rapportés et utilisations potentielles des cannabinoïdes j'ai décidé d'effectuer ma thèse sur ce thème.

Le cannabis ou chanvre, dont le nom scientifique est *Cannabis sativa*, est connu depuis l'antiquité et est composé de différentes molécules donc les cannabinoïdes. Ce sont ces derniers que nous allons étudier dans cet exposé. Des preuves d'un usage industriel, médical et dans un cadre rituel ont été retrouvées en Chine 4 000 ans avant JC. Par la suite, le cannabis s'est exporté en Inde, en Egypte et au Moyen-Orient. En Europe, au XI<sup>ème</sup> siècle, Paracelse et Rabelais ont décrit le « pantagruélion » qui correspondrait au cannabis. Cependant, les propriétés psychotropes de cette plante n'ont été reconnues qu'au XII<sup>ème</sup> siècle en Europe. Puis, en 1916, le cannabis, comme les autres drogues traditionnelles a été interdit en France. En Amérique, il a fallu attendre 1937 et le « Marijuana Tax Act » pour que le cannabis soit prohibé. Un accord mondial a été signé via la convention unique sur les stupéfiants en 1964 afin de limiter la production et le commerce des substances interdites. Aujourd'hui 183 pays ont ratifiés cette convention. C'est en 1964 que Raphaël Mechoulam a isolé le cannabinoïde psychoactif du cannabis : le tétrahydrocannabinol. Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde pour ses effets psychoactifs. Néanmoins, cette

plante composée de différents cannabinoïdes a également de nombreuses propriétés thérapeutiques. La législation s'adapte donc dans les pays depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle afin de pouvoir exploiter le cannabis en thérapeutique.

La première partie de ce travail est bibliographique, nous définirons tout d'abord les cannabinoïdes, leurs effets, ainsi que leur implication dans le système endocannabinoïde. Puis, nous parlerons des utilisations thérapeutiques actuelles, des médicaments disponibles dans le monde et des éventuels risques de dérive. Pour finir, nous aborderons les futures perspectives de l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique.

Nous avons mené une étude, qui sera décrite dans la deuxième partie. Il s'agit d'une analyse des modalités de consommation, de la pharmacodépendance et des effets du cannabis chez les douloureux chroniques hospitalisés au CETD (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur) de Nantes.

## **A- Etat des lieux des cannabinoïdes en thérapeutique**

### **I. Cannabis & Cannabinoïdes**

#### **1) Définition des cannabinoïdes**

##### **1. Cannabinoïdes**

Une molécule était considérée comme un cannabinoïde si elle était issue de la plante *Cannabis sativa* et formée par une structure chimique de 21 atomes de carbone. Aujourd'hui, ce terme englobe toutes les substances se fixant sur les récepteurs aux cannabinoïdes (1).

Il a été démontré en 1987 que la majorité des effets des cannabinoïdes sont attribués à leur liaison aux récepteurs cannabinoïdes qui sont de deux types : CB1 et CB2 (2).

Les cannabinoïdes sont donc des substances qui vont se fixer sur les récepteurs des cannabinoïdes (CB) présents dans l'organisme chez l'homme. Ils agissent par l'intermédiaire du système endocannabinoïde aussi appelé le système cannabinoïde endogène, et ont une action sur le système nerveux central, le système nerveux périphérique et le système immunitaire (3).

On peut distinguer trois groupes de cannabinoïdes : (4)

- Les cannabinoïdes endogènes, aussi appelés endocannabinoïdes, sont produits naturellement par l'organisme.
- Les cannabinoïdes naturels, également appelés phytocannabinoïdes, sont d'origine exogène et produits par la plante *Cannabis sativa* notamment.
- Les cannabinoïdes synthétiques qui sont fabriqués en laboratoire.

## 2. Les trois types de cannabinoïdes

### i. Cannabinoïdes exogènes naturels = phytocannabinoïdes

Ce sont des composés terpéno-phénols produits par *Cannabis sativa*. Ils sont au nombre de 70 minimum. Contrairement à ce que l'on pensait au départ, on trouve des phytocannabinoïdes également dans l'anémone hépatica (*Radula perrottetii* et *Radula marginata*) (1). Le premier phytocannabinoïde à avoir été mis en évidence est le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol en 1964 par Mechoulam et Gaoni (5).

Les phytocannabinoïdes majoritaires sont : le cannabigerol = CBG, le cannabichromène = CBC, le cannabidiol = CBD, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = THC, le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol =  $\Delta^8$ -THC, le cannabinol = CBN, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol =  $\Delta^9$ -THCV (6)(7).

Les phytocannabinoïdes présents en plus grand nombre dans l'espèce *Cannabis sativa* sont le CBD, le THC, le CBC, le CBG, et le CBN.

Les Figure 1 à 7 représentent les formules chimiques des différents phytocannabinoïdes et montrent une analogie structurale entre ces molécules.

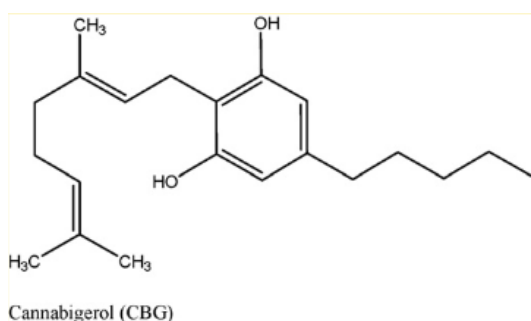


Figure 1- Formule du Cannabigerol = CBG

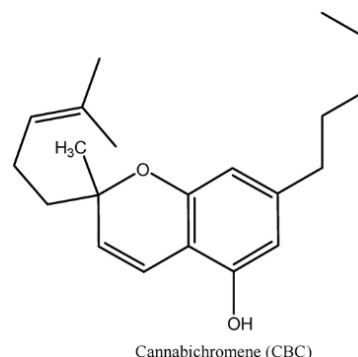


Figure 2- Formule du Cannabichromène = CBC

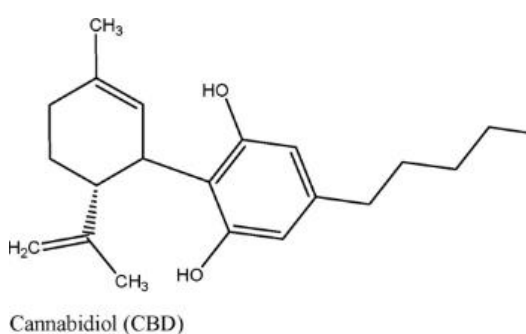


Figure 3- Formule du Cannabidiol = CBD

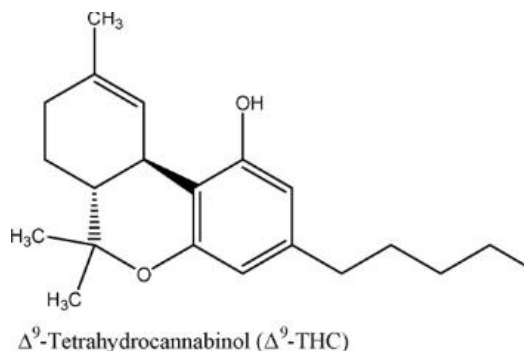


Figure 4- Formule du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = THC

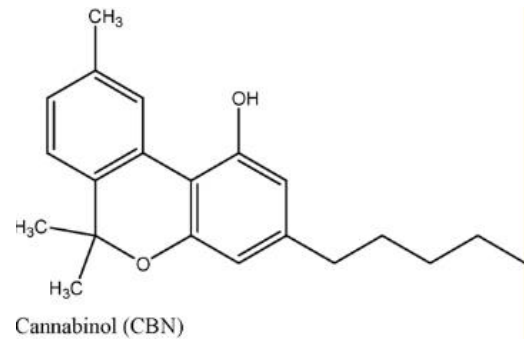
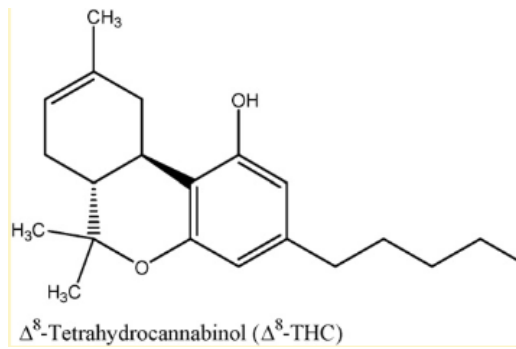


Figure 5- Formule du  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol =  $\Delta^8$ -THC      Figure 6- Formule du Cannabinol = CBN

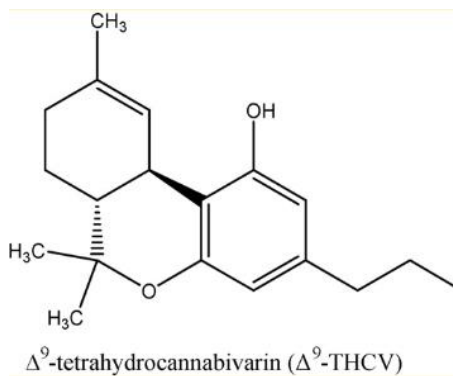


Figure 7- Formule du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabivarin =  $\Delta^9$ -THCV

Tous les phytocannabinoïdes n'ont pas les mêmes propriétés. Le THC est le composé psychoactif le plus puissant dans le chanvre, tandis que le CBD est dénué d'effets psychotropes mais a, notamment, une action anti-inflammatoire (7).

Les rôles des phytocannabinoïdes sans effets psychotropes sont très étudiés actuellement, car ce sont des potentielles molécules à usage thérapeutique. La Figure 8 illustre les nombreuses actions pharmacologiques des phytocannabinoïdes non psychoactifs. Nous détaillerons ces effets lorsque nous aborderons l'usage des cannabinoïdes en thérapeutique.



Ce sont des substances lipophiles dérivant d'acides gras polyinsaturés (1). Actuellement, cinq endocannabinoïdes ont été identifiés : (11)

- L'anandamide = AEA = N-arachidonoyl-éthanolamide
- Le 2-arachidonoylglycérol = 2-AG
- Le 2-éther d'arachidonoylglyceryl = noladine-éther
- Le O-arachidonoyléthanolamine = virodhamine
- La N-arachidonoyldopamine = NADA

Les formules chimiques des endocannabinoïdes sont illustrées dans les figures 9 à 13 et montre comme pour les phytocannabinoïdes une analogie structurale entre les différents endocannabinoïdes.

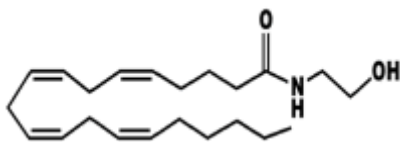


Figure 9- Formule de l'anandamide

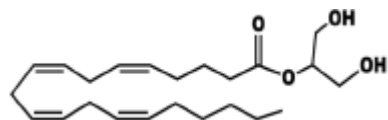


Figure 10- Formule du 2-AG

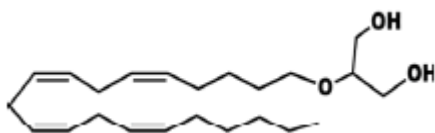


Figure 11- Formule de la noladine-éther

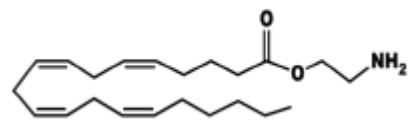


Figure 12- Formule de la virodhamine

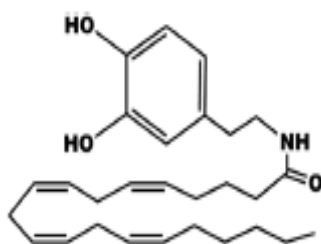


Figure 13- Formule du NADA

L'anandamide et le 2-AG ont été découverts le plus précocement et bénéficient donc de recherches plus avancées.

### ***iii. Cannabinoïdes de synthèse = cannabinoïdes synthétiques***

La famille des cannabinoïdes de synthèse regroupe trois groupes :

- Les « classiques »
- Les « non-classiques »
- Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol =  $\Delta^9$ -THC = THC de synthèse

Ils ont comme propriété de se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. A la base, ils ont été développés afin de séparer les effets potentiellement thérapeutiques des effets psychoactifs du cannabis dans le but de les utiliser notamment à visée antalgique. Cependant, selon l'OFDT depuis la fin de l'année 2008, des cannabinoïdes synthétiques ont été détectés dans des mélanges d'herbes à fumer vendus sur internet (12).

Les cannabinoïdes de synthèse sont répartis en deux catégories : « classiques » ou « non-classiques » selon le degré de parenté qu'ils ont avec le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (1). Les « non-classiques » n'ont donc pas d'analogie structurale mais se fixent sur les récepteurs CB1 et CB2 du fait de leur chaîne latérale composée de quatre à neuf atomes de carbone saturés et ont donc une action cannabinomimétique. Tandis que les « classiques » eux ont une analogie structurale avec le  $\Delta^9$ -THC.

*In vitro*, les cannabinoïdes de synthèse présentent une affinité pour le récepteur CB1 équivalente voire très supérieure à celle du THC (13).

Selon la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 20 juin 2013, les cannabinoïdes synthétiques inscrits sur la liste des stupéfiants sont (13) :

- |                                                      |                                |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|
| - Les naphtoylindoles                                | - Les phénylacétylindoles      |
| - Les naphtylméthylindoles                           | - Les cyclohexylphénols        |
| - Les naphtoylpyrroles                               | - Les benzoylindoles           |
| - Les naphtylidèneindènes et<br>naphtylméthylindènes | - Le HU-243                    |
|                                                      | - Le 5-Fluoro-UR-144 ou XLR-11 |

La famille des cannabinoïdes de synthèse comprend également le Dronabinol utilisé en thérapeutique qui est du THC de synthèse.

## 2) Le cannabis et ses composés naturels

### 1. Botanique de *Cannabis sativa*

Nomenclature botanique : (14)

- Embranchement : Spermatophytes
  - Sous-embranchement : Angiospermes
    - Classe : Dicotylédones
      - Ordre : Rosales
        - Famille : Cannabacées
          - Genre : *Cannabis*
            - Espèce : *Cannabis sativa*

Le Chanvre dont le nom latin est *Cannabis sativa* fait partie de la famille des *Cannabaceae*. Dans cette famille, on retrouve deux genres : le *Cannabis* et *Humulus*. Dans cette étude, nous nous intéresserons uniquement au genre *Cannabis* qui est composé d'une seule espèce : *Cannabis sativa* qui a été décrite botaniquement en 1753 par Carl von Linné (3).

Des synonymes de l'espèce *Cannabis sativa* peuvent être retrouvés dans la littérature : (15) *Cannabis chinensis* Del., *Cannabis culta* Mansf., *Cannabis eretica* Sievers, *Cannabis generalis*, *Cannabis gigantea* Crevost, *Cannabis indica* Lam., *Cannabis lupulus* Scop., *Cannabis macrosperma* Stokes, *Cannabis pedemontana* Camp, *Cannabis sativa culta* Sereb.

De plus, il existe des sous-espèces de *Cannabis sativa* dont les différences de taille sont présentées en Figure 14 :

- *Cannabis sativa sativa*
- *Cannabis sativa indica*
- *Cannabis sativa ruderalis*

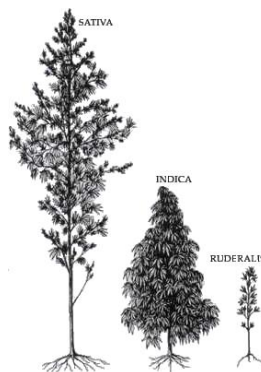


Figure 14 - Différence de taille entre les principales sous-espèces de *Cannabis sativa* (16)

Le Chanvre est une herbe annuelle dressée, plus ou moins buissonnante qui fait 1 à 2 mètres de hauteur (mais peut atteindre 5 mètres). La tige est cannelée et pubescente, les feuilles sont opposées, c'est à dire qu'elles sont attachées au rameau deux par deux l'une en face de l'autre comme le montre la photo de la Figure 15.



**Figure 15- Tige et feuilles de *Cannabis sativa***

Les feuilles représentées en Figure 16 sont composées (divisées en plusieurs folioles), formées de 5 à 7 folioles et pubescentes. Le limbe a une marge crénelée et on peut observer des stipules triangulaires et persistantes.



**Figure 16- Feuille de *Cannabis sativa***

Les fleurs sont unisexuées, il y a dioécie, c'est à dire que les fleurs mâles et femelles se trouvent sur des pieds séparés. La Figure 17 illustre le groupement des feuilles en panicules axillaires le long de la tige et des bractées sont présentes à la base des fleurs.



**Figure 17- Regroupement en panicules des fleurs de *Cannabis sativa***

Les fleurs mâles (Figure 18) sont généralement très nombreuses et possèdent 5 sépales et 5 étamines libres de couleur blanc-jaunâtre. Tandis que le périanthe des fleurs femelles (Figure 19) est composé d'une seule enveloppe de couleur verte.



**Figure 18- Fleur mâle de *Cannabis sativa***



**Figure 19- Fleur femelle de *Cannabis sativa***

De nombreux poils sécréteurs résineux sont localisés sur les tiges, les feuilles et surtout sur les sommités fleuries des plantes du genre *Cannabis*. Les *Cannabaceae* sont composés de fibres péricycliques et libériennes cellulosiques ce qui explique pourquoi le Chanvre est utilisé pour ses fibres dans la fabrication de textile(17,18)(18,19) (26,27)(17–19)(20).

## 2. Modalités de consommation du cannabis

L'herbe aussi appelée « marijuana », « ganja », « weed », « beuh », « mari jeanne », « yobi » ou « kif » est un mélange de feuilles, tiges et de graines de *Cannabis sativa* qui sont séchées et réduites en fines lamelles. L'apparence est celle du thé, et la couleur verte est plus ou moins intense. L'odeur est forte et caractéristique.

Le « shit », « haschisch », « barrettes », « teuch », « tosh », « teush », « hash », « bédo » ou « teuchi » est une compression de résine de cannabis de couleur marron, jaune ou vert. Présenté sous forme de barrettes et vendu au poids, le haschich est fréquemment coupé avec du henné, du gazon, de la cellulose, de la paraffine, et d'autres végétaux... (21)

Il existe également de l'huile de cannabis qui est obtenue à partir de feuilles ou de résine de cannabis, mis à macérer dans de l'alcool à 90°. L'huile d'haschich est présentée sous la forme d'un liquide épais, visqueux, goudronneux de couleur jaune, jaune-or ou noir (22,23)(21).

La Figure 20 illustre les trois différentes formes de cannabis.



Figure 20- Différentes formes de cannabis (23)

## Voie respiratoire

L'herbe et la résine de cannabis peuvent être fumées sous forme de « joints ». Les usagers roulent une cigarette et y intègrent la substance. Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), un joint contient entre 0,5 et 1,0 g de cannabis et la teneur en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = THC peut varier entre 5 et 150 mg, c'est à dire entre 1 et 15% (24). Si l'on prend pour exemple un joint composé de 0,75 g de cannabis, on estime que la dose en poids de THC sera de 75 mg si le cannabis est composé d'environ 10% de THC.

Les utilisateurs peuvent également utiliser une pipe à eau schématisée en Figure 21 ou un vaporisateur (Figure 22) permettant de chauffer le cannabis entre 180 et 210°C afin que les cannabinoïdes s'évaporent sans avoir de combustion des matières végétales. Lorsque le cannabis est vaporisé, la vapeur est constituée d'un pourcentage plus important de cannabinoïdes en comparaison au cannabis fumé qui, de plus, contient des substances toxiques liées à la combustion comme du monoxyde de carbone, du goudron, ... (25)

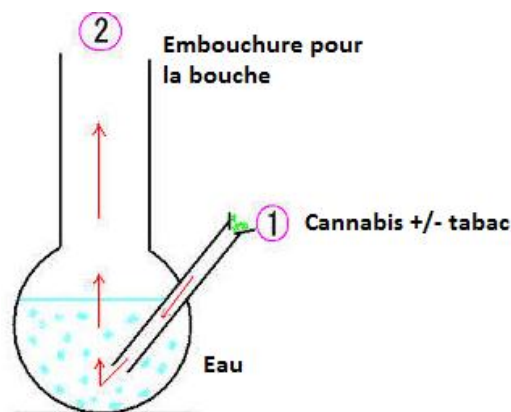


Figure 21- Pipe à eau (26)



Figure 22- Vaporisateur de cannabis (27)

Depuis quelques années, la cigarette électronique s'est démocratisée en France. Certains usagers ont donc tenté de l'utiliser afin de vapoter du cannabis. Etant donné que le cannabis est illégal en France, il n'existe pas de produits à base de cannabis disponibles dans le commerce. Cependant, on peut trouver aujourd'hui des recettes sur internet, mises en ligne par des usagers, afin de fabriquer des e-liquides à base d'huile de cannabis...

### Voie orale

Le cannabis peut être consommé sous forme de décoction dans de l'eau chaude puis bu, sous forme de gâteau appelé « space cake » ou sous forme d'huiles culinaires. Il est également possible d'utiliser des teintures à base de cannabis et de l'intégrer dans des yaourts ou des boissons chaudes (28).

Il existe une relation entre la dose de THC obtenue par voie orale et celle par voie inhalée. Celle-ci se base sur les différences de biodisponibilité du THC entre la voie inhalée ( $\approx 25\%$ ) et la voie orale ( $\approx 10\%$ ).

La formule est :  $\text{dose inhalée en mg} \times 2,5 = \text{dose par voie orale en mg}$  (25).

Si l'on reprend notre exemple vu précédemment avec un joint composé de 750 mg de cannabis dont 10% de THC, alors on obtiendrait une dose équivalente en consommant 187,5 mg de THC par voie orale.

### 3. Composition du chanvre

Dans *Cannabis sativa*, plus de 500 composés naturels sont présents dont environ 70 appartiennent à la famille des cannabinoïdes. Les autres composés sont des acides aminés, des aldéhydes, des hydrocarbures aromatiques, des sucres, des flavonoïdes, des terpènes, des stérols, ... (29)

La distribution des cannabinoïdes dans le chanvre varie en fonction des variétés, des chimiotypes (Figure 23), des conditions environnementales et des lieux de culture du chanvre. Généralement, dans une plante, on ne recense que 3 à 4 phytocannabinoïdes dont la concentration dépasse les 0,1% (1).

Selon Fournier et coll., on peut différencier trois chimiotypes de *Cannabis sativa* selon la teneur en  $\Delta^9$ -THC et en cannabidiol rapporté au poids sec. Ces chimiotypes permettent de classer la plante en type « drogue », type « intermédiaire » ou type « fibre » (30).

Selon le règlement CEE n°619/71, pour pouvoir cultiver le chanvre, le poids de  $\Delta^9$ -THC rapporté à la matière sèche ne doit pas dépasser 0,2% (31).

Le cannabis est de type « drogue » si le résultat de cette formule est supérieur à 1 (6):

$$\frac{(\% \text{ THC} + \% \text{ CBN})}{(\% \text{ CBD})}$$

**Table I.** Major chemotypes of *Cannabis sativa* L.

| Chemotypes                        | “Drug” | “Intermediate” | “Fiber” |
|-----------------------------------|--------|----------------|---------|
| Cannabinoids<br>(% of dry weight) |        |                |         |
| $\Delta^9$ -THC                   | > 2    | > 0.5          | < 0.3   |
| CBD                               | 0      | > 0.5          | > 0.5   |
| $\Delta^9$ -THC/CBD               | –      | > 0.5          | < 0.1   |

$\Delta^9$ -THC =  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol; CBD = cannabidiol

**Figure 23-** Chimiotypes principaux de *Cannabis sativa* en fonction du pourcentage de cannabinoïdes

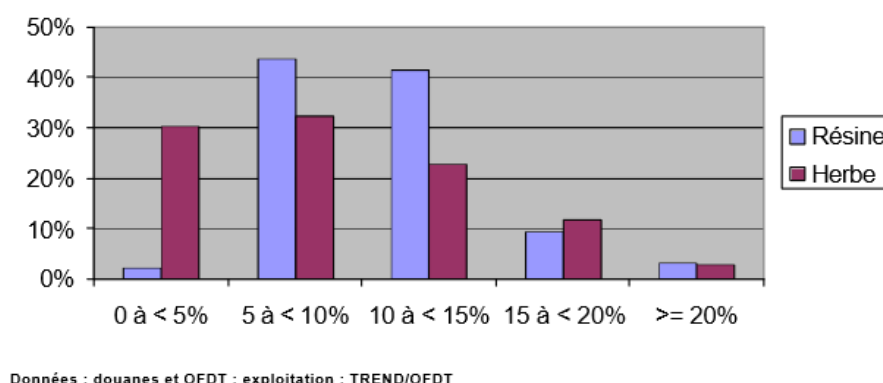
Grâce à des techniques horticoles très poussées, certains cultivateurs réussissent à obtenir des variétés à très forte teneur en  $\Delta^9$ -THC qui, rappelons-le, est le principal composé psychoactif du cannabis (32). Selon l’OFDT, ces produits très fortement titrés en  $\Delta^9$ -THC, ne sont que rarement présents en France (33).

Une étude a été réalisée par l'OFDT en coopération avec les douanes françaises en 2004, afin d'analyser des échantillons (provenant de quatre sites différents) de résine et d'herbe de cannabis collectés auprès de consommateurs (34). L'objectif de ce travail était de déterminer le taux de THC et de rechercher d'éventuels stupéfiants associés dans les 241 échantillons récoltés (96 de résine et 145 d'herbe).

Concernant les stupéfiants associés, aucune analyse n'a mis en évidence la présence d'un autre principe actif que le THC.

A propos du taux de THC :

- Celui de la résine de cannabis variait de 1,1 à 26,1%, mais 85% des échantillons étaient composés de 5 à 15% de THC.
- Pour l'herbe de cannabis, le taux de THC variait entre 0,3 et 23,8%, mais 68% des échantillons avaient un pourcentage compris entre 0,3 et 10%.



**Figure 24- Répartition d'échantillons de résine (N=96) et d'herbe (N=145) de cannabis, collectés dans 4 sites en France en 2004, selon leur taux de THC (34)**

Cette étude illustrée en Figure 24 montre que les taux de THC des résines et de l'herbe est très variable selon les échantillons. Mais aussi que les échantillons d'herbe de cette étude présentaient globalement un taux de THC inférieur à celui des résines de cannabis.

Une seconde étude plus récente (Figure 25) réalisée en 2013 par l'OFDT, montre une augmentation de la pureté du cannabis vendu en France. La pureté de la résine atteint 17,4% en 2013 et s'est multipliée par deux au cours des dix dernières années. Celle de l'herbe quant à elle a doublé en cinq ans.



Figure 25- Evolution de la teneur en THC des saisies analysées en France dans la résine et l'herbe de cannabis de 2000 à 2013 selon l'OFDT (35)

## 4. Législation du cannabis

### i. *Législation du cannabis en France*

En France, selon la loi du 31 décembre 1970 le cannabis est classé comme stupéfiant. Ainsi, son usage est passible d'une peine maximum d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 3 750 euros. La loi du 5 mars 2007 ajoute une peine complémentaire aux usagers de cannabis. En effet, ceux-ci ont l'obligation d'effectuer un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants. Les juges peuvent également recourir à une injonction thérapeutique ou à une obligation de soins.

Concernant la sécurité routière, la loi du 3 février 2003 indique que « toute personne ayant conduit après usage de substances classées comme stupéfiants est passible d'une peine de deux ans d'emprisonnement et de 4 500 euros d'amende ».

L'article du Code de la santé publique L5121-12 quant à lui autorise la consommation de cannabis thérapeutique en France dans des cas exceptionnels.

Esther Benbassa a déposée le 28 janvier 2015 une proposition de loi afin « d'autoriser, de façon très encadrée la vente au détail aux personnes majeures et l'usage de cannabis et produits dérivés », mais celle-ci a été rejetée par le Sénat le 2 avril 2015 (36).



### *iii. Législation du cannabis dans le monde*

La législation du cannabis au niveau mondial cartographiée en Figure 27 est régie par deux conventions internationales : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes datant de 1988. Ces conventions imposent d’incriminer directement la production, le trafic, la cession et la détention de stupéfiants mais laissent une marge de manœuvre aux Etats-membres concernant la réglementation de l’usage du cannabis (38).

L’Uruguay pourtant signataire des conventions a adopté le 6 mai 2014 une loi autorisant les utilisateurs à acheter 10 grammes de marijuana par semaine (39). Ces consommateurs devront « être âgés de plus de 18 ans, enregistrés dans une base de données publique qui suivra leurs achats mensuels » (40).



**Figure 27- Législation du cannabis au niveau mondial (41)**

En 2012, le Colorado et Washington ont été les deux premiers états américains à autoriser l'usage des fleurs et feuilles séchées de cannabis ou marijuana dans un but récréatif. Ces deux états ont ensuite été rejoints par l'Orégon et l'Alaska (Figure 28).

Concernant l'autorisation du cannabis à usage thérapeutique (Figure 29), 22 états des USA sont concernés (42).

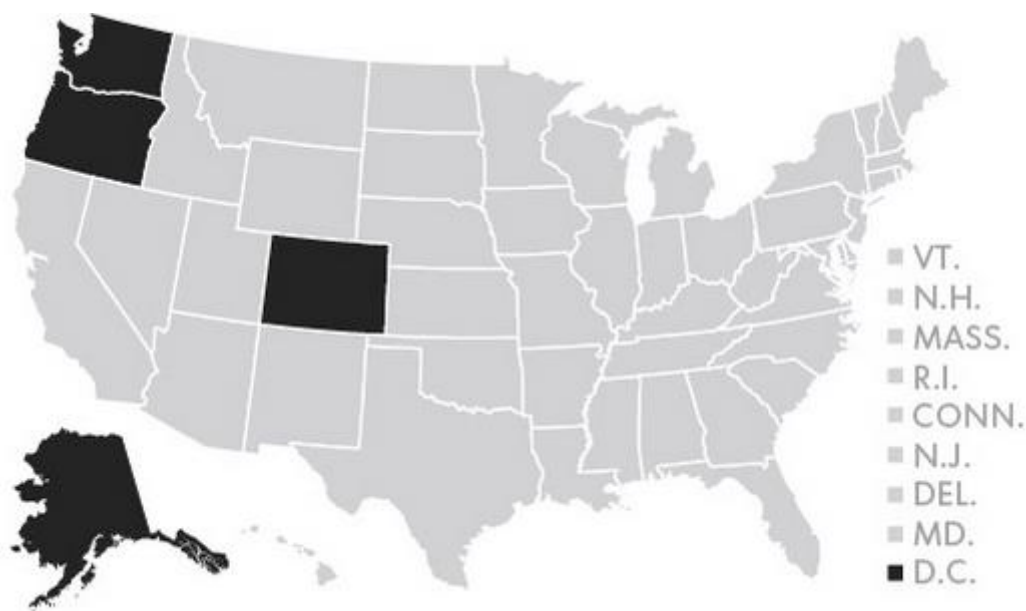


Figure 28- Etats des USA où la marijuana est autorisée à visée récréative et thérapeutique (43)

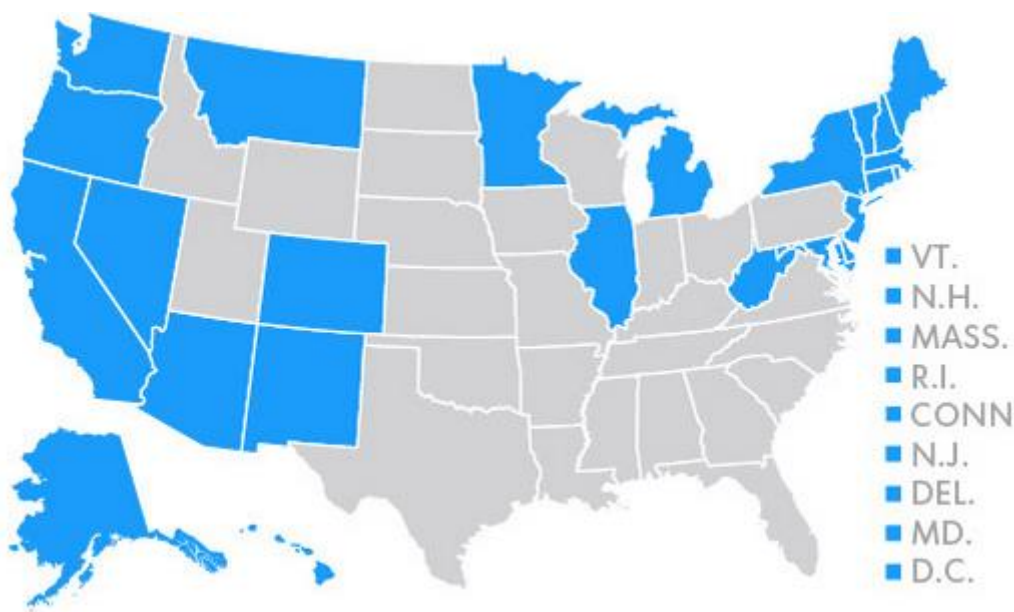


Figure 29- Etats des USA où la marijuana est autorisée à visée thérapeutique (43)

## 5. Evaluation de la consommation de cannabis

### i. Consommation de cannabis en France

Les données les plus récentes relatives à l'évaluation de la consommation de cannabis en France sont issues de l'OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies) et datent de 2014. Cet observatoire évalue les niveaux d'usage des substances licites et illicites de la population adulte depuis le début des années 1990, ainsi, on peut connaître l'évolution de la consommation de cannabis en France depuis 25 ans. Il faut noter que le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en France devant la cocaïne.

Cette étude de 2014 schématisée en Figure 30 estime qu'un total de 17,0 millions de personnes entre 11 et 75 ans ont consommé au moins une fois du cannabis dans leur vie. Parmi ces expérimentateurs, 4,6 millions ont consommé au moins une fois au cours de l'année, 1,4 millions au moins 10 fois au cours du dernier mois et 700 000 sont des usagers quotidiens. Ces résultats montrent un accroissement de la consommation de cannabis car une étude équivalente estimait en 2010 qu'il y avait 13,4 millions de la même catégorie de personnes qui avaient expérimentés le cannabis au moins une fois au cours de leur vie (44,45).



Figure 30- Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014 selon l'OFDT (46)

Concernant les 18-64 ans, 42% de la population déclare avoir consommé du cannabis au moins une fois dans sa vie en 2014 contre 32,8% en 2010. On peut également observer une augmentation concernant les 18-25 ans. En effet, en 2014, 54% avaient déjà expérimenté le cannabis contre 47,3% en 2010. De plus, on peut noter que les expérimentations visent d'avantage les hommes que les femmes (50 contre 33 %) (44,45) (Figure 31).

|                  | Ensemble<br>2014 | 18-25<br>ans | 26-34<br>ans | 35-44<br>ans | 45-54<br>ans | 55-64<br>ans | Hommes    | Femmes    |
|------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| <b>Effectifs</b> | n = 13 039       | n = 1 809    | n = 2 271    | n = 3 021    | n = 3 048    | n = 2 890    | n = 6 127 | n = 6 912 |
| <b>Cannabis</b>  | 42               | 54           | 59           | 47           | 35           | 19           | 50        | 33        |

Figure 31- Expérimentation du cannabis suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %) selon l'OFDT (45)

La Figure 32 montre une augmentation des consommations des usagers ayant pris du cannabis au moins une fois au cours des douze derniers mois chez les hommes comme chez les femmes entre 1992 et 2014 (44,45).

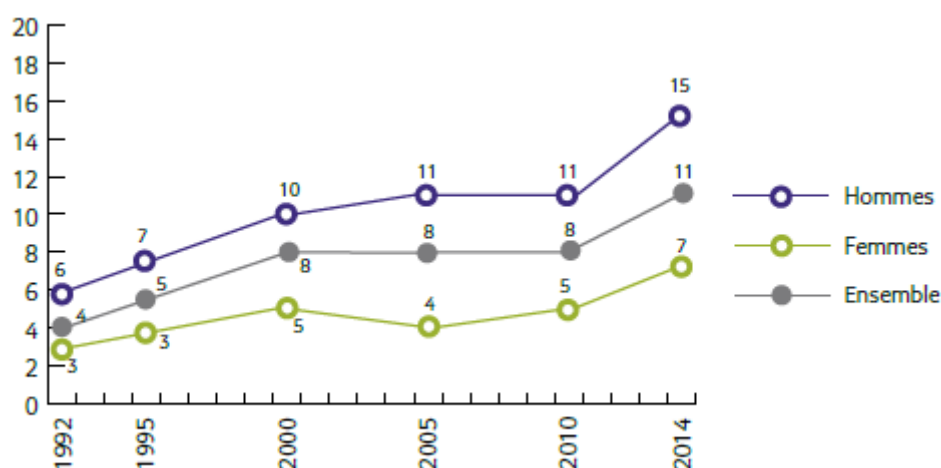


Figure 32- Evolution entre 1992 et 2014 de la proportion d'usagers actuels de cannabis parmi les 18-64 ans, par sexe (en %) selon l'OFDT (45)

La Figure 33 quant à elle, illustre le fait que la majorité des consommateurs de cannabis sont les 18-25 ans, et que la proportion d'usagers diminue quand l'âge augmente. En effet, 34% des hommes et 23% des femmes de 18-25 ans déclarent avoir consommé du cannabis dans l'année 2014 contre 2% pour les hommes et 1% pour les femmes de 55 à 64 ans (44,45).

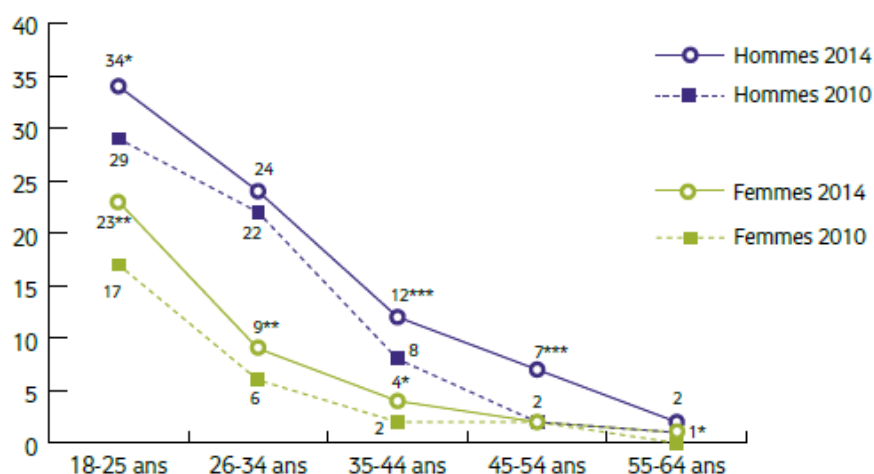


Figure 33- Usage de cannabis dans l'année entre 2010 et 2014 selon l'âge et le sexe (en %) selon l'OFDT (45)

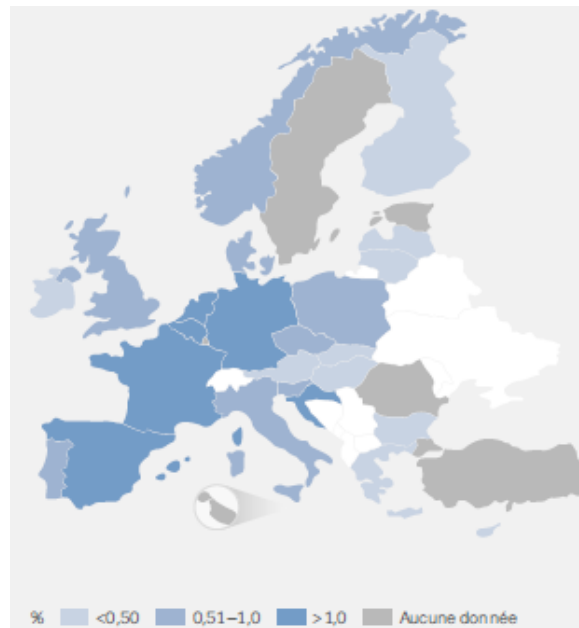
## ii. Consommation de cannabis dans l'Union européenne

Des données représentées en Figure 34, se rapportant à l'usage de cannabis dans l'Union européenne ont été recueillies et présentées sous forme d'un rapport réalisé par l'EMCDDA (european monitoring centre for drugs and drug addiction) en 2014. Comme en France, le cannabis est la principale drogue illicite consommée dans l'Union européenne. Ce rapport montre « une consommation globale de cannabis stable, voire en baisse, surtout chez les plus jeunes, mais que cette tendance n'est toutefois pas uniforme ». La consommation annuelle d'herbe et de résine de cannabis est estimée à environ 2 000 tonnes pour le marché européen.

L'EMCDDA estime que 73,6 millions d'Européens ont consommé du cannabis au moins une fois au cours de leur vie dont 11,8 millions au cours de l'année précédente. Concernant la tranche d'âge des 15-34 ans, 14,6 millions ont déjà expérimenté le cannabis, soit 11,2% de cette population.

En ce qui concerne l'usage quotidien ou quasi-quotidien (soit plus de 20 jours au cours du moins précédent l'enquête), 1% des Européens sont concernés et plus de 2/3 ont entre 15 et 34 ans. Parmi ces 2/3, ¾ sont de sexe masculin.

Cependant, on peut observer de grandes variations entre les différents pays de l'Union Européenne. En Slovaquie, 0,1% des 15-34 ans consomment du cannabis de façon quotidienne ou quasi-quotidienne contre 4,4 en Espagne (47).



**Figure 34- Prévalence de la consommation quotidienne et quasi-quotidienne de cannabis chez les 15-34 ans dans l'Union Européenne selon l'EMCDDA (47)**

### *iii. Consommation de cannabis dans le monde*

Selon le rapport mondial sur les drogues 2014 de l'ONUDDC (office des nations unies contre la drogue et le crime), « la consommation mondiale de cannabis semble avoir diminuée [...] cependant aux Etats-Unis, la diminution du sentiment de risque associé à la consommation de cannabis a mené à une hausse de cette dernière ».

De plus, cet exposé met en évidence une augmentation des consommateurs de cannabis demandant une prise en charge thérapeutique (48).

Le World Drug Report 2015 estime à 181,8 millions le nombre d'usagers de cannabis dans le monde, et souligne le fait que des états des USA ont récemment légalisés le cannabis. Ainsi, ils craignent une banalisation de cette drogue entraînant alors une hausse des usagers dans les prochaines années (49).

### **3) Le système endocannabinoïde (Figure 35)**

Le système endocannabinoïde est composé de l'ensemble des récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2), des endocannabinoïdes tels que l'anandamide et le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) et des systèmes de synthèse, transport et dégradation de ceux-ci (11).

Ce système est impliqué dans la régulation d'un nombre important de fonctions du corps humain que nous développerons ultérieurement.

#### **1. Les ligands**

Les ligands principaux du système endocannabinoïde sont l'anandamide et le 2-AG. Néanmoins, les molécules ayant une action « cannabinoïde-like » tels que les autres endocannabinoïdes, les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse vont également être ligands de ce système.

Les endocannabinoïdes sont des structures lipidiques dérivant de l'acide arachidonique. Ils sont synthétisés « à la demande » dans les neurones et les astrocytes suite à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires, en raison d'une augmentation du calcium intracellulaire (50)(4). Ils ont la propriété de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du THC (51).

L'anandamide = AEA est produit suite à l'hydrolyse par la phospholipase D (PLD) de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE) (point 1 de la Figure 35). Une fois que l'anandamide est libérée, elle peut agir sur les récepteurs CB1 et CB2, mais aussi être dégradée en post-synaptique via une enzyme microsomiale de type amidohydrolase, la FAAH (fatty acid amide hydrolase) en acide arachidonique (AA) et en glycérol (32) (point 6 de la Figure 35). Cet endocannabinoïde n'agit pas exclusivement sur les récepteurs CB. En effet, Zygmunt et coll. ont montré en 1999, que l'anandamide pouvait induire une vasodilatation en se fixant sur le récepteur vanilloïde (52).

Le 2-arachidonoylglycérol = 2-AG, quant à lui, est synthétisé en deux étapes. Tout d'abord, la phospholipase C (PLC) hydrolyse le phosphatidylinositol-biphosphate en diacylglycérol (DAG) qui sous l'action de la DAG lipase (DAGL) va se transformer en 2-AG (point 1 de la Figure 35). Après sa synthèse, le 2-AG peut être recapté en pré-synaptique par la MAGL (monoacylglycerol lipase) et catabolisé en AA et en éthanolamine (ETA) (53) (point 6 de la Figure 35).

Ces deux endocannabinoïdes, via leur enzyme respective de dégradation, vont entraîner une production importante d'acide arachidonique dans le cerveau qui a un rôle dans l'inflammation neuronale (54).

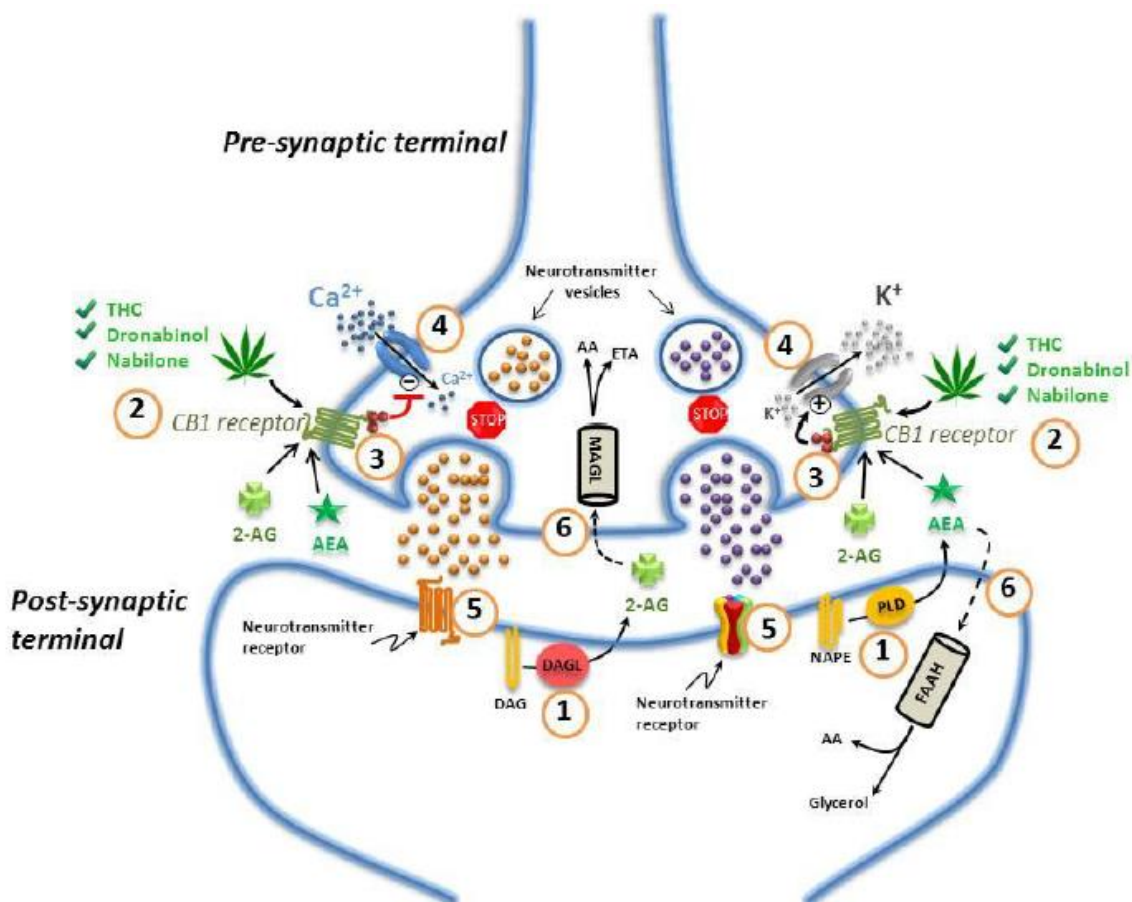


Figure 35- Le système endocannabinoïde (25)

## 2. Les récepteurs des cannabinoïdes : CB1 et CB2

### i. Structure des récepteurs cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est composé de deux types de récepteurs cannabinoïdes : CB1 et CB2, dont les structures moléculaires sont illustrées en Figure 36. Ce sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont tous les deux couplés à la protéine G de type Gi/Go sensible à la toxine pertussique (PTX).

Le récepteur CB1 a été mis en évidence en 1990 par Matsuda et coll. à partir du cerveau de rat (55) et est composé de 472 acides aminés (56). Le récepteur CB2 quant à lui, a été isolé en 1993 par Munro et coll. à partir de cellules myélocytaires HL60. CB2 présente 44% d'homologie avec CB1 (57).

Un variant de CB1 appelé CB1A fut découvert en 1996 par Shire et coll. Ce récepteur est une forme tronquée de CB1 au niveau de son extrémité NH<sub>2</sub>-terminale. Cependant, la distribution et la pharmacologie chez l'Homme des récepteurs CB1 et CB1A est identique (58). Ainsi, dans la suite de cet exposé, nous ne traiterons que de CB1 et CB2.

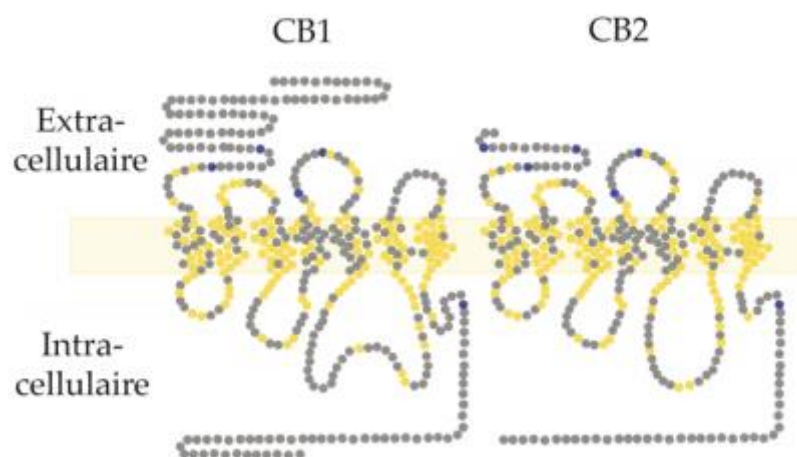


Figure 36- Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 (59)

Le récepteur CB1 qui est couplé à des protéines Gi/o, mais aussi Gs, participe à la régulation des échanges calciques et potassiques, et active la voie des kinases. Le récepteur CB2 est couplé à des protéines Gi/o et participe à la régulation de signaux via l'adénylate cyclase et à la voie des kinases (60).

## ii. *Distribution des récepteurs cannabinoïdes*

Le récepteur CB1 est exprimé dans le système nerveux central et périphérique, mais aussi dans les tissus périphériques. En effet, on peut retrouver de l'ARN messager de CB1 dans le cerveau, le cervelet, le cortex, la moelle osseuse, le cœur, les glandes surrénales, l'utérus, les ovaires, la rate, l'amygdale et le système immunitaire. Néanmoins, le récepteur CB1 est majoritairement présent dans les systèmes nerveux centraux et périphériques (61).

En revanche, CB2 n'est pas exprimé dans le système nerveux central mais est particulièrement abondant dans le système immunitaire (10 à 100 fois plus par rapport au récepteur CB1). On peut donc localiser de l'ARN messager de CB2 dans l'amygdale, la rate, le thymus, la moelle osseuse, les leucocytes. Ce récepteur est aussi présent en moindre quantité dans d'autres tissus, comme dans les cellules hépatiques par exemple (62).

La distribution des récepteurs CB1 et CB2, détaillée dans la Figure 37 permet d'expliquer pourquoi CB1 est responsable majoritairement des effets psychotropes des cannabinoïdes, et CB2 des effets immunomodulateurs.

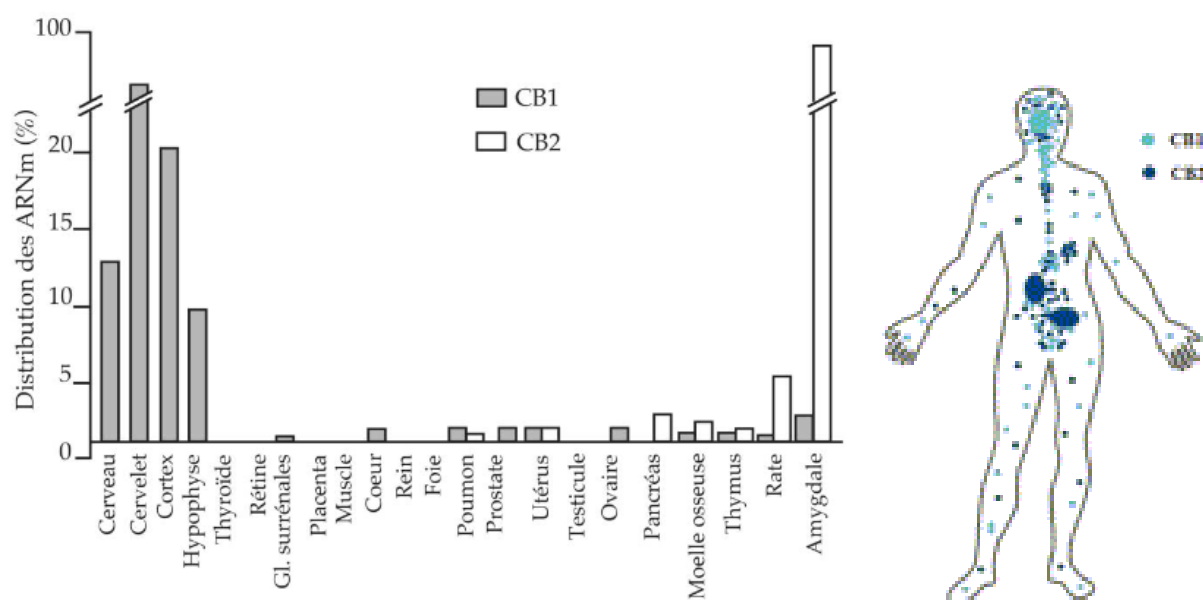


Figure 37- Distribution des récepteurs cannabinoïdes (59)(63)

### ***iii. Affinités des endocannabinoïdes pour leurs récepteurs***

L'anandamide est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 mais présente une affinité supérieure pour CB1 par rapport à CB2 (11). Depuis quelques années, des études ont montré que l'anandamide était un agoniste partiel. En effet, selon les tissus, elle agit comme agoniste partiel ou total sur les récepteurs CB2 (60).

On retrouve de plus fortes teneurs en anandamide dans les régions où le récepteur CB1 est exprimé majoritairement. L'AEA est ainsi présente dans l'hippocampe, le striatum, le cervelet, le cortex. Cet endocannabinoïde est également localisable au niveau de la rate du fait de la forte concentration de récepteurs CB2 (64). Les taux d'AEA dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neuromédiateurs, tels que la dopamine ou la sérotonine (60)

Le 2-arachidonoyl-glycérol est un agoniste de CB1 et CB2, et présente la même affinité pour les deux types de récepteurs (11).

### ***iv. Action des récepteurs CB1 et CB2***

Comme nous l'avons vu précédemment, les récepteurs cannabinoïdes agissent sur trois voies de signalisation intracellulaires (Figure 38) : l'adénylate cyclase, la voie des kinases et certains canaux ioniques (calciques N, P, Q et potassiques) pour CB1.

Au niveau de l'adénylate cyclase, les récepteurs CB1 et CB2 vont inactiver cette enzyme responsable de la transformation de l'ATP (adénosine triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Physiologiquement, l'AMPc active les protéines kinase A (PKA). Suite à l'action des cannabinoïdes, on va donc avoir une diminution de l'accumulation de l'AMPc et de l'activité de la PKA (point 3 de la Figure 35).

En ce qui concerne les canaux ioniques, la libération des protéines  $G_i$  et  $G_o$  va provoquer d'une part l'ouverture des canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation de la cellule. D'autre part, on va avoir une fermeture des canaux calciques notamment de type N, ce qui va engendrer une inhibition de l'exocytose des vésicules synaptiques et donc, interrompre la libération de neurotransmetteurs emmagasinés comme le glutamate, le GABA, la 5-hydroxytryptamine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, qui normalement agissent sur leurs récepteurs situés au niveau post synaptique (points 4 et 5 de la Figure 35) (25).

Les protéines  $G_i$  et  $G_o$  vont également agir sur la voie des MAP kinases (Mitogenes Activated Proteines) via ERK (extracellular signal-related protein kinase). En effet, les cannabinoïdes vont activer cette voie qui est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et de la synthèse protéique. Cette action est complètement indépendante de l'inactivation de l'adénylate cyclase (65).

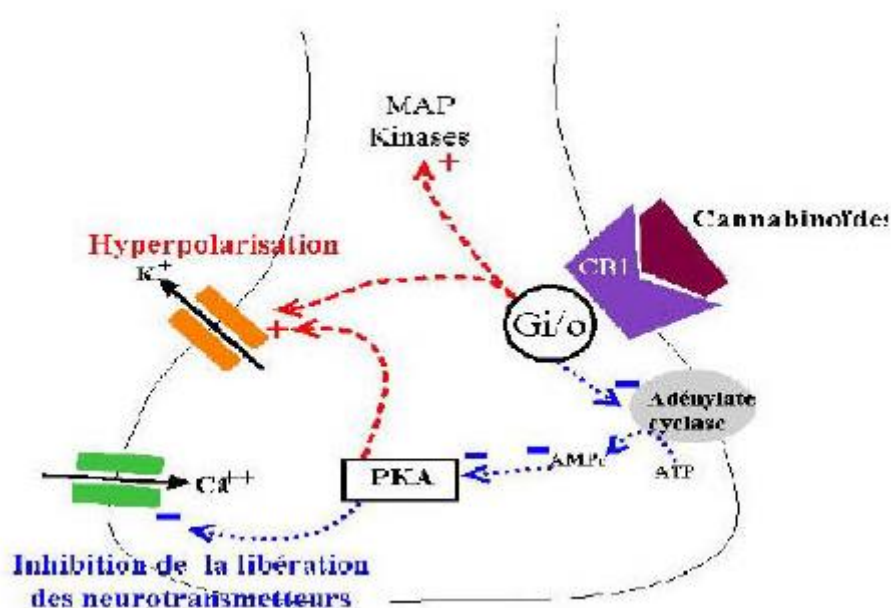


Figure 38- Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison présynaptique (66)

Les trois mécanismes de transduction cités précédemment sont les principaux pour les récepteurs cannabinoïdes. Malgré tout, il existe également des voies annexes (Figure 39) aboutissant à l'expression de gènes comme la Jun kinase (JNK), la protéine kinase B (Akt), le nuclear factor kapa B (NFκB). Les récepteurs CB1 et CB2 vont par ailleurs activer l'échangeur ionique Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> de type 1 (Nhe1) (59).

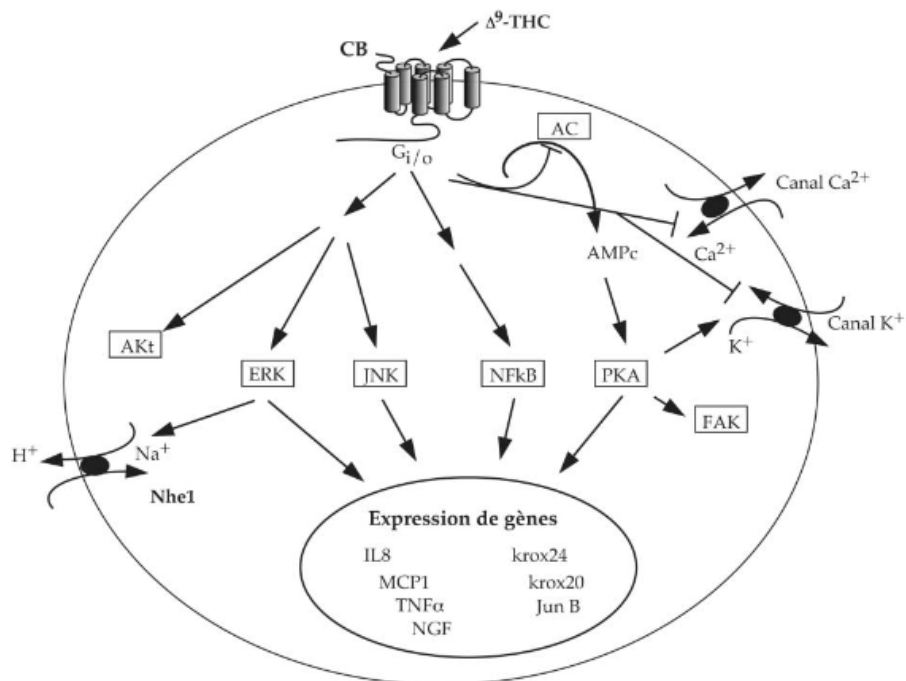


Figure 39- Voies de signalisation des récepteurs CB1 et CB2 (32)

## 4) Pharmacologie

### 1. Pharmacocinétique

Pour l'étude de la pharmacocinétique, nous nous intéresserons principalement au THC et aux cannabinoïdes utilisés à des fins thérapeutiques.

#### *i. Absorption*

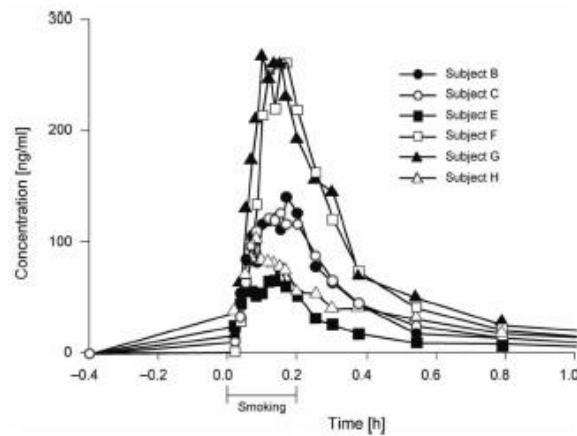
En fonction de la voie d'administration et le forme consommée, l'absorption sera différente.

Voie inhalée = cannabis fumé ou vaporisé

Cette voie permet d'obtenir une action rapide. La Figure 40 montre que la biodisponibilité du cannabis inhalé varie de 2 à 56% selon les variabilités intra et interindividuelles. En effet, la façon de fumer va influencer sur la biodisponibilité (le nombre, la durée, l'espacement des inhalations) tout comme la composition du cannabis et la dose inhalée (67).

Huestis et coll. en 1992 ont réalisé une étude en faisant fumer une cigarette de cannabis composé de 1,75 ou 3,55 % de THC (soit 16 mg ou 34 mg de THC) à des volontaires. Des concentrations plasmatiques de respectivement 7,0 et 18,1 ng/mL de THC ont été atteintes, après la première inhalation. Puis, la concentration sanguine augmenta rapidement, pour atteindre un pic au bout de 9 minutes de 84,3 ng/mL pour la cigarette à faible teneur en THC, et de 162,2 ng/mL pour la cigarette à forte teneur en THC (68).

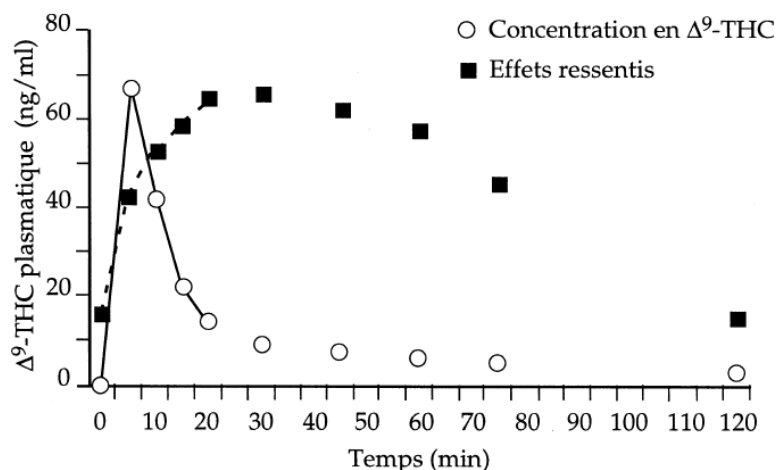
Les concentrations sanguines sont donc dose-dépendantes.



**Figure 40- Concentration en THC de 6 individus ayant consommé une cigarette composé de 3,55% de THC en fonction du temps (67)**

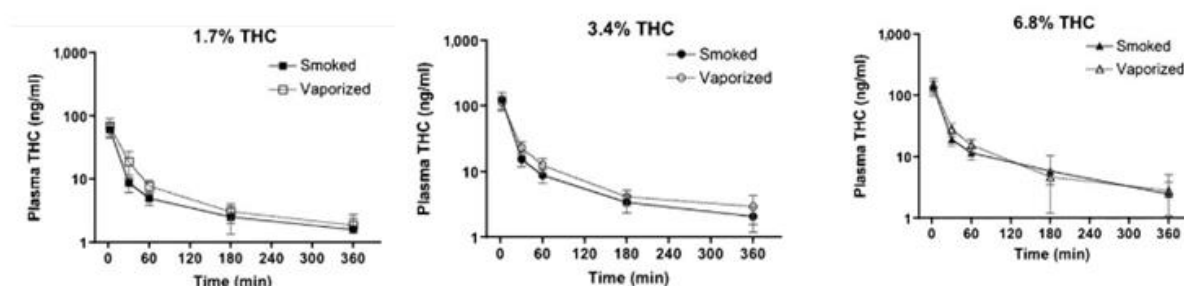
Harder et coll. se sont intéressés en 1997 à la corrélation entre les concentrations plasmatiques de THC et les effets ressentis après inhalation de cannabis. Ils ont montré comme l'indique la Figure 41, que les effets ressentis après inhalation d'un joint composé de 9 mg de THC duraient pendant environ 2 heures et ce même si les concentrations sanguines étaient devenues très faibles (de l'ordre du ng/mL) (69).

Ainsi, l'effet maximum est ressenti après 15 minutes puis s'atténue progressivement pour disparaître en 2 à 3 heures (70).



**Figure 41- Concentrations en THC (cercles ouverts) et effets ressentis (carrés pleins) en fonction du temps après consommation d'un joint contenant 9 mg de THC (32)**

Des travaux ont été effectués en 2007, afin de comparer les concentrations plasmatiques de THC, obtenus chez des patients utilisant le cannabis par voie fumée et par voie vaporisée (Figure 42). Les résultats montrent que les concentrations plasmatiques de THC obtenues sont équivalentes entre les deux voies (71). Ainsi, il semblerait que la voie vaporisée pour un même effet soit moins nocive. En effet, l'utilisation d'un vaporisateur (Figure 22) permet de limiter l'ingestion de sous-produits toxiques tels que le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les goudrons, ...



**Figure 42- Comparaison des concentrations plasmatiques de THC entre une utilisation par voie fumée et par voie vaporisée (71)**

### Voie orale

Tandis que les effets apparaissent en quelques minutes pour la voie inhalée, pour la voie orale ils ne s'observent qu'au bout d'un temps plus long (en heures). Malgré tout, l'absorption du THC varie en fonction du véhicule utilisé pour « diluer » le cannabis (beurre, huile, brownies, biscuits, thés préparés à base de feuilles et de sommités fleuries).

L'étude de l'absorption du THC après ingestion d'un cookie composé de 20 mg de THC a montré un pic plasmatique entre 4,4 et 11 ng/mL atteint entre 1 et 5 heures. La biodisponibilité par voie orale estimée est de 6% (72).

Pour rappel, de façon à obtenir une dose équivalente de THC entre la voie orale et la voie inhalée, il faut multiplier la dose par voie orale par 2,5 par rapport à la dose par voie inhalée (25).

Une forme pharmaceutique de cannabis est utilisée à des fins thérapeutiques : le Marinol®, qui est composé de Dronabinol (THC de synthèse). Selon la monographie de ce médicament qui est utilisé par voie orale, seulement 10 à 20% de la dose administrée atteint la circulation systémique et le pic plasmatique est obtenu entre 30 minutes et 4 heures (73) (Figure 43).

| Mean (SD) PK Parameter Values |                        |                                     |                    |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| BID Dose                      | C <sub>max</sub> ng/mL | Median T <sub>max</sub> (range), hr | AUC(0-12) ng•hr/mL |
| 2.5 mg                        | 1.32 (0.62)            | 1.00 (0.50-4.00)                    | 2.88 (1.57)        |
| 5 mg                          | 2.96 (1.81)            | 2.50 (0.50-4.00)                    | 6.16 (1.85)        |
| 10 mg                         | 7.88 (4.54)            | 1.50 (0.50-3.50)                    | 15.2 (5.52)        |

Figure 43- Pharmacocinétique du Dronabinol étudiée chez 34 volontaires sains (73)

#### Voie oro-muqueuse = voie sublinguale

Cette voie est intéressante, car il existe un médicament (Sativex®) contenant du THC et du CBD (cannabidiol) dont l'administration se fait par voie oro-muqueuse.

La Figure 44 montre qu'après administration d'une dose de 10 mg de THC et de 10 mg de CBD par voie sublinguale, la concentration plasmatique maximale du THC est de 6,1 µg/L atteinte en 2,4h et de 3,0 µg/L en 2,8h pour le CBD. On note une amélioration de la biodisponibilité pour le THC par cette voie par rapport à la voie orale. Concernant le CBD, la biodisponibilité est équivalente entre les deux voies (74).

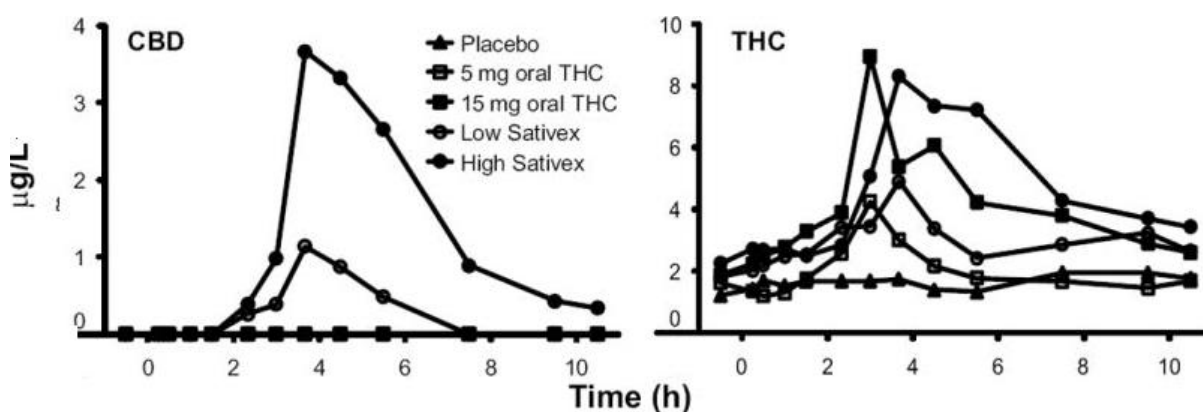


Figure 44- Comparaison des concentrations plasmatiques de THC et CBD après administration de THC par voie orale (5 ou 15 mg) ou de Sativex par voie oro-muqueuse (5,0 mg de THC et 5,0 mg de CBD ou 16,2 mg de THC et 15,0 mg de CBD) (74)

#### Voie intra-veineuse :

Une étude a été effectuée en injectant par voie intraveineuse 2,5 ou 5 mg de THC. Après 10 minutes, les concentrations plasmatiques de THC étaient de respectivement 82 +/- 87,4 et de 119,2 +/- 166,5 ng/mL. Les profils pharmacocinétiques entre les voies inhalées et intraveineuses sont similaires si l'on compare avec une cigarette composée de 16 à 34 mg de THC (75).

L'absorption du THC par voie inhalée et par voie intraveineuse sont très semblables avec un début rapide, une intensité maximale élevée et une durée brève (76).

Concernant le cannabidiol, les concentrations plasmatiques sont de 37-61 ng/mL 1h après une injection intraveineuse de 20 mg de CBD (tandis qu'elle est de 3,0-17,8 ng/mL 1h après inhalation d'une cigarette contenant 19,2 mg de CBD) (77).

## ***ii. Distribution***

Le THC est une molécule très lipophile qui est lié à 95-99% aux protéines plasmatiques et a un volume de distribution ( $V_d$ ) de 10 L /kg (78).

La distribution se fait essentiellement dans les tissus adipeux et les organes hautement perfusés (cerveau, cœur, poumon, foie) (67). Le THC est distribué aux organes selon leur degré de vascularisation, de façon privilégiée au cerveau, puis au tissu adipeux. Cette notion permet d'expliquer l'existence de variabilités interindividuelles. En effet, chez un individu obèse, le THC sera d'avantage dévié vers le tissu adipeux et en moindre mesure vers le cerveau par rapport à un individu dont la masse grasseuse est dite normale (79).

Les cannabinoïdes ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux. Selon Johansson et coll., on peut en détecter jusqu'à 4 semaines après la dernière inhalation de cannabis dans des biopsies de tissu adipeux (80).

Malgré le fait que le cerveau soit hautement perfusé, la barrière hémato-encéphalique limite le passage du THC au niveau du cerveau durant l'exposition aigue mais pas en cas de consommation chronique du fait de l'altération cellulaire et de l'apoptose engendrées par le cannabis sur le long terme (67).

Il faut également noter que les cannabinoïdes, et en particulier le THC, passent la barrière fœto-placentaire et que les concentrations dans le sang fœtal sont au moins équivalentes à celles chez la mère (32).

### ***iii. Métabolisation***

La métabolisation des cannabinoïdes se fait majoritairement au niveau hépatique, mais les métabolites diffèrent selon la voie d'administration (67).

#### Métabolisation du THC (Figure 45)

Le THC subit un métabolisme oxydatif aboutissant à la formation de différentes molécules hydroxylées. Les principaux métabolites sont :

- Le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = 11-OH-THC
- Le 8- $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = 8- $\alpha$ -OH-THC
- Le 8- $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = 8- $\beta$ -OH-THC
- Le 8- $\beta$ ,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = 8- $\beta$ ,11-di-OH-THC

Le 11-OH-THC va ensuite subir une oxydation, et aboutir à la formation du 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = THC-COOH. Cet acide apparaît dans le sang dans les minutes suivant une inhalation.

Le 11-OH-THC et le THC-COOH sont des métabolites psychoactifs. Tandis que le 8- $\alpha$ -OH-THC, le - $\beta$ -OH-THC et le 8- $\beta$ ,11-di-OH-THC sont non psychoactifs, ou sont produits en trop petite quantité et métabolisés trop rapidement pour avoir une action.

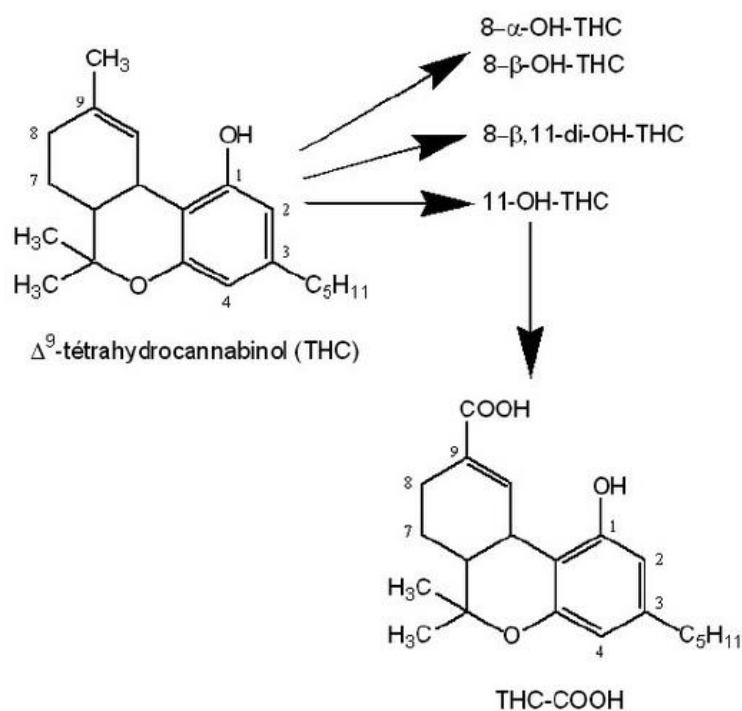


Figure 45- Principales voies métaboliques du THC (81)

En cas de consommation par voie orale de THC, la métabolisation sera plus importante en 11-OH-THC comparativement à la voie inhalée. En effet, la concentration plasmatique du 11-OH-THC est supérieure à celle du THC après ingestion de THC, alors que c'est l'inverse après inhalation ou après injection intraveineuse (82). Ceci s'explique par une hydroxylation en 11-OH-THC au niveau de la muqueuse intestinale et à un important effet de premier passage après ingestion (83).

#### Métabolisation du cannabidiol

Le métabolisme du cannabidiol (CBD) est similaire à celui du THC avec une oxydation au niveau du C9 en alcool, puis en acide carboxylique. Le CBD est également soumis à un effet de premier passage important.

Le cannabidiol est connu pour modifier les effets du THC en diminuant l'anxiété et en antagonisant d'autres effets de celui-ci. Ainsi, de nombreuses études ont été menées en co-administrant du THC et du CBD. Certaines ont montré que le CBD inhibait la formation des métabolites du THC *in vitro*, tandis que d'autres affirment que le CBD n'avait aucune influence significative sur la pharmacocinétique du THC (84). Nadulski et coll. ont cherché en 2005, à explorer les mécanismes pharmacocinétiques susceptibles d'expliquer ces

modifications des effets du THC par le CBD. Ils ont montré que le CBD inhibait la formation des métabolites du THC par compétition sur le CYP3A4, et un peu sur le CYP2C19, ce qui aboutit à diminuer la production de 11-OH-THC. Cette inhibition est particulièrement valable en cas de consommation par voie orale, car le THC subit alors un important effet de premier passage hépatique. Même si ces chercheurs ont démontré l'impact pharmacocinétique de cette interaction, ils admettent que d'autres facteurs influent majoritairement sur ce mécanisme (85).

### Interactions médicamenteuses

Une étude *in vitro* a permis de démontrer que le CBD inhibe le CYP3A4 et le CYP2C19 tout comme le THC (86). De plus, l'inhalation de cannabis est souvent associée au tabac et a donc la capacité d'induire le CYP1A2 (87). Il peut alors y avoir des compétitions avec la métabolisation d'autres xénobiotiques lors de la consommation de cannabinoïdes (à usage récréatif, mais aussi thérapeutique).

### ***iv. Elimination***

L'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites se fait par deux voies : digestive (65%) et urinaire (20%). Pour les métabolites du THC, c'est le THC-COOH qui prédomine dans les urines, tandis que le 11-OH-THC est retrouvé majoritairement dans les fèces. Du fait de la libération lente et progressive du THC à partir du tissu adipeux, la demi-vie d'élimination terminale du THC est d'environ 4 jours (67). Cependant, la vitesse d'élimination est très variable d'un sujet à l'autre. Ces variations sont en lien, notamment, avec la dose prise et la fréquence de la consommation (88).

## **2. Actions pharmacologiques**

Le principal effet recherché lors de la consommation de cannabis à but récréatif est l'euphorie. Pourtant, cette substance entraîne de nombreux autres effets aigus et chroniques au niveau des systèmes nerveux centraux et périphériques, des systèmes respiratoire, cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire. Il faut distinguer les effets aigus survenant suite à une prise ponctuelle des effets chroniques résultant d'une consommation répétée de cannabis (89).

### ***i. Effets pharmacologiques lors de consommations ponctuelles***

#### Effets centraux

Au niveau du SNC, le THC agit en deux phases. La première phase est caractérisée par une euphorie aussi appelée « high » se traduisant par une sensation de bien-être, de satisfaction, une impression de relaxation, une augmentation de la confiance en soi, une accentuation des perceptions sensorielles et une altération de la perception du temps. Puis, s'en suit une deuxième phase marquée par un ralentissement physique et mental.

L'accentuation des perceptions sensorielles inclut une augmentation de l'appétit. Cette propriété explique pourquoi le cannabis est utilisé en thérapeutique comme orexigène.

Après une consommation ponctuelle de cannabis, il est également fréquent de retrouver une altération de la mémoire à court terme, de l'attention, un ralentissement du temps de réaction, et des troubles moteurs particulièrement au niveau de la coordination (89,90).

Le THC se concentre surtout au niveau de l'hippocampe, qui joue un rôle important dans la mémorisation et au niveau du cervelet, ce qui expliquerait la perte de coordination et d'équilibre après consommation de cannabis (91).

Il arrive que chez des usagers occasionnels, ou en cas de consommation de doses importantes de cannabis, le sentiment d'euphorie soit remplacé par de l'anxiété, une crise de panique, une dépersonnalisation, des hallucinations, un trouble paranoïde voire une psychose aiguë (92).

L'intoxication aiguë, aussi appelée « ivresse cannabique », se manifeste par « des vomissements ou des évanouissements, mais aussi des perturbations psychiques transitoires (hallucinations, dépersonnalisation, bouffées délirantes, attaque de panique). Elles peuvent survenir chez tous les consommateurs (occasionnels ou réguliers) » (93).

### Effets périphériques

Des effets aigus sont également présents au niveau périphérique. Effectivement, le cannabis provoque des effets cardiovasculaires de type tachycardie et hypotension orthostatique. De plus, on peut observer une hyperémie conjonctivale, ou « rougeur des yeux », une sécheresse buccale et une bronchodilatation (89,90).

Les effets cardiovasculaires ne semblent pas dangereux. Cependant, chez des sujets ayant des troubles cardiaques préexistants ou souffrant d'angor, la tachycardie peut être dangereuse (94) du fait d'une augmentation du besoin en oxygène du cœur, et d'une augmentation des taux de catécholamines et carboxyhémoglobine (95). De plus, une étude de 2001 a montré que le fait de fumer du cannabis augmentait le risque d'infarctus du myocarde de 4,8 fois dans les 60 minutes suivant la consommation (96).

La bronchodilatation est un effet immédiat et transitoire lié à l'action parasympholytique périphérique du THC. On peut également observer une hyperréactivité bronchique secondaire liée au THC, mais aussi aux propriétés irritantes des produits de combustion quand le cannabis est fumé (97).

## ***ii. Effets pharmacologiques lors d'une consommation chronique***

### Au niveau du système nerveux central

- Diminution des capacités intellectuelles

A long terme, le cannabis réduit le débit sanguin cérébral. En effet, Tunving et coll. ont montré que chez des usagers chroniques depuis 10 ans, celui-ci était inférieur à celui de non-consommateurs. Cependant, après abstinence des patients, ce débit retrouve des valeurs initiales (98). Cette réduction du flux sanguin entraîne une diminution de l'apport en oxygène et en glucose au niveau des artéριοles cérébrales. Ainsi, on peut noter une baisse des capacités intellectuelles avec une moins bonne faculté à effectuer des tâches complexes (99).

- Maladies psychiatriques

Malgré le fait que de nombreuses études aient été menées sur les liens possibles entre l'apparition de maladies psychiatriques et la consommation chronique de cannabis, les résultats sont pour l'instant controversés. Basu et coll. en 1994 ont montré qu'un syndrome amotivationnel, une psychose cannabique et une apparition ou une exacerbation de la schizophrénie pouvaient être imputables à une consommation de cannabis (100).

Le syndrome amotivationnel a été défini par Léo et Deniker comme une « association de symptômes comprenant une anxiété, une irritabilité, des troubles de l'humeur à type d'indifférence affective, une diminution des capacités intellectuelles et une dépression plus ou moins importante » (101). Cependant, d'après un rapport effectué par un comité d'experts des ministères de la santé de plusieurs pays d'Europe en 2002, le fait que le cannabis abaisse la motivation est réel, mais il n'existe pas de preuves de l'existence d'un « syndrome amotivationnel » lié au cannabis. En effet, ils estiment que l'absence de motivation peut également être en lien avec un désordre médical ou psychiatrique préexistant (102).

Nous avons vu dans la partie précédente, que l'exposition aigue au cannabis pouvait être à l'origine d'une psychose aigue. L'existence d'une psychose chronique induite par cette substance est davantage controversée. En effet, peu d'études ont été menées à ce sujet. Ainsi, afin de confirmer l'existence de ce syndrome d'autres travaux sont nécessaires (102).

Concernant le lien entre le cannabis et la schizophrénie, il n'est pas clairement établi, mais il semblerait que le cannabis puisse accélérer le développement de cette pathologie chez un sujet vulnérable ou aggraver une pathologie préexistante. Andréasson et coll. ont réalisé une étude sur 45 570 sujets, et ont conclu que les consommateurs de cannabis présentaient un risque de schizophrénie 2,4 fois supérieur à celui des non-usagers et 6 fois supérieur chez les usagers ayant consommé du cannabis plus de 50 fois. Ces travaux ne permettent cependant pas de déterminer si les membres de cette cohorte avaient des vulnérabilités préexistantes au développement de la schizophrénie (103).

Plus récemment, en 2003, Degenhardt et coll. ont également travaillé sur l'incidence du cannabis sur la survenue de schizophrénie. Leur conclusion est que le cannabis n'est pas relié de manière causale à la schizophrénie, mais il peut être un élément précipitant ou aggravant de cette psychose (104).

#### Au niveau du système respiratoire

L'usage chronique du cannabis fumé, entraîne des symptômes pulmonaires tels que la toux, une respiration sifflante, des expectorations. Les effets du cannabis fumé sont les mêmes que ceux du tabac (105).

Les liens entre l'apparition d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cannabis, ne sont pas clairement établis. En effet, Hoozen et coll. en 1997 affirmaient que l'altération de la fonction pulmonaire pouvait être prédictive d'un développement d'une BPCO, tandis que les travaux de Owen et coll. en 2014 aboutissent au fait que l'on ne dispose pas de suffisamment de preuves pour dire que le cannabis fumé, contribue au développement de cette pathologie (105,106).

La comparaison des taux de carboxyhémoglobine et de goudrons entre des fumeurs de cannabis et de tabac a permis d'observer des valeurs 5 fois supérieures pour la carboxyhémoglobine et 3 fois supérieures pour les goudrons chez les fumeurs de cannabis contrairement aux fumeurs de tabac. Ces taux permettent d'expliquer pourquoi les consommateurs chroniques de cannabis fumé ont une plus grande susceptibilité au développement d'emphysème, de pharyngite, de bronchite (107).

La majorité des effets pulmonaires du cannabis sont présents lorsque celui-ci est fumé. Il semblerait donc intéressant pour les consommateurs d'utiliser un vaporisateur afin de limiter la production des produits nocifs de combustion.

#### Au niveau du système cardiovasculaire

Les études concernant les effets du cannabis sur le système cardiovasculaire sont souvent biaisées étant donné que les usagers de cannabis l'utilisent majoritairement sous forme de joints ce qui inclue une consommation conjointe de tabac et donc l'inhalation associée de monoxyde de carbone, hydrocarbures aromatiques polycycliques, ...

Une revue de la littérature a été réalisée en 2006 par C. Arveiller, et a recensé 67 cas d'artériopathie liée au cannabis. Parmi ces cas, « la consommation moyenne par personne est de 3,8 joints par jour et la consommation minimale retrouvée est de 1 joint par semaine pendant une durée de 5 ans » (108).

Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner une réduction du tonus sympathique central se traduisant par une bradycardie, une hypotension et une diminution de la contractilité cardiaque (alors qu'une tachycardie est retrouvée en cas d'usage ponctuel). Des études expérimentales permettent d'expliquer ces effets. En effet, ils seraient liés au fait que le THC ait la capacité de stimuler les récepteurs CB1 entraînant ainsi une « diminution secondaire d'un facteur endothélial, l'*endothelium derived hyperpolarizing factor* (EDHF) » (109).

### Au niveau du système gastro-intestinal

Le cannabis présente des propriétés orexigènes (stimulation de l'appétit) et anti-émétiques mais le mécanisme d'action reste pour l'instant inconnu (110).

Paradoxalement, il existe un syndrome d'hyperémèse au cannabis, ou SHC, se traduisant par des nausées, douleurs abdominales et une compulsion à prendre des douches chaudes. Le SHC peut survenir en cas de consommation chronique de cannabis et plutôt chez des patients de moins de 50 ans. La physiopathologie est pour le moment inconnue mais 98 cas ont été rapporté en 2012 par Simonetto et all. Il faut noter que l'efficacité des traitements classiques antiémétiques dans ce syndrome est très faible. Dans 86% des cas, l'arrêt du cannabis permet une résolution complète des symptômes (111).

### Au niveau du système hépatique

Selon Hézode et coll., les récepteurs CB1 et CB2 ont un rôle dans la régulation de la progression de la fibrose hépatique. Une étude basée sur des non-consommateurs, des consommateurs occasionnels et quotidiens atteints d'hépatite C a été menée afin d'évaluer l'impact du cannabis sur la progression de la fibrose liée à cette pathologie virale. Cette étude a permis de montrer que le stade sévère de fibrose (F3) était atteint plus fréquemment chez des patients ayant une consommation quotidienne de cannabis, par rapport à des non-consommateurs (112).

Cependant, une étude de 2006 a permis de mettre en avant, l'intérêt du cannabis dans le maintien d'une observance à long terme des traitements antirétroviraux chez des patients atteints d'hépatite C (113).

### Au niveau du système immunitaire

Hollister a montré que les cannabinoïdes avaient la propriété à forte dose et à long terme d'affaiblir le système immunitaire (par une modification morphologique des macrophages alvéolaires notamment) et donc d'altérer la capacité de résistance du corps aux infections (114).

Tashking, quant à lui, a effectué des travaux sur des patients ayant un déficit immunitaire préexistant, et a établi que la consommation de cannabis chez ces patients les rendait particulièrement vulnérables aux infections pulmonaires. Ainsi, le cannabis aurait des effets immunosuppresseurs (115).

### Effets cancérigènes

Selon certaines études, le cannabis pourrait augmenter le risque de développement d'un carcinome des voies aérodigestives supérieures (plus particulièrement de la langue, du larynx et du poumon). Les produits de combustion du cannabis ont des propriétés cancérigènes avérées (benzopyrène, benzathracène, goudrons), mais il semblerait que le THC ait également des effets cancérigènes propres (116,117). Une autre étude montre également, que le cannabis pourrait augmenter le risque de cancer de la tête et du cou (118).

L'addition d'une diminution des défenses immunitaires, de l'augmentation de la présence de cellules inflammatoires et les modifications histologiques des cellules chez les fumeurs de cannabis pourrait expliquer l'accroissement du risque de cancer (119).

### Au niveau du système de reproduction

Des études sur les animaux, ont montré que le THC était responsable d'une diminution des taux de LH (hormone lutéinisante) et de testostérone chez les mâles, mais les effets hormonaux chez l'homme ne sont pas aussi clairement élucidés (120). Selon Hembree et coll., la prise chronique de cannabis fumé est associée avec une diminution significative du nombre totale de spermatozoïdes et de leur mobilité, et une altération de leur morphologie.

Il semblerait que ces modifications ne soient pas liées à un mécanisme hormonal, mais plutôt à l'action directe des cannabinoïdes sur l'épithélium lors de la spermiogénèse (121). De plus, le cannabis chez l'homme a la propriété d'induire parfois une gynécomastie (développement des seins) (122).

Des travaux sur des rates et des singes femelles ont mis en évidence une altération de la sécrétion de LH, FSH et prolactine par le THC. De plus, chez ces animaux, le THC bloque l'ovulation (123,124). Chez les femmes, des modifications hormonales sont induites mais la réponse à l'exposition cannabique varie selon les phases du cycle (125).

Pour le moment, il n'y a pas de preuves scientifiques permettant d'affirmer que ces modifications affectant le système de reproduction aient un impact sur la fertilité chez l'Homme (24).

#### Au niveau du système oculaire

Des récepteurs CB1 sont retrouvés au niveau de l'épithélium ciliaire, de l'épithélium cornéen, de l'endothélium de la partie antérieure de l'œil et dans la rétine humaine (126). Le cannabis a la capacité de diminuer la pression intraoculaire (PIO) (127). Une étude basée sur l'administration de THC par voie sublinguale a montré une diminution significative de la PIO 3 heures après la prise, tandis que l'administration de CBD n'entraîne pas de modification de la PIO (128). Cette propriété du cannabis pourrait être utilisée en thérapeutique dans la prise en charge du glaucome qui se traduit notamment, par une élévation de la PIO.

## **II. Indications thérapeutiques des cannabinoïdes et médicaments disponibles**

Des médicaments à base de cannabinoïdes sont disponibles actuellement dans quelques pays du monde. Nous allons les présenter et aborder les indications pour lesquelles ils sont utilisés.

Les cannabinoïdes utilisés en thérapeutique sont, soit d'origine naturelle (THC, Cannabinol, Cannabidiol), soit d'origine synthétique (THC synthétique = Dronabinol et l'analogue synthétique du THC = Nabilone).

### **1) Indications pour lesquelles les cannabinoïdes sont utilisés en 2015**

#### **1. Nausées et vomissements chimio-induits = NVCI**

Les nausées et vomissements font partie des effets secondaires les plus redoutés par les patients bénéficiant d'un traitement par chimiothérapie anticancéreuse.

Le vomissement est un réflexe déclenché par le CPG (central pattern generator). Celui-ci peut être stimulé par les neurones vagues abdominaux situés au niveau périphérique, ou par la CTZ (chemoreceptive trigger zone) localisée au niveau de l'*area postrema*.

Les anticancéreux peuvent entraîner une libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur qui vont se lier aux terminaisons vagues proches et ainsi activer le CPG. De plus, ils passent la barrière hémato-méningée et vont ainsi stimuler directement les neurones de la CTZ (129).

Le THC se fixe sur les récepteurs CB1 situés, notamment, dans les zones associées au contrôle émétogène (130). Cependant, il semblerait que les propriétés antiémétiques du THC ne soient pas uniquement liées à la fixation à ces récepteurs. En effet, Barann et coll. ont montré en 2002 que les cannabinoïdes avaient également la capacité de se fixer sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, et d'y exercer une action antagoniste (131). Or, les antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub> aussi appelés « sétrons » sont des médicaments antiémétiques standards.

Ainsi, les propriétés antivomitives des cannabinoïdes peuvent être attribuées à plusieurs mécanismes d'action.

Une revue des études cliniques réalisées sur l'efficacité du THC inhalé, ou pris par voie orale en cas de NVCI a été effectuée par Musty et coll. en 2001. Ces études rapportent une efficacité significative du THC sur les NVCI avec les deux modes d'administration différents. Dans chacun des cas, les patients avaient expérimenté précédemment les traitements classiques antiémétiques (antagonistes 5-HT<sub>3</sub> ou antagonistes NK-1) mais ces médicaments n'avaient pas montré d'efficacité (132).

Deux médicaments à base de cannabinoïdes sont indiqués dans le traitement des NVCI après échec des thérapeutiques conventionnelles : le Dronabinol et la Nabilone.

Selon la monographie du Marinol® = Dronabinol, ce médicament composé de THC synthétique présenté sous forme de gélule est indiqué à la posologie de 5 mg 3 à 4 fois par jour (73). La plus longue durée d'action du Cesamet® = Nabilone permet une administration deux fois par jour. Sutton et coll. ont étudié l'action de la Nabilone et du Dronabinol sur les NVCI réfractaires, et ont mis en évidence, une efficacité supérieure de ces cannabinoïdes par rapport au placebo (133).

## **2. Anorexie et perte d'appétit chez sujets VIH+**

L'observation d'un effet d'augmentation de l'appétit après consommation de cannabis a conduit les chercheurs à mener des études sur l'effet orexigène des cannabinoïdes.

Une étude menée sur des volontaires sains, a montré qu'une administration de THC par voie orale entraînait une augmentation de la consommation d'aliments, de l'apport calorique et du poids corporel (134).

L'effet orexigène des cannabinoïdes s'explique par la forte concentration de récepteurs CB1 dans les zones du cerveau régulant l'appétit, mais également par la présence de récepteurs CB dans les adipocytes, le tractus gastro-intestinal et le foie. De plus, le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique, lipidique et glucidique (135).

Un des symptômes du SIDA est une anorexie entraînant une perte de poids et de muscle. Ainsi, le Marinol® est indiqué dans l'anorexie chez le patient VIH positif. La monographie du Marinol® présente un essai de 139 patients dont 72 ont reçu du Dronabinol, et les autres un placebo. Durant les 6 semaines d'étude, on a observé une augmentation de l'appétit et du poids corporel chez les patients sous Marinol®. Plus les doses de Dronabinol augmentent et plus l'effet orexigène est important. Néanmoins, l'augmentation des posologies entraînent également un accroissement des effets indésirables (sensation de « high », somnolence, confusion). Ainsi, il est conseillé d'initier le traitement à la posologie de 2,5 mg avant le déjeuner et le dîner, et d'augmenter progressivement tant que le rapport efficacité/effet indésirable reste satisfaisant pour le patient. En moyenne, les patients observent un effet à partir de 2,5 mg deux fois par jour, et la moitié d'entre eux tolèrent bien une posologie de 10 mg deux fois par jour (73).

A noter que des études ont été menées sur le traitement de l'obésité par l'administration d'antagoniste du récepteur CB1 tel que le Rimonabant. Un médicament à base de cette molécule appelé Acomplia® a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 puis retiré en 2008. La commission de la HAS (haute autorité de santé) datant du 16 juillet 2008 rapporte que ce médicament indiqué dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés, présente un SMR (service médical rendu) insuffisant (136).

### **3. Spasticité dans la sclérose en plaques (SEP)**

Selon la société canadienne de la sclérose en plaques, la spasticité se définit comme « un accroissement du tonus musculaire qui se traduit par une raideur musculaire persistante, des spasmes (contractures d'apparition soudaine) ou les deux ». Lors d'une SEP, « la spasticité peut survenir au repos ou lors des mouvements coordonnés [...] et les spasmes peuvent être spontanés ou déclenchés par une douleur soudaine, une infection ou à l'initiation d'un mouvement volontaire ». Ce trouble est un des symptômes les plus fréquents de la SEP, et survient chez environ 80% des malades avec une intensité variable. La spasticité se manifeste majoritairement dans les muscles des jambes, mais aussi dans les bras ce qui peut handicaper fortement le patient dans ses activités quotidiennes (137).

Le Sativex<sup>®</sup>, médicament composé de 27 mg/mL de  $\Delta_9$ -THC et de 25 mg/mL de cannabidiol présenté sous la forme d'un vaporisateur buccal est indiqué dans le traitement de la spasticité de la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques. Cependant, le mécanisme d'action exact n'est pas connu.

L'étude clinique présentée dans la monographie du Sativex<sup>®</sup> montre que 241 patients sur 572, soit 42%, étaient considérés comme répondeurs, c'est à dire qu'il y avait une réduction d'au moins 20% du score moyen de l'échelle d'évaluation numérique de la spasticité au cours des 4 semaines précédant la période de sevrage (138).

#### **4. Douleurs**

Le système endocannabinoïde est présent au niveau central dans les zones responsables de la douleur. De plus, les cannabinoïdes agissent sur la sécrétion de peptides neuroinflammatoires et ainsi peuvent moduler l'inflammation neurogène (139).

Ainsi, le Sativex<sup>®</sup> est commercialisé (avec conditions) comme :

- Traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques
- Traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé présentant une douleur modéré à grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante (138).

## 2) Les médicaments disponibles dans le monde

### 1. Dronabinol

Le Dronabinol est du  $\Delta_9$ -tetrahydrocannabinol synthétique dont la formule (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol est indiquée en Figure 46 (73).

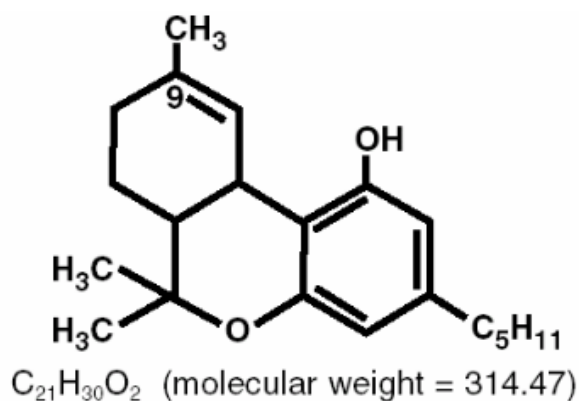


Figure 46- Formule chimique du Dronabinol (73)

Cette molécule au niveau international est inscrite au tableau II de la Convention internationale des Nations Unies de 1971 sur les psychotropes, listant « les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne » (140). En 2006, le Comité d'experts de l'OMS a formulé la recommandation de transférer le dronabinol au Tableau III de la Convention de 1971, afin de classer cette substance comme « ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais une valeur thérapeutique moyenne à grande ». Lors de la Commission on Narcotic Drugs à Vienne en Mars 2014, ce projet a été présenté, mais les membres ont décidé de ne pas transférer le dronabinol du tableau II au tableau III (141).

Ce médicament est présenté sous la forme de capsules destinées à la voie orale dosées à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de Dronabinol. Les capsules sont également composées d'excipients : gélatine, glycérine, huile de sésame et dioxyde de titane. Celles de 5 mg contiennent en plus de l'oxyde de fer rouge et noir. Pour finir, celles de 10 mg sont composées également d'oxyde de fer rouge et jaune. Le Dronabinol se présente sous la forme d'une huile jaune claire insoluble dans l'eau, c'est pourquoi le médicament est formulé à base d'huile de sésame (73).

Le Dronabinol est commercialisé dans le monde sous 3 noms différents : Marinol® (Figure 47), Ronabin®, Elevat® (142).



**Figure 47- Présentation commerciale du Marinol(r) (143)**

Le Dronabinol est commercialisé aux Etats-Unis, Canada, Australie et Europe sous le nom de Marinol®, en Afrique du Sud sous le nom de Ronabin® et en Israël sous le nom d'Elevat® (142).

Aux Etats-Unis et au Canada, le Marinol® a deux indications (73) :

- Traitement des nausées et vomissements graves consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse
- Anorexie associée à une perte de poids chez les sujets VIH +

En France, le Marinol® n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché. Cependant, une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative peut être demandée dans plusieurs indications :

- Traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses en l'absence d'alternative thérapeutique
- Anorexie associée à une perte de poids chez le sidéen
- Traitement antalgique (douleurs neuropathiques paroxystiques permanentes, intenses et invalidantes) en dernière ligne

Les demandes d'ATU nominatives peuvent être faites soit par un neurologue, soit par un médecin du CLUD (comité de lutte contre la douleur). Ensuite, les prescriptions doivent se faire sur ordonnance sécurisée, étant donné le statut de stupéfiant du Marinol® à des posologies de 2,5 mg deux fois par jour à 20 mg par jour.

D'après le comité technique d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance du 13 février 2014, concernant l'actualisation des données sur le dronabinol dans le cadre d'une demande de changement de tableau dans la Convention de 1971, « entre 2006 et 2013, 508 ATU nominatives ont été octroyées et à 70% dans les douleurs neuropathiques ». De plus, l'ANSM observe une nette augmentation des demandes depuis 2010 avec un doublement entre 2012 et 2013 (140).

Le Marinol® est toujours inscrit dans la liste des ATU nominatives autorisées en France en 2015 par l'ANSM (144). En janvier 2016, un seul patient bénéficiait d'un traitement par Marinol® au CHU de Nantes. De plus, une lettre de la direction de l'ANSM à l'attention du président de la société française d'évaluation et de traitement de la douleur a pour objet d'informer du projet d'arrêt des initiations de traitement par ATU de Marinol® dans les douleurs neuropathiques en raison d'une remise en cause de la présomption d'efficacité (145).

## 2. Nabilone

La Nabilone est un cannabinoïde (analogue synthétique du  $\Delta_9$ -THC) dont la formule ( $\pm$ )-trans-3-(1,1-diméthylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-one est présentée en Figure 48 (146).

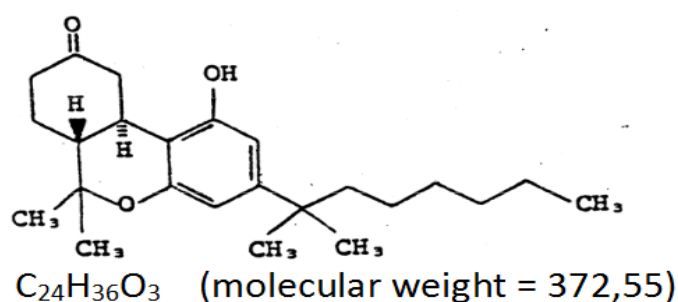


Figure 48- Formule chimique de la Nabilone (146)

Comme le dronabinol, la nabilone est inscrite au tableau II de la Convention internationale des Nations Unies de 1971 sur les psychotropes listant « les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne » (146).

La nabilone est commercialisée sous le nom de Cesamet® (Figure 49) aux Etats-Unis, au Canada, en Grande-Bretagne, en Irlande, au Mexique, en Australie (142) et se présente sous la forme de gélules contenant 1 mg de principe actif et des excipients comme la povidone et l'amidon de maïs. La gélule est obtenue par mélange de gélatine, de dioxyde de titane et d'oxyde de fer rouge (146).



Figure 49- Présentation commerciale du Cesamet(r) (147)

Le Cesamet® est indiqué dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits chez les patients résistants aux antiémétiques classiques. Le laboratoire commercialisant le Cesamet® revendique trois effets à ce médicament illustrés en Figure 50.



Figure 50- Les 3 rôles du Cesamet(r) selon le site [www.cesamet.com](http://www.cesamet.com) (147)

En France, le Cesamet® n'est pas autorisé.

### 3. Bedrocan®, Bedrobinol®, Bediol®, Bedica® (148)

La société Bedrocan® est autorisée par le ministère de la santé des Pays-Bas, à produire « des fleurs de cannabis depuis la plante femelle de trois variétés spécifiques ». Ils exportent leur cannabis médical en Finlande, en Italie et en Allemagne.

Cette société produit ainsi quatre formes de cannabis médical (Figure 51) disponibles en paquets de 5 grammes, qui sont composées de teneurs en THC et en cannabidiol différentes.

|                             | BEDROCAN®      | BEDROBINOL®    | BEDIOL®  | BEDICA®  |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------|----------|
| <b>TENEUR EN THC</b><br>(%) | 22             | 13,5           | 6,3      | 14       |
| <b>TENEUR EN CBD</b><br>(%) | < 1            | < 1            | 8        | < 1      |
| <b>FORME</b>                | Fleurs séchées | Fleurs séchées | Granules | Granules |
| <b>VARIETE</b>              | Sativa         | Sativa         | Sativa   | Indica   |

Figure 51- Composition des différentes formes commercialisées par le laboratoire Bedrocan

Bedrocan® et Bedrobinol® sont commercialisés sous la forme de fleurs séchées, tandis que Bedica® et Bediol® sont commercialisés sous forme de granules, c'est à dire que les fleurs séchées « sont broyées sous forme d'agglomérats de 5 millimètres ». D'après le laboratoire, cette seconde forme permet un dosage plus facile. De plus, ces deux produits sont délivrés avec une cuillère-mesure permettant un dosage au demi-gramme près. La Figure 52 illustre les différences entre les formes « fleurs séchées » et « granules ».

Bedica® contient en plus, contrairement aux trois autres formes, une petite quantité de myrcène qui serait reconnu pour avoir des propriétés sédatives.



**Figure 52- Différences entre la forme "fleurs séchées" et la forme "granules"**

Sur son site internet, Bedrocan® indique que « tous les produits sont garantis sans pesticide, ni métal lourd, ou micro-organismes biologiques ». D'autre part, il conseille aux usagers de ne pas fumer le produit mais plutôt d'utiliser un vaporisateur pour inhaler le cannabis, ou de faire des infusions avec celui-ci.

D'après le ministère de la Santé néerlandais, le cannabis médical peut être utilisé dans plusieurs indications (149) :

- Spasticité et douleurs liées à la sclérose en plaque
- Anorexie et perte de poids chez les cancéreux et sidéens
- Nausées et vomissements induits par les chimiothérapies ou radiothérapies en cas de cancer
- Nausées et vomissements induits par les trithérapies en cas d'hépatite C ou d'infection VIH
- Douleurs associées aux lésions de la moelle épinière
- Syndrome de Gilles de la Tourette
- Glaucome résistant aux autres traitements
- Douleurs neuropathiques
- Douleurs chroniques persistantes après la guérison d'un zona

A noter que le laboratoire Echo pharmaceuticals® qui est basé aux Pays-Bas est actuellement en train de développer la première forme de THC naturel formulée sous forme de comprimés appelés Namisol® (150).

#### 4. Sativex® (138)

Le Sativex® est un médicament conditionné sous la forme d'un vaporisateur buccal (Figure 53) de 10 mL composé d'un mélange de deux molécules extraites de la plante *Cannabis sativa* L. :

- 27 mg/mL de  $\Delta_9$ -tétrahydrocannabinol
- 25 mg/mL de cannabidiol

Aussi, il contient des excipients tel que le propylène glycol, l'essence de menthe poivrée, l'éthanol anhydre. Ce médicament contient environ 50% v/v d'éthanol. Ainsi, chaque vaporisation de 100  $\mu$ L contient 2,7 mg de THC, 2,5 mg de CBD et 0,04 g d'alcool.

Une boîte de Sativex® est composée de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ou 12 flacons de verre ambré de 10 mL permettant d'administrer chacun jusqu'à 90 doses. Celle-ci doit être conservée au réfrigérateur avant ouverture des flacons. Une fois ouvert, le flacon peut être conservé à température ambiante et doit-être utilisé dans les 42 jours.



Figure 53- Présentation commerciale du Sativex(r)

Les conditions de prise en charge du Sativex® selon les pays sont résumées en Figure 54. La première autorisation de mise (AMM) sur le marché du Sativex® a été délivrée en 2005 au Canada. Concernant l'Europe, une AMM a été octroyée au Royaume-Uni et en Espagne en 2010, en Autriche, République-Tchèque, Allemagne, Danemark, Italie et Suède en 2011, et en Belgique, Finlande, Irlande, Islande, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal et Slovaquie en 2012 (151). Le Sativex® a reçu une autorisation de mise sur le marché en France en 2014. Nous développerons le statut de ce médicament dans notre pays dans la partie suivante.

| Pays               | Date de l'AMM | PRISE EN CHARGE (dans l'indication)                        |
|--------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
|                    |               | Conditions particulières                                   |
| Royaume-Uni        | 16/06/2010    | Remboursement                                              |
| Espagne            | 20/07/2010    | Remboursement (dispensation hospitalière)                  |
| Allemagne          | 18/05/2011    | Remboursement                                              |
| Danemark           | 06/06/2011    | Remboursement individuel                                   |
| Autriche           | 19/01/2012    | Remboursement individuel                                   |
| Norvège            | 22/08/2012    | Remboursement individuel                                   |
| Suisse             | 22/11/2013    | Remboursement individuel                                   |
| Liechtenstein      | 22/11/2013    | Remboursement individuel                                   |
| Italie             | 09/04/2013    | Remboursement (prescription et dispensation hospitalières) |
| République Tchèque | 06/04/2011    | Refus                                                      |
| Pays-Bas           | 18/07/2012    |                                                            |
| Finlande           | 22/11/2012    |                                                            |
| Portugal           | 19/06/2012    | Evaluation en cours                                        |
| Belgique           | 21/08/2012    | Evaluation en cours                                        |
| Irlande            | 11/07/2014    | Evaluation en cours                                        |
| Suède              | 15/12/2011    | Dossier non soumis                                         |
| Islande            | 19/07/2012    |                                                            |
| Slovaquie          | 12/06/2012    |                                                            |
| Pologne            | 12/12/2012    |                                                            |
| Luxembourg         | 01/01/2013    |                                                            |
| Canada             | 15/04/2005    | Marché privé                                               |
| Nouvelle-Zélande   | 22/10/2010    | Utilisation compassionnelle                                |
| Israël             | 14/02/2012    | Assurances privées                                         |
| Australie          | 26/11/2012    | Refus                                                      |
| Koweït             | 11/07/2013    | Non commercialisé                                          |

Figure 54- Prise en charge du Sativex au niveau international selon la HAS (152)

Selon GW Pharmaceuticals®, le Sativex® est actuellement commercialisé dans 27 pays du monde. Ce laboratoire travaille avec différents partenaires, à qui il a accordé des licences de production (153) :

- Otsuka Pharmaceutical® pour les USA.
- Novartis Pharma® pour l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Asie (à l'exception du Japon, de la Chine et de Hong-Kong), le Moyen-Orient (à l'exception d'Israël et de la Palestine) et l'Afrique.
- Almirall® pour l'Union-Européenne (à l'exception de la Grande-Bretagne), la Suisse, la Norvège, la Turquie et le Mexique.
- Bayer HealthCare® pour la Grande-Bretagne et le Canada.
- Ipsen Pharma® en Amérique Latine (à l'exception du Mexique et des îles des Caraïbes).
- Neopharm Group® pour Israël et la Palestine.

Le Sativex® est utilisé dans plusieurs indications :

- Traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez des adultes souffrant de sclérose en plaque ne répondant pas aux autres thérapeutiques et chez qui on observe une amélioration significative lors de l'initiation du traitement.
- Traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique des douleurs neuropathiques chez des adultes souffrant de sclérose en plaque
- Traitement auxiliaire analgésique chez les adultes atteints de cancer avancé présentant une douleur importante où la douleur de fond persiste malgré un traitement opioïde à la plus forte dose.

Les autorisations de mise sur le marché ne concernent pour l'instant, que la première indication. Cependant, certains pays autorisent l'utilisation du Sativex® dans les deux autres indications, mais selon certaines conditions.

L'utilisation du Sativex® se fait en vaporisant le médicament sous la langue ou l'intérieur des joues, en variant les lieux afin d'éviter les sensations de brûlures buccales. Comme le présente la Figure 55, la posologie doit être augmentée progressivement, et débute généralement par 1 vaporisation par jour. La posologie habituelle est de 12 vaporisations par jour, mais elle doit être adaptée selon les besoins et la tolérance des patients. Il faut également toujours respecter un intervalle de 15 minutes entre deux vaporisations. C'est le patient qui doit déterminer la posologie pour laquelle il ressent un soulagement de la douleur, tant en ayant une bonne tolérance du médicament, puis il s'en tiendra à cette dose.

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

**Figure 55- Procédure d'initiation de traitement par Sativex (152)**

Le tableau (Figure 56) est un récapitulatif des médicaments disponibles à base de cannabinoïdes.

|                                  | <b>Sativex®</b>                                                                                                                                              | <b>Dronabinol</b>                                                          | <b>Nabilone</b>                                           | <b>Bedrocan®</b>                                                              |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Composition</b>               | THC + CBD                                                                                                                                                    | THC synthétique                                                            | Analogue synthétique du THC                               | THC +/- CBD                                                                   |
| <b>Présentation</b>              | 1 pulvérisation de 100 µL = 2,7 mg de THC + 2,5 mg de CBD                                                                                                    | Capsules de 2,5 / 5 / 10 mg                                                | Gélules de 1 mg                                           | Fleurs séchées ou granules                                                    |
| <b>Voie d'administration</b>     | Voie oro-muqueuse                                                                                                                                            | Voie orale                                                                 | Voie orale                                                | Voie orale (tisane) ou inhalation                                             |
| <b>Indications</b>               | Spasticité de la SEP après échec des autres thérapeutiques<br>Douleurs neuropathiques de la SEP<br>Douleurs résistantes aux opioïdes en cas de cancer avancé | NVCI après échec des autres thérapeutiques<br>Anorexie chez le patient VIH | NVCI après échec des autres thérapeutiques                | Nombreuses indications ...                                                    |
| <b>Pays de commercialisation</b> | 27 pays                                                                                                                                                      | USA, Canada, Europe, Afrique du Sud, Israël, Australie                     | USA, Canada, Grande-Bretagne, Irlande, Mexique, Australie | Pays producteur : Pays-Bas<br>Pays importateurs : Allemagne, Italie, Finlande |

Figure 56- Tableau récapitulatif des médicaments disponibles à base de cannabinoïdes

### 3) Le Sativex® en France

Le décret 2013-473 de juin 2013 disponible en annexe 1, a modifié l'article du code de la santé publique, permettant ainsi de cette façon l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques, à condition qu'il soit contenu dans une spécialité disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ainsi, une demande d'AMM a été effectuée auprès de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en juillet 2013 (154). Celle-ci a été délivrée le 8 janvier 2014 dans une indication : « traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère, due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial ». Le traitement ne sera pas poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante (152).

La primo-prescription semestrielle est réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitalière, puis le renouvellement pourra se faire en ville pour une durée de 6 mois. La délivrance se fera dans les officines de ville (155). Le Sativex®, compte-tenu de son statut de stupéfiant, aura une durée de prescription et de délivrance de 28 jours. Les conditions de prescription devront respecter celles des médicaments stupéfiants.

Le taux de remboursement sera de 15% étant donné que la Commission de la HAS considère le service médical rendu par Sativex® faible dans l'indication de l'AMM.

Un plan de gestion des risques (PGR) a été établi par l'ANSM et implique :

- Un suivi de pharmacovigilance traditionnel
- Un PSUR (Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) semestriel
- L'inclusion de la France dans le registre de données pour les patients traités (déjà mis en place au Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Australie et qui ne montre pas de risque d'abus ou de détournement)
- Une étude en double aveugle à long terme des effets de SATIVEX® sur les fonctions cognitives (154)

D'autre part, le PGR « mentionne la nécessité de recueillir des données de tolérance supplémentaire notamment dans l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'épilepsie, les maladies cardio-vasculaires et chez le sujet âgé ». Le PGR européen comprend actuellement une étude de tolérance qui prévoit d'inclure les patients français lors de la commercialisation du Sativex® (152).

Un suivi national d'addictovigilance a été ouvert en octobre 2014 par l'ANSM pour le Sativex®.

Malgré l'AMM, le Sativex® n'est toujours pas disponible en France. En effet, les négociations entre le laboratoire Almirall® et le comité économique des produits de santé (CEPS) concernant le prix de celui-ci, n'ont toujours pas abouties. Le prix du traitement est de 440 euros dans les pays européens, or celui demandé par la France serait très inférieur d'après Christophe Vandeputte le directeur général d'Almirall® qui indique avoir proposé un prix déjà inférieur de 20% à celui pratiqué habituellement (156).

Une pétition a été adressée à Marisol Touraine, ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, afin de demander l'accès au Sativex®, par des patients atteints de sclérose en plaques, et estimant nécessiter la prescription de ce médicament. Le 7 janvier 2016, cette pétition avait recueilli 60 462 signatures (157).

Une autre pétition adressée à M. Vals, F. Hollande et M. Touraine a été signée par 1360 personnes pour que le Sativex® soit disponible également pour d'autres pathologies comme la spondylarthrite ankylosante, la fibromyalgie, (158)...

Une autre question se pose pour les officinaux. En effet, le Sativex® est un médicament stupéfiant dont la conservation avant ouverture des flacons doit se faire au réfrigérateur. Or, d'après la législation française, « les médicaments stupéfiants sont impérativement conservés dans des armoires ou locaux ne contenant rien d'autre, fermés à clef et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction » (159). Cette règle pose problème étant donné qu'il n'existe actuellement pas d'autres traitements stupéfiants à conserver au réfrigérateur. Ainsi, les officines françaises ne disposent pas d'enceintes réfrigérées répondant aux critères de détention des stupéfiants.

#### **4) Effets indésirables**

Wang et coll. ont réalisé en 2008 une revue de la littérature concernant les études réalisées concernant le cannabis médical, afin d'obtenir une base d'effets indésirables (EI) de ces médicaments. Les EI les plus souvent reportés étaient les troubles du système nerveux, les troubles psychiatriques, les troubles gastro-intestinaux, les troubles vasculaires et les troubles cardiaques (160).

Les effets du cannabis et cannabinoïdes ont été développées dans la partie « Actions pharmacologiques ». Ainsi, les principaux EI des cannabinoïdes en thérapeutique sont :

- Au niveau du SNC : sensation de « high », amnésie, troubles de l'équilibre, vertiges, diminution des capacités intellectuelles, somnolence, altération de la mémoire
- Au niveau psychiatrique : anxiété, dépression, confusion
- Au niveau cardio-vasculaire : tachycardie, vasodilatation, hypotension artérielle orthostatique
- Au niveau gastro-intestinal : sécheresse buccale, douleurs abdominales, nausées, vomissements

#### **5) Contre-indications**

La seule contre-indication absolue est l'allergie au principe-actif et/ou aux excipients contenus dans la spécialité.

Cependant, le faible recul des traitements par cannabinoïdes incite à prendre des précautions (25) :

- Ne pas utiliser chez les patients de moins de 18 ans
- Ne pas utiliser en cas d'insuffisance respiratoire
- Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique ou rénale avancée
- Ne pas utiliser en cas de maladie cardiovasculaire grave
- Ne pas utiliser en cas d'antécédents personnels ou familiaux de schizophrénie ou d'autre trouble psychotique

- Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes
- Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer sans méthode de contraception efficace
- Ne pas utiliser en association avec d'autres médicaments psychoactifs ou dépresseurs du SNC

## **6) Précautions d'emploi**

Il est connu qu'une consommation prolongée de cannabis peut entraîner une tolérance, une dépendance et des symptômes de sevrage. Ainsi, étant donné que les médicaments à base de cannabinoïdes sont tous composés de THC naturel, synthétique ou d'analogue synthétique du THC, il convient d'utiliser ces médicaments avec prudence quant à leur potentiel addictif.

### **1. Tolérance**

La tolérance se caractérise par une perte de sensibilité à une drogue. Ainsi, pour obtenir le même effet, il faut augmenter la dose. La tolérance s'explique par une désensibilisation des récepteurs cannabinoïdes. Cette désensibilisation varie selon les régions. En effet, ce mécanisme d'adaptation n'est pas valable pour tous les effets.

Une étude à long terme sur l'usage du Sativex® chez des patients atteints de spasticité causée par la SEP a révélé une absence de tolérance pharmacologique après un an de traitement (161).

Cependant, la survenue des EI des cannabinoïdes à usage thérapeutique est maximale lors de l'initiation du traitement et l'adaptation posologique, et diminue ensuite une fois la dose optimale établie. Cela s'explique par un phénomène de tolérance se développant sur de nombreux effets indésirables (73,138).

## 2. Dépendance

Comme indiqué précédemment, les cannabinoïdes utilisés en thérapeutique sont composés de différentes formes de THC (synthétique ou naturel) ou d'un analogue synthétique de THC. Or, ces cannabinoïdes possèdent un potentiel de dépendance. En effet, c'est le THC qui est responsable de la dépendance au cannabis.

Une étude basée sur 8 098 sujets âgés de 15 à 54 ans, a permis de montrer un taux de dépendance au cannabis de 4,2%, contre 14% pour l'alcool et 24% pour le tabac. Parmi les personnes ayant consommé au moins une fois du cannabis, 9,1% étaient dépendants (162).

Le risque de dépendance aux cannabinoïdes utilisés en thérapeutique n'a pas été clairement étudié. Cependant, au vu du potentiel de dépendance du cannabis, ces spécialités ne sont pas recommandées chez les patients ayant des facteurs de risques ou antécédents de consommation problématique de substances ou médicaments. Le plan de gestion du risque mis en place pour le Sativex® a pour objectif notamment d'évaluer le potentiel de dépendance de ce médicament.

Concernant le cannabidiol présent dans les spécialités Sativex® et Bediol®, il permettrait de réduire la dépendance au THC. En effet, des chercheurs ont démontré en 2013 que l'acide kynurénique par son action d'inhibition des récepteurs nicotiniques  $\alpha 7$  de l'acétylcholine réduit les effets du THC chez les rats et singes dépendants au THC. Or, le CBD inhibe également la fonction des récepteurs nicotiniques  $\alpha 7$  de l'acétylcholine. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires chez l'homme afin de voir si les effets du CBD sur la dépendance au THC sont présents comme chez l'animal (163,164).

### **3. Syndrome de sevrage**

En cas d'interruption brutale du traitement, la possibilité d'apparition d'un syndrome de sevrage est possible. Celui-ci apparaît généralement un ou deux jours après la dernière prise, les effets sont maximum entre 2 et 6 jours, et disparaissent généralement en une à deux semaines (165).

Budney et coll. ont proposé de classer les symptômes de sevrage en deux catégories :

- Symptômes fréquents : colère ou agressivité, anorexie ou perte de poids, irritabilité, nervosité/anxiété, incapacité à rester en place, troubles du sommeil incluant des rêves étranges
- Symptômes moins fréquents : frissons, dépression de l'humeur, douleurs abdominales, tremblements, sueurs (165).

### **III. Perspectives thérapeutiques des cannabinoïdes**

Les indications détaillées dans la partie précédente font l'objet d'une utilisation thérapeutique des cannabinoïdes. Actuellement, de nombreuses études sont réalisées sur ces molécules afin de les utiliser dans d'autres pathologies. Dans cette partie, nous traiterons de l'état actuel des recherches et des éventuelles perspectives d'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique.

#### **1) Epilepsie**

Selon Vidal Recos®, l'épilepsie est « une affection neurologique chronique définie, soit par la répétition spontanée de crises, soit par la mise en évidence d'une propension du cerveau à générer des crises dès la première, soit par le diagnostic d'un syndrome spécifique. Une crise est la manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones cérébraux » (166).

D'après Howlett et coll., la stimulation des récepteurs CB1 inhibe la dépolarisation des neurones et élève le seuil épileptogène chez les primates (167). Chez l'homme, le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation de l'excitabilité corticale, et l'activation des CB1 entraîne une inhibition de celle-ci (168).

Une étude de 2001 basée sur des patients souffrant d'épilepsie rapporte que 21% d'entre eux admettaient avoir consommé du cannabis dans l'année précédente et 24% étaient convaincus que le cannabis pouvait être efficace dans le contrôle de leurs crises (169).

Etant donné les effets psychoactifs du cannabis, des études ont été menées en utilisant le cannabidiol comme traitement de l'épilepsie qui est un cannabinoïde dénué d'effet psychoactif.

Quinze patients souffrants d'épilepsie réfractaire aux traitements ont participé à une étude sur le cannabidiol dans le traitement de leur pathologie. Huit d'entre eux ont reçu en plus de leur traitement habituel 200 à 300 mg par jour de cannabidiol pendant 8 à 18 semaines, tandis que les sept autres ont reçu un placebo en supplémentation. Parmi les 8 patients recevant le cannabidiol, 4 n'ont pas eu de crise durant l'étude et trois ont évoqué une amélioration clinique. Dans le groupe placebo, 6 des 7 patients n'ont pas vu de modification de leur état. L'effet secondaire majoritairement reporté pour les patients sous cannabidiol était la somnolence (170).

La FDA (Food and Drug Administration) des USA, a quant à elle autorisé en 2013 une étude basée sur un traitement par cannabidiol d'enfants souffrant d'épilepsie réfractaire aux traitements actuels (171).

## **2) Glaucome chronique à angle ouvert**

Le glaucome chronique à angle ouvert (GAO) est « une neuropathie optique caractérisée par une destruction progressive des cellules ganglionnaires de la rétine, entraînant à terme une atrophie du nerf optique, donc un risque de cécité ». Les mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels. Le GAO peut survenir « avec ou sans élévation franche ( $> 21$  mm Hg) de la pression intraoculaire (PIO) ». En France, 800 000 à 1 millions de personnes seraient atteintes par cette pathologie qui représente la seconde cause de cécité dans les pays développés (166).

Comme nous l'avons vu auparavant, le cannabis a la propriété d'abaisser la pression intraoculaire. Les études menées sur l'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement du glaucome ne sont pas convaincantes. Effectivement, c'est le THC qui a la propriété d'abaisser la PIO et non le cannabidiol. Or, les effets psychoactifs du THC et la courte durée d'action de celui-ci (3-4 heures), font que les cannabinoïdes ne semblent pas être un traitement prometteur du GAO (89).

### **3) Syndrome de Gilles de la Tourette**

Le syndrome de Gilles de la Tourette est « une maladie neurologique à composante génétique caractérisée par des tics involontaires, soudains, brefs et intermittents, se traduisant par des mouvements (tics moteurs) ou des vocalisations (tics sonores). Il s'ajoute fréquemment un ou plusieurs troubles du comportement : déficit de l'attention-hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), crises de panique ou de rage, troubles du sommeil ou de l'apprentissage » (172).

Une étude basée sur l'administration de 5,0, 7,5 ou 10,0 mg de  $\Delta_9$ -THC chez 24 adultes atteints du syndrome de Gilles de la Tourette a montré une diminution significative des tics et des troubles du comportement sans l'apparition d'aucun effet indésirable majeur. Ainsi, il semblerait que les récepteurs cannabinoïdes centraux aient un rôle dans ce syndrome. De plus, une corrélation entre la diminution des tics et la concentration plasmatique maximale du 11-OH-THC (métabolite du THC) a été observée. Müller-Vahl et coll. suggèrent donc que les effets clinique du THC sur le syndrome de Gilles de la Tourette soient liés à ce métabolite (173).

En revanche, Curtis et coll. ont réalisé en 2009 une revue de l'efficacité des cannabinoïdes sur les symptômes de ce syndrome. Leur conclusion est qu'il n'existe pas de preuves suffisantes concernant l'usage des cannabinoïdes sur le traitement des tics et des TOC chez les patients atteints du syndrome Gilles de la Tourette (174).

### **4) Cancer**

Dans une partie précédente, nous avons évoqué les propriétés cancérigènes du cannabis. Il est vrai que celui-ci semble pouvoir être à l'origine de cancers des voies aérodigestives supérieures. Cependant, ce sont également les produits de combustion associés à l'inhalation de cette substance qui semblent incriminés.

Le système endocannabinoïde serait impliqué dans la physiopathologie du cancer. Des études ont montré que les récepteurs cannabinoïdes, les endocannabinoïdes et leurs enzymes de dégradation pourraient avoir un impact sur la croissance tumorale. Les récepteurs cannabinoïdes sont régulés différemment dans les cellules saines par rapport aux cellules malignes (175).

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal montrent que les cannabinoïdes et les endocannabinoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-prolifératives, anti-métastatiques et pro-apoptotiques dans de nombreux cancers. Dans d'autres, ceux-ci auraient des propriétés prolifératives et anti-apoptotiques. En effet, selon le type de cancer, on observe des variations d'expression des récepteurs cannabinoïdes et des concentrations de cannabinoïdes entraînant ainsi un effet anticancéreux ou procancéreux (176).

Les mécanismes d'apoptose des cellules cancéreuses engendrés par les cannabinoïdes et endocannabinoïdes sont de plusieurs types (Figure 57) :

- Inhibition de la prolifération cellulaire : le THC a la capacité d'inhiber la croissance cellulaire *in vitro* et *in vivo* dans les adénocarcinomes pulmonaires.
- Activation de l'autophagie : le THC et un agoniste du récepteur CB2 (JWH-015) ont la propriété d'induire une autophagie et une apoptose des cellules cancéreuses dans certaines tumeurs comme le gliome, l'astrocytome, les cancers pancréatiques et hépatiques. Le cannabidiol a également cette propriété dans le cancer du sein.
- Activation de différentes protéines kinases : l'activation des récepteurs cannabinoïdes va activer des voies de signalisation de protéines kinase aboutissant ainsi à l'apoptose cellulaire.
- Arrêt du cycle cellulaire : le THC et l'anandamide arrêtent le cycle cellulaire en phase G2-M dans le cancer du sein aboutissant ainsi à une apoptose cellulaire.

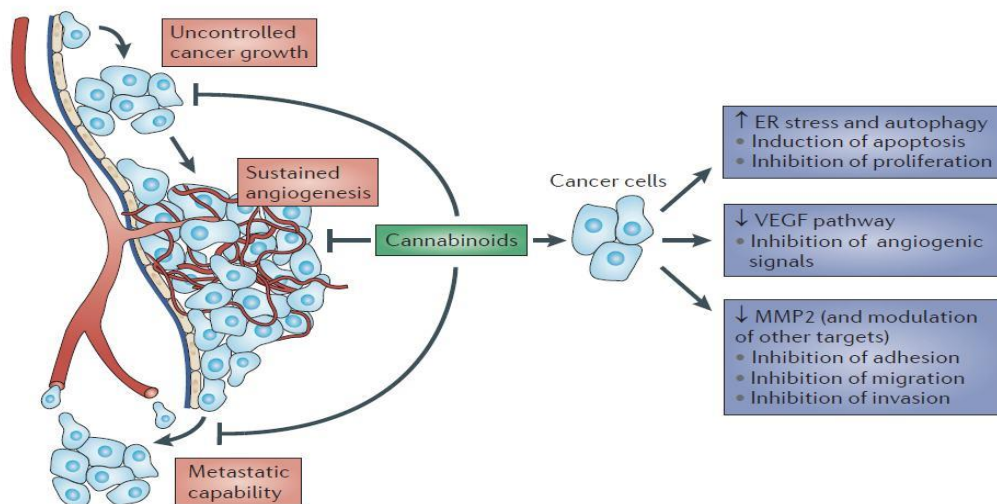


Figure 57- Action des cannabinoïdes sur les cellules cancéreuses (177)

De plus, les cannabinoïdes ont des propriétés anti-angiogéniques. L'activation des récepteurs CB1 et CB2 vont inhiber de nombreux processus aboutissant à l'invasion tumorale et à la prolifération métastatique (Figure 58). Parmi ces processus, on retrouve l'angiogénèse, la vascularisation tumorale et la capacité des tumeurs à dégrader les membranes cellulaires (176).

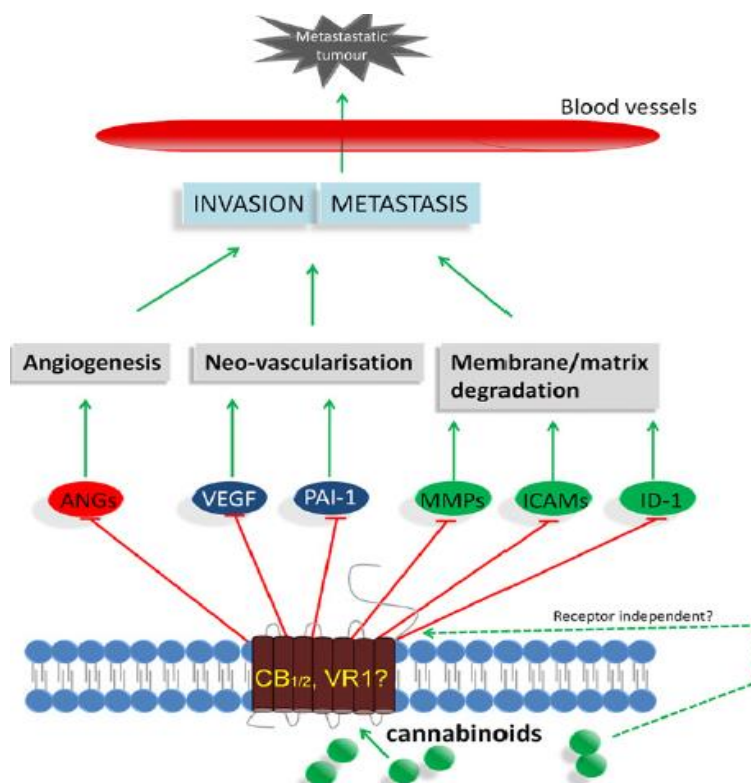


Figure 58- Rôles des cannabinoïdes dans l'inhibition de l'invasion tumorale et de la prolifération des métastases (176)

Etant donné les nombreuses données obtenues sur les propriétés anticancéreuses des cannabinoïdes, des études ont été menées chez l'homme.

En 2009, une première étude clinique a été menée sur 9 patients atteints d'un cancer. Elle était basée sur l'administration intratumorale de THC comme traitement de glioblastomes multiformes après échec des chimio et radiothérapies. L'analyse par biopsie des tumeurs montre une inhibition par le THC de la prolifération tumorale et une diminution de la viabilité des cellules tumorales. Malgré les résultats de cette étude, il semblerait que le THC ne soit pas l'agoniste des récepteurs CB le plus approprié dans le traitement des cancers du fait de sa forte hydrophobie, de sa faible efficacité en tant qu'agoniste et de ses propriétés psychoactives (178).

Ainsi, d'autres études ont été menées en utilisant des cannabinoïdes non psychotropes dans le traitement de la leucémie. Les six cannabinoïdes étudiés ont montré des propriétés anticancéreuses aussi importantes que le THC et même une efficacité supérieure lors de l'utilisation de ces cannabinoïdes en association (179).

## 5) Pathologies inflammatoires

Les cannabinoïdes ont un potentiel effet anti-inflammatoire via leur action de réduction de la production de cytokines. Ils peuvent aussi augmenter la sécrétion de cytokines et ainsi exercer un effet pro-inflammatoire (Figure 59).

| Cannabinod                            | Receptor                | Cell/tissue/serum                          | Effect                                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| THC                                   | ND                      | Macrophage cell line (RAW264.7)            | Decreases TNF- $\alpha$                                                      |
| THC                                   | ND                      | Peritoneal macrophages                     | Increases IL-1 $\alpha$ and IL-1 $\beta$                                     |
| THC                                   | ND                      | Human cell lines                           | Decreases TNF- $\alpha$ , GM-CSF and IFN- $\gamma$ , IL-10<br>Increases IL-8 |
| THC                                   | CB1 and CB2 independent | Rat microglial cells                       | Decreases TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ and IL-6              |
| <i>In vivo</i> WIN55,212-2 and HU-210 | CB1 dependent           | Serum                                      | Decreases TNF- $\alpha$ , IL-12<br>Increases IL-10                           |
| Ajulemic acid                         | ND                      | Human synovial monocyte-derived macrophage | Decreases IL-6 and IL-1 $\beta$                                              |
| HU-308                                | CB2 dependent           | Serum and liver homogenates                | Decreases TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ and MIP-2                           |
| CP55,940 WIN55,212-2                  | CB1 and CB2 independent | Rheumatoid fibroblast-like synoviocytes    | IL-6 and IL-8                                                                |
| 2-AG                                  | CB2 dependent           | Promyelocytic leukemia cell line (HL-60)   | Increases IL-8, CXCL8 and CCL2                                               |

Figure 59- Effets des cannabinoïdes sur la production de cytokines (180)

Les cannabinoïdes ayant des propriétés de diminution de la production de cytokines pourraient avoir des applications thérapeutiques dans les pathologies à composante inflammatoire. Pour exemple, l'acide ajulémique (Aja) qui est un métabolite synthétique analogue du 11-COOH-THC a la propriété de réduire la sécrétion de l'interleukine IL-6 impliquée dans les pathologies inflammatoires chroniques. L'Aja pourrait donc être efficace dans le traitement de l'inflammation articulaire chez des patients souffrants de lupus érythémateux disséminé, de polyarthrite rhumatoïde ou d'ostéoarthrite.

Les cannabinoïdes synthétiques CP55,940 et WIN55,212-2 auraient également une action anti-inflammatoire via leur action de diminution de la production des interleukines 6 et 8 (180).

Le laboratoire GW Pharmaceuticals® commercialisant le Sativex® a lancé une étude sur l'utilisation de ce médicament pour traiter la douleur de 58 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de cette étude montrent une diminution significative de la douleur chez les patients traités par Sativex® (181).

## **6) Maladie d'Alzheimer (MA)**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie se caractérisant par « une lente dégénérescence des neurones, qui débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. Elle se caractérise par des troubles de la mémoire à court terme, des fonctions d'exécution et de l'orientation dans le temps et l'espace » (182).

En 1997, une étude menée sur 15 patients atteints de la maladie d'Alzheimer refusant de se nourrir avait pour objectif de mettre en évidence les propriétés orexigènes du cannabis dans cette population. Cependant, en plus d'une augmentation du poids des patients, il a été observé une diminution de l'intensité des troubles du comportement. Ainsi, d'autres études ont été menées ultérieurement afin d'étudier le potentiel des cannabinoïdes sur les troubles du comportement en cas de MA (183).

En 2006, une étude basée sur l'administration de 2,5 mg de dronabinol pendant 2 semaines sur 6 patients atteints de la MA et souffrant de troubles du sommeil et du comportement a montré une réduction de l'activité motrice nocturne et de l'agitation (184).

Cependant, les études menées pour l'instant ne concernent qu'un faible nombre de patients. Ainsi, il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure que les cannabinoïdes sont efficaces dans le traitement des symptômes de la MA.

## **7) Asthme**

L'asthme est « une maladie inflammatoire chronique des bronches. L'inflammation provoque parfois une obstruction bronchique réversible d'intensité variable, associée à une hyperréactivité bronchique » (166).

Le système endocannabinoïde joue un rôle dans la régulation du tonus musculaire lisse bronchique, car, le THC a des propriétés bronchodilatatrices. Néanmoins, il est vivement déconseillé aux asthmatiques d'utiliser le cannabis sous forme de joints car la fumée contient des particules nocives et irritantes susceptibles d'endommager l'appareil respiratoire (185). L'utilisation d'autres véhicules comme les aérosols ou la voie orale ont été étudiés.

Une étude a été réalisée sur des patients asthmatiques à qui on a administré en aérosol soit un placebo, soit 200 µg de THC, soit 100 µg de salbutamol. Les résultats tendent à montrer une amélioration significative de la fonction ventilatoire pour le salbutamol et le THC. L'effet bronchodilatatoire apparaît plus rapidement avec le salbutamol, mais, au bout d'une heure, les deux principes actifs avaient une efficacité équivalente (186).

Une autre étude basée cette fois-ci sur l'administration de 10 mg THC par voie orale n'a pas montré de bronchodilatation chez les patients asthmatiques. De plus, un des patients a développé une bronchoconstriction sévère après administration de THC (187).

Ainsi, il semblerait que l'utilisation de cannabinoïdes via un aérosol soit intéressante dans le traitement de l'asthme contrairement à la voie orale. De plus, les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes pourraient être une valeur ajoutée dans le traitement de fond de l'asthme.

## **B- Etude clinique de la consommation de cannabis chez les patients douloureux chroniques au CETD**

Après avoir effectué une revue de la littérature dans la première partie, nous allons maintenant présenter une étude clinique réalisée en partenariat entre le CEIP (Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance) et le CETD (Centre d’Evaluation et de Traitement de la Douleur) de Nantes concernant la consommation de cannabis chez les patients douloureux chroniques.

### **I. Méthode utilisée**

Cette étude a pour objectif principal de caractériser les consommations médicamenteuses problématiques ou non dans une cohorte de douloureux chroniques, mais aussi, de déterminer les facteurs liés à des consommations problématiques et d’évaluer la prévalence de consommation de substances illicites. Cette étude monocentrique, non contrôlée, prospective s’est faite sur la population de douloureux chroniques ayant nécessité une hospitalisation au CETD entre le 25 janvier 2014 et le 28 février 2015.

Les patients inclus dans cette étude, sont toutes des personnes majeures bénéficiant d’une hospitalisation au CETD durant cette période, tandis que ceux exclus sont les patients sous tutelle ou protégés, et les patients ne comprenant pas la langue française.

La prise en charge au CETD se déroule sous la forme d’une hospitalisation de semaine, ayant pour objectif d’améliorer le syndrome douloureux chronique des patients. Le deuxième jour d’hospitalisation, les patients participent à un atelier d’éducation thérapeutique où la notion de pharmacodépendance est expliquée. Puis, le troisième jour, le questionnaire de l’étude était rempli avec le patient.

| <b>Actions</b>           | <b>J0<br/>(Inclusion)</b> | <b>J2</b> | <b>J3</b> |
|--------------------------|---------------------------|-----------|-----------|
| Information du patient   | X                         | X         | X         |
| Questionnaire évaluation |                           |           | X         |

Les informations que nous avons utilisées ont été recueillies de façon totalement anonymes et concernent les patients déclarant avoir une consommation de cannabis : (188)

- Pathologie ayant amené au diagnostic de douleur chronique.
- Traitement en cours, posologie, indication et date d'instauration.
- Effets recherchés et ressentis par la consommation de la substance.
- Fréquence de consommation
- Estimation de la variation de l'EVA avant et après la consommation.
- En cas de consommation régulière de cannabis : évaluation de la dépendance à la substance à partir des questions correspondant aux sept items du DSM-IV (Annexe 2 : questionnaire posé au patient déclarant consommer du cannabis au CETD.

A partir de l'ensemble de ces données, nous avons donc pu évaluer la consommation de cannabis des patients hospitalisés au CETD durant la période du 25 janvier 2014 au 28 février 2015.

## **II. Résultats**

### **1) Aspects quantitatifs**

Parmi les deux cent vingt-deux patients interrogés, trente-trois déclarent consommer du cannabis (soit 14,9%) et, parmi-eux, treize patients ont une consommation régulière (soit 5,9%).

### **2) Pathologies présentes chez les consommateurs de cannabis**

| Pathologie                                   | Effectif |
|----------------------------------------------|----------|
| Arthralgies                                  | 1        |
| Cervicalgies                                 | 2        |
| Céphalalgies                                 | 3        |
| Douleurs neuropathiques                      | 5        |
| Lombalgies                                   | 5        |
| Rachialgies                                  | 2        |
| SDRC (syndrome douloureux régional complexe) | 1        |
| Syndrome douloureux diffus                   | 12       |
| Autre                                        | 2        |

Figure 60- Tableau représentant les pathologies présentes chez les consommateurs de cannabis

De nombreuses pathologies entraînant des douleurs sont représentées (Figure 60). Il semblerait cependant que les consommateurs de cannabis soient atteints majoritairement d'un syndrome douloureux diffus (n=12), mais également de lombalgies (n=5) ou de douleurs neuropathiques (n=5)

### 3) Effets recherchés et ressentis des patients par la consommation de cannabis

Il a été demandé à chacun des 33 patients consommant du cannabis quels étaient les effets recherchés par cette utilisation et ceux ressentis.

Résultats concernant l'intégralité des 33 patients consommant du cannabis :

|                                | Effet recherché | Effet ressenti |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Antalgique</b>              | 18              | 12             |
| <b>Bien-être</b>               | 7               | 4              |
| <b>Antalgie/bien-être</b>      | 4               | 14             |
| <b>Anxiolytique</b>            | 1               | 0              |
| <b>Myorelaxation</b>           | 1               | 0              |
| <b>Hypnotique</b>              | 1               | 1              |
| <b>Anxiolytique/antalgique</b> | 0               | 1              |
| <b>Aucun</b>                   | 0               | 1              |
| <b>Non renseigné</b>           | 1               | /              |

Figure 61- Effets recherchés et ressentis chez les 33 patients consommant du cannabis

Parmi les 33 patients (Figure 61 et Figure 62), 21 ressentait l'effet recherché par la consommation de cannabis.

La majorité des patients (n=18) recherchaient un effet antalgique du cannabis. Dans les effets ressentis, la plupart des patients (n=14) ressentait un effet de bien-être en plus de l'effet antalgique.

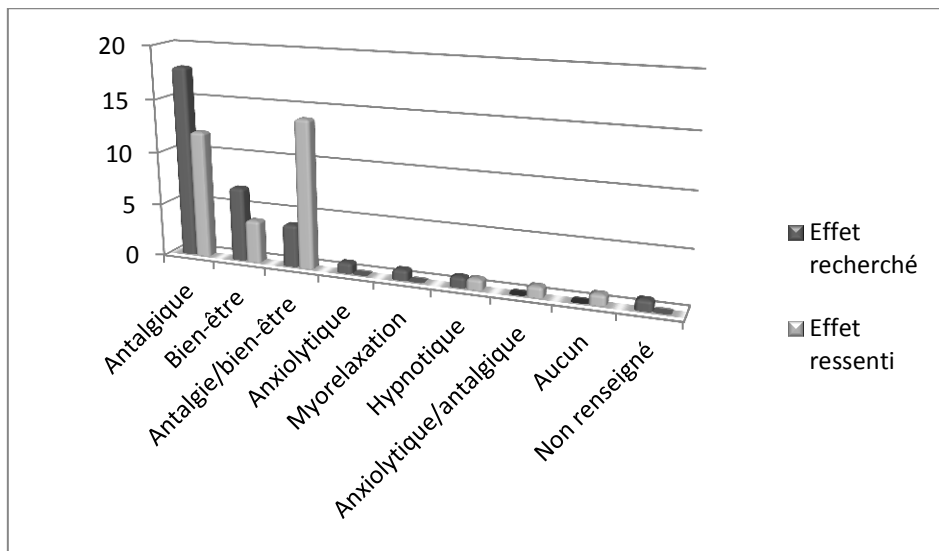


Figure 62- Effets recherchés et ressentis chez les 33 patients consommant du cannabis

Résultats concernant les 13 patients ayant une consommation régulière :

|                                | Effet recherché | Effet ressenti |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Antalgique</b>              | 7               | 4              |
| <b>Bien-être</b>               | 0               | 0              |
| <b>Antalgie/bien-être</b>      | 3               | 8              |
| <b>Anxiolytique</b>            | 1               | 0              |
| <b>Myorelaxation</b>           | 1               | 0              |
| <b>Hypnotique</b>              | 0               | 0              |
| <b>Anxiolytique/antalgique</b> | 0               | 1              |
| <b>Aucun</b>                   | 0               | 0              |
| <b>Non renseigné</b>           | 1               | /              |

Figure 63- Effets recherchés et ressentis chez les 13 patients ayant une consommation régulière de cannabis

Parmi les 13 patients (Figure 63 et Figure 64), 5 ressentait l'effet recherché par la consommation de cannabis.

Les effets recherchés et ressentis sont du même type entre l'intégralité des 33 consommateurs et les 13 ayant une consommation régulière.

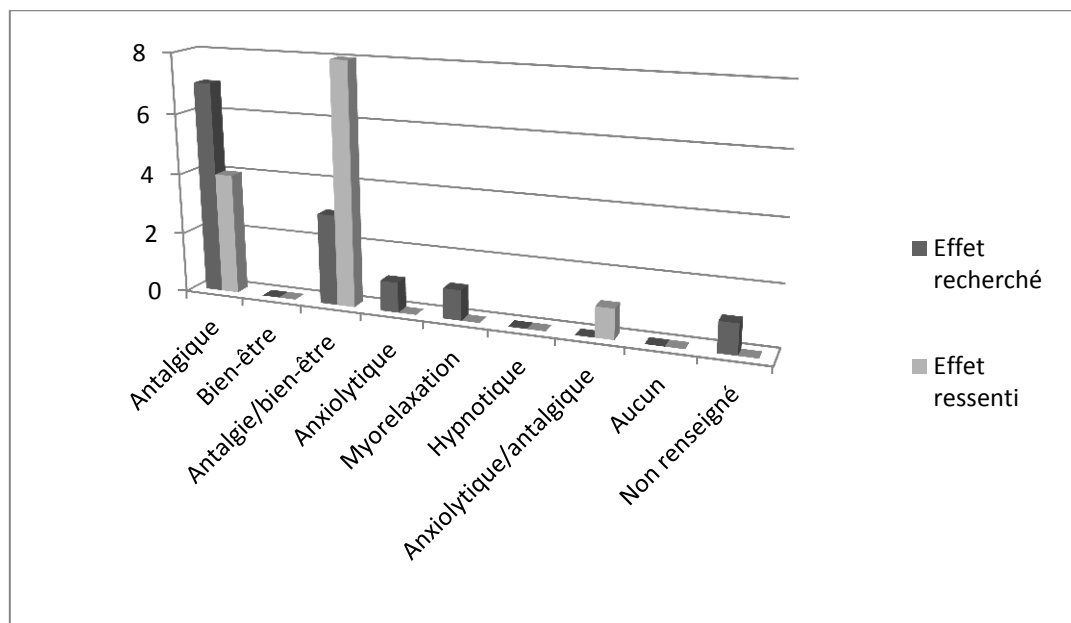


Figure 64- Effets recherchés et ressentis chez les 13 patients ayant une consommation régulière de cannabis

#### 4) Fréquence de consommation du cannabis par les patients

Dans cette étude, la fréquence de consommation était demandée aux patients. Nous n'avons pas d'information sur la quantité réelle de cannabis consommée par ces derniers.

| Posologie | Essai | Occasionnel | Hebdomadaire | 1-2/J | 2-4/J | 1-5/J | 1-10/J |
|-----------|-------|-------------|--------------|-------|-------|-------|--------|
| Effectif  | 5     | 15          | 2            | 7     | 2     | 1     | 1      |

Figure 65- Résultats de la fréquence de consommation de cannabis par les patients

Parmi l'ensemble des patients consommant du cannabis (Figure 65), une majorité déclare consommer occasionnellement ( $n = 15$ ). Tandis que pour ceux ayant une consommation régulière, on référence principalement un usage 1 à 2 fois par jour ( $n = 7$ ).

## 5) Estimation de la diminution de l'EVA

L'échelle visuelle analogique ou EVA est une échelle d'auto-évaluation (Figure 66) se présentant sous la forme d'une règle en plastique de 10 cm graduée de 1 à 10. Le patient doit ainsi positionner le curseur à l'endroit où il situe sa douleur, sachant que le 0 correspond à une « absence de douleur » et le 10 à la « douleur maximale imaginable » (189).

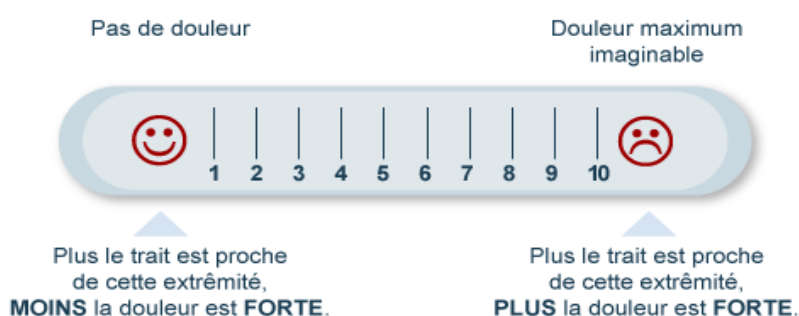


Figure 66- Exemple de règle permettant d'évaluer l'EVA (190)

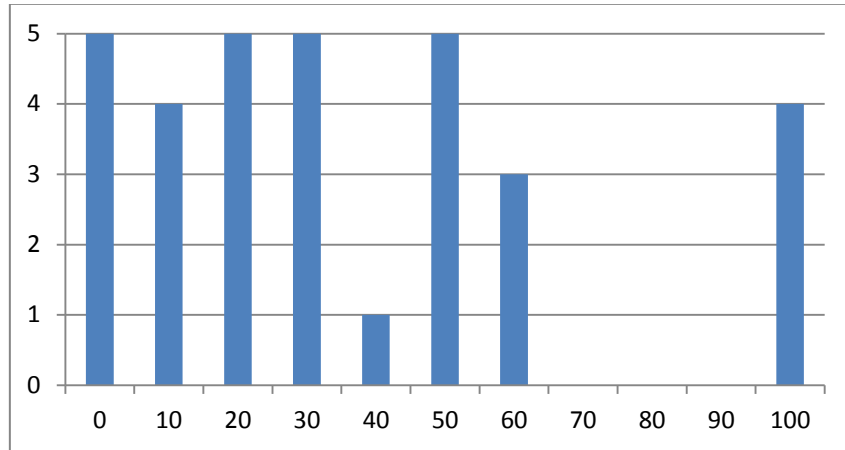
### Résultats concernant l'intégralité des 33 patients consommant du cannabis :

Il a été demandé aux 33 patients d'estimer a posteriori l'efficacité du cannabis sur leurs douleurs via l'EVA (échelle visuelle analogique).

Les valeurs obtenus (Figure 67 et Figure 68) vont d'une diminution de la douleur de 0 % jusqu'à 100 %. La moyenne de diminution de la douleur est de 36,25 % et la médiane de 30 %.

| Patient | 1      | 2   | 3  | 4  | 5  | 6   | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13  |
|---------|--------|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|-----|
| %       | 10     | 30  | 20 | 20 | 10 | 30  | 0  | 20 | 0  | NR | 30 | 60 | 50  |
| Patient | 14     | 15  | 16 | 17 | 18 | 19  | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26  |
| %       | 60     | 100 | 50 | 10 | 10 | 100 | 50 | 20 | 50 | 0  | 60 | 0  | 100 |
| Patient | 27     | 28  | 29 | 30 | 31 | 32  | 33 |    |    |    |    |    |     |
| %       | 0      | 30  | 40 | 20 | 30 | 100 | 50 |    |    |    |    |    |     |
| Moyenne | 36,25% |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |     |
| Médiane | 30%    |     |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |     |

Figure 67- Résultats de l'estimation de diminution de l'EVA



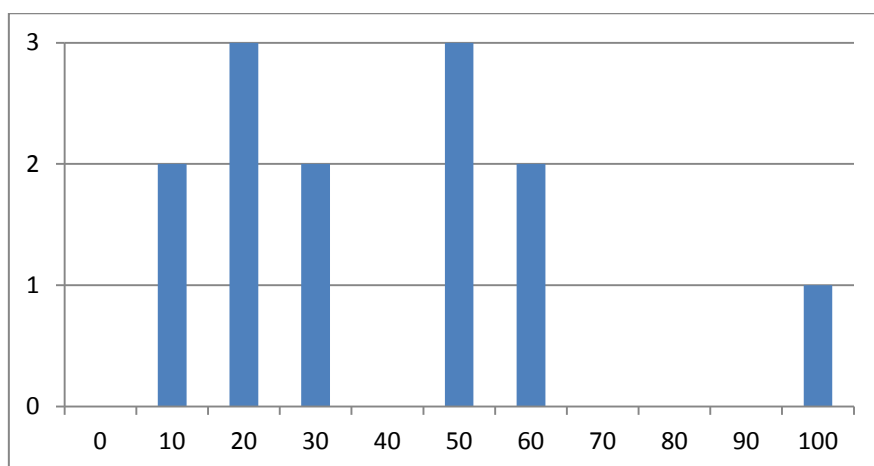
**Figure 68- Nombre de patients en fonction de la diminution de l'EVA (%)**

Résultats concernant les 13 patients ayant une consommation régulière :

En ce qui concerne les patients déclarant consommer du cannabis régulièrement (Figure 69 et Figure 70), les valeurs de diminution de la douleur vont de 10 à 100 %. La moyenne de diminution a tendance à être légèrement supérieure à celle obtenue en prenant en compte les 33 patients consommant du cannabis (39,23 % contre 36,25 %). La médiane quant à elle est identique pour les deux groupes.

| Patient | 1      | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13  |
|---------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| %       | 30     | 20 | 20 | 50 | 60 | 50 | 10 | 10 | 50 | 20 | 60 | 30 | 100 |
| Moyenne | 39,23% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| Médiane | 30%    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |

**Figure 69- Résultats de l'estimation de diminution de l'EVA**



**Figure 70- Nombre de patients en fonction de la diminution de l'EVA (%)**

## **6) Evaluation de la pharmacodépendance pour les 13 patients déclarant avoir une consommation régulière de cannabis**

La dépendance a été approchée à partir des sept items définis selon les critères de la dépendance du DSM-IV (4<sup>ème</sup> édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Les quatre premiers évaluent les signes physiques et compulsifs de la dépendance, tandis que les trois autres évaluent les conséquences dommageables de la dépendance.

La dépendance est définie selon le DSM-IV comme l'« ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance. »

Le DSM-IV définit la dépendance si au moins 3 des 7 items sont positifs et que ces manifestations surviennent à n'importe quel moment sur une période de douze mois. Une dépendance sera définie en plus comme physique si les items 1 et/ou 2 sont positifs, sinon ce sera une dépendance sans signe physique.

Item 1 : évaluation de la tolérance. La tolérance est définie selon le DSM-IV par « le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré ou par une diminution des effets à dose consommée constante. »

On peut établir que le patient présente une tolérance s'il observe une diminution de l'effet ou qu'il doit augmenter les doses consommées pour obtenir le même effet qu'initialement.

Item 2 : évaluation du sevrage. Le sevrage est défini selon le DSM-IV par « une modification comportementale inadaptée avec des concomitants physiologiques et cognitifs se produisant quand diminuent les concentrations sanguines ou tissulaires d'une substance à la suite d'une utilisation massive et prolongée. Après avoir développé des symptômes de sevrage désagréables, la personne peut prendre la substance pour soulager ou éviter ces symptômes. »

Il faut savoir que pour le cannabis, les symptômes de sevrage peuvent apparaître 4 à 6 jours après l'arrêt de la substance.

Item 3 : évaluation de la dose/durée supérieure à ce qui était prévu.

Cet item est toujours positif pour le cannabis étant donné que cette substance est illicite à partir du moment où l'utilisation dépasse largement l'utilisation expérimentale ou festive.

Item 4 : évaluation du désir d'arrêt ou des tentatives antérieures d'arrêt.

A partir du moment où le patient désire arrêter ou qu'il a tenté infructueusement d'arrêter antérieurement, on cotera « oui ». Si le patient n'a jamais essayé d'arrêter ou aucun désir d'arrêt ou de diminution alors on cotera « non ».

Item 5 : évaluation du temps passé pour la consommation de la substance.

Dans le cadre du cannabis, étant donné que cette substance est illicite, il convient de prendre en compte le temps passé à obtenir la substance mais aussi celui passé à la consommer.

Dès que le patient consomme plusieurs fois par mois, alors l'item sera positif. Si la consommation est occasionnelle ou festive, l'item sera négatif.

Si la consommation est régulière, on distinguera les consommations quotidiennes des consommations hebdomadaires.

Item 6 : évaluation des conséquences sociales de la substance.

Consiste à déterminer si des « activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ».

A partir du moment où un de ces problèmes est présent et en lien avec la substance, l'item sera positif.

Item 7 : évaluation des conséquences sur la santé de la substance.

Consiste à déterminer si « l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance ».

A partir du moment où il y a une persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la substance, l'item sera positif.

Aspect qualitatif = caractérisation des items positifs : (Figure 71 et Figure 72)

Pour l'item 1, 4 patients présentaient une tolérance au cannabis.

Pour l'item 2, 3 patients présentaient un symptôme de sevrage à l'arrêt ou utilisait une substitution pour l'éviter.

Pour l'item 3, les 13 patients étaient positifs étant donné qu'à partir du moment où la consommation de cannabis est problématique, la dose est toujours considérée comme supérieure à ce qui était prévu.

Pour l'item 4, 3 patients avaient un désir d'arrêt ou avaient tenté infructueusement d'arrêter antérieurement.

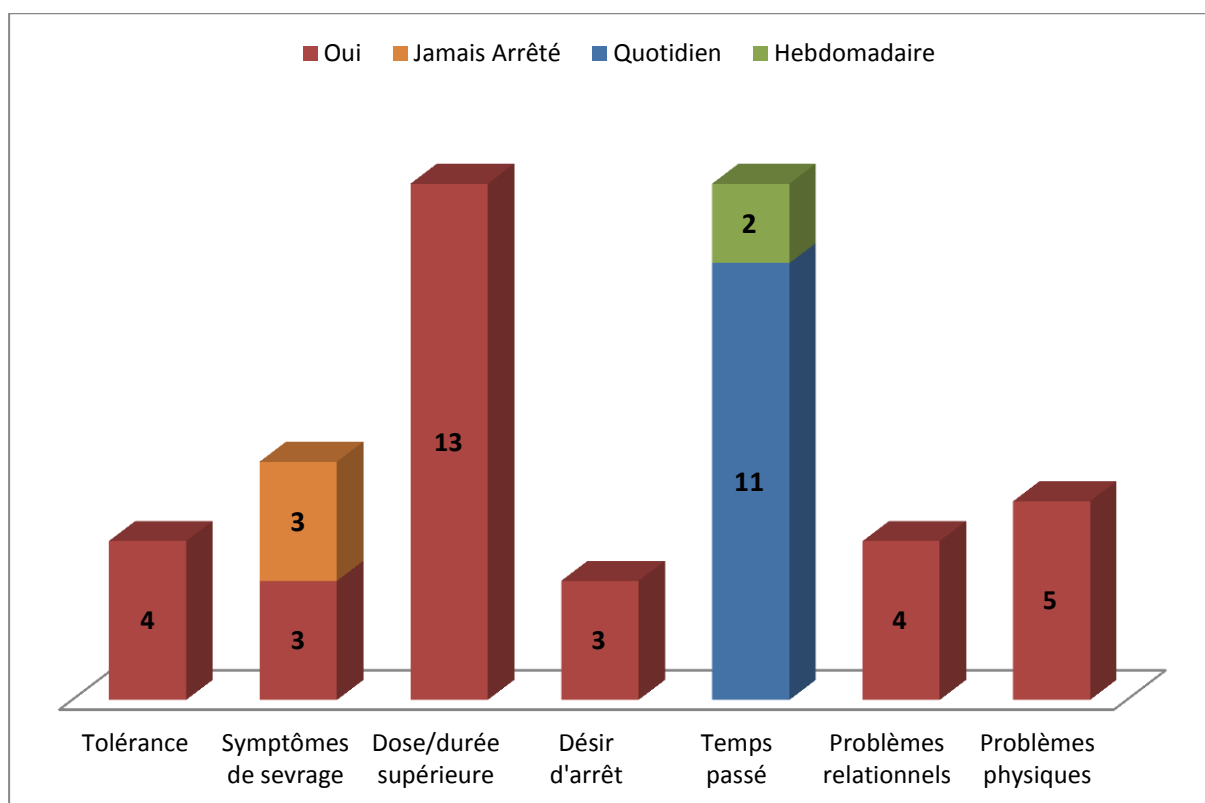
Pour l'item 5, 13 patients avaient une consommation régulière de cannabis.

Pour l'item 6, 4 patients avaient des problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation.

Pour l'item 7, 5 patients présentaient une persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la substance.

| Items             | 1 | 2 | 3  | 4 | 5  | 6 | 7 |
|-------------------|---|---|----|---|----|---|---|
| Oui               | 4 | 3 | 13 | 3 | 13 | 4 | 5 |
| Non               | 7 | 5 | 0  | 8 | 0  | 7 | 6 |
| Non renseigné     | 2 | 2 | 0  | 2 | 0  | 2 | 2 |
| N'a jamais arrêté | / | 3 | /  | / | /  | / | / |
| Quotidien         | / | / | /  | / | 11 | / | / |
| Hebdomadaire      | / | / | /  | / | 2  | / | / |

Figure 71- Nombre de patients présentant des items du DSM-IV positifs



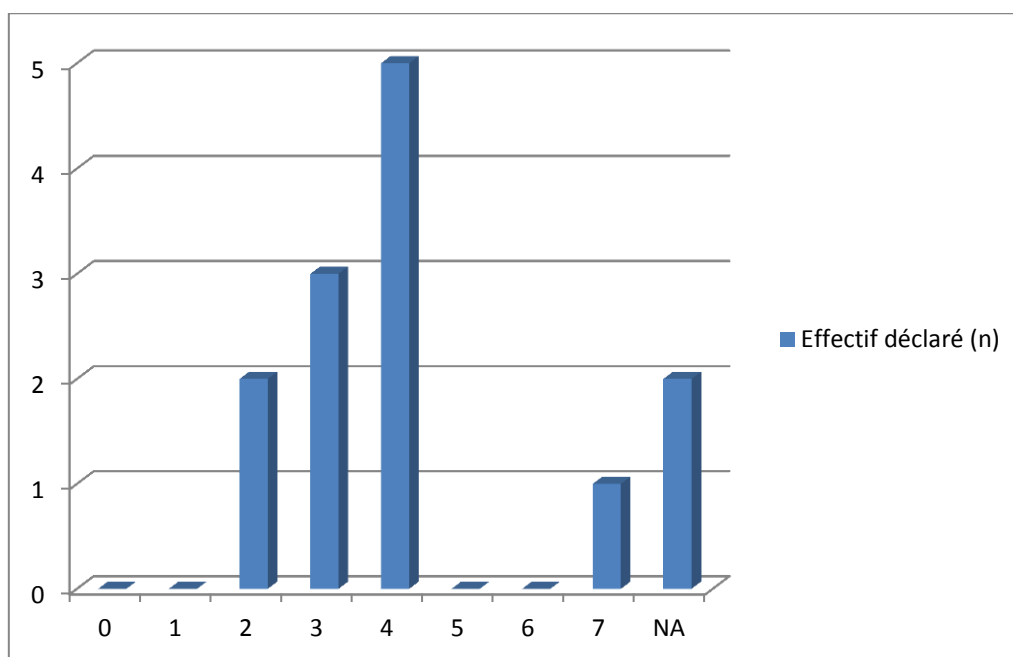
**Figure 72- Effectifs de patients ayant répondu positivement aux items du DSM-IV parmi les consommateurs réguliers**

Aspect quantitatif = nombre d'items positifs :

La Figure 73 présente le nombre d'items positifs chez les 13 patients ayant une consommation chronique de cannabis.

| Nombre d'items positifs du DSM-IV | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Effectif                          | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 0 | 0 | 1 | 2  |

**Figure 73- Résultats du nombre d'items du DSM-IV positifs**



**Figure 74- Nombre d'items du DSM-IV positifs parmi les consommateurs réguliers**

Sur les 13 patients ayant une consommation régulière de cannabis, 9 répondent aux critères de la dépendance selon le DSM-IV (au moins 3 items positifs sur les 7 premiers) (Figure 73 et Figure 74).

Six d'entre eux présentent une dépendance physique car les items 1 et/ou 2 sont positifs, cinq d'entre eux avaient un des deux items positifs et un avait les deux items positifs.

### **III. Discussion**

#### **1) Effet antalgique du cannabis**

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « la douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient » (191). En cas de douleur chronique contrairement aux douleurs aiguës, on observe généralement une altération des activités de la vie quotidienne, de l'état psychologique, des relations sociales, familiales et professionnelles.

Une étude a été menée sur des patients aux USA consommant du cannabis à visée thérapeutique. Les résultats ont rapporté une consommation de 10 à 20 grammes de cannabis par semaine ou 1,42 à 2,86 g par jour. L'analyse de ce cannabis a montré que celui-ci était composé de 15% de THC en moyenne. Ainsi, les patients absorbaient entre 34 et 68 mg de THC par jour (192). Notre étude ne permet pas de faire de comparaison avec celle des USA car nous avons uniquement une notion de fréquence de consommation ici. De toute évidence, étant donné le caractère illicite du cannabis en France, il n'est pas possible pour les consommateurs de connaître le taux de THC présent dans leur herbe ou résine. On ne peut donc pas connaître la dose réellement prise par chacun d'entre eux.

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques. De nombreuses études concernant l'efficacité du cannabis sur celles-ci ont été menées.

Abrams et coll. ont effectué en 2007 une étude sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques associées au VIH. Certains patients consommaient des cigarettes contenant 3,56% de THC, tandis que les autres consommaient des cigarettes placebo trois fois par jour pendant cinq jours. Les résultats montrent une diminution de plus de 30% de l'intensité de la douleur chez les consommateurs de cannabis contre 24% dans le groupe placebo (193).

Wilsey et coll. ont quant à eux réalisé en 2008 une étude sur 38 patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. Les résultats montrent que l'administration d'une faible dose (3,5% de THC soit 19 mg) ou d'une forte dose (7% de THC soit 34 mg) de cannabis fumé conduit à une diminution équivalente mais significative de ces douleurs (194). Les résultats obtenus avec notre étude se rapportant à la diminution de l'intensité de la douleur (36,25%) coïncident avec ceux des deux études précédentes. Alors, il semblerait que le cannabis ait une efficacité dans la diminution des douleurs chroniques.

## **2) Risque de dépendance du cannabis par rapport aux autres substances antalgiques**

Concernant la tolérance aux effets du cannabis, 4 patients de notre étude déclaraient ressentir une diminution des effets pour une même dose ou une nécessité d'augmentation des doses pour obtenir un même effet sur les 13 patients ayant une consommation régulière. Cependant, la tolérance est différente selon les effets. En effet, il existe de

nombreuses études mettant en évidence l'apparition d'une tolérance concernant l'effet du cannabis sur les nausées ou encore les performances psychomotrices, mais elles semblent écarter la possibilité d'une tolérance pharmacologique même après une longue durée de traitement (161,195).

La tolérance aux effets du cannabis est plutôt liée à des mécanismes pharmacodynamiques. Elle serait due à une modification de la disponibilité des récepteurs cannabinoïdes via une désensibilisation de ceux-ci (majoritairement les CB1) (196).

Dans notre étude, neuf patients répondaient aux critères de la dépendance selon le DSM-IV.

Il semblerait intéressant d'interpréter ce score et de pouvoir comparer le potentiel de dépendance de la substance par rapport aux autres médicaments consommés par la population de douloureux chroniques.

Gerardin (197) a réalisé une analyse de l'ensemble des notifications reçues au CEIP concernant les patients hospitalisés au CETD du CHU de Nantes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 mars 2015. Sur les 248 malades hospitalisés, le CETD a envoyé 61 notifications comportant 94 substances identifiées comme problématiques. Parmi les 94 substances, 7 étaient du cannabis et 1 de l'alcool qui seront supprimées de notre analyse afin de pouvoir comparer le profil de pharmacodépendance du cannabis à celui des médicaments pris par les patients du CETD. Nous allons donc nous baser sur 86 substances représentées par 16 DCI différentes. Les principaux médicaments consommés de façon problématique étaient les benzodiazépines à 38,4%, les antalgiques opioïdes à 38,4% (dont 16,3 % pour l'oxycodone, 7,0% pour le tramadol, 11,6% pour la morphine et 3,5% pour le fentanyl), mais aussi le paracétamol en association à 7,0%.

La pharmacodépendance a été également évaluée par l'intermédiaire du DSM-IV pour 70 consommations problématiques sur les 86 substances identifiées.

Les résultats montrent que, concernant les médicaments, les items le plus souvent positifs sont la tolérance (79,0%), les signes de sevrage à l'arrêt (85,1%), le désir d'arrêt ou essais infructueux pour arrêter la consommation (88,2%) et la persistance de la consommation malgré des problèmes de santé (52,2%).

La comparaison avec les résultats concernant le cannabis semblait montrer des pourcentages d'items positifs inférieurs par rapport aux médicaments. Ainsi, le profil de pharmacodépendance du cannabis chez les patients douloureux chroniques d'après notre analyse semble différent de celui des antalgiques. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu du faible effectif et du caractère illicite du cannabis.

### **3) Le cannabis, un vrai avenir en tant qu'antalgique en France ?**

Une lettre de la direction de l'ANSM adressée au président de la SFETD (Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur) en octobre 2015 indique qu'ils « déconseillent l'utilisation des cannabinoïdes dans les douleurs neuropathiques en raison de résultats d'efficacité généralement négatifs des produits en contenant au regard des risques de ces produits », et demandent donc d'arrêter les initiations de traitement en ATUn de Marinol le 1<sup>er</sup> Janvier 2016 au plus tard (145).

Concernant le Sativex®, la Haute Autorité de Santé a évalué le service médical rendu de ce médicament comme faible. Malgré l'AMM de celui-ci en Janvier 2014 dans la « spasticité dans la SEP après échec des autres thérapeutiques », il n'existe à l'heure actuelle toujours aucun accord financier entre le laboratoire Almirall® (commercialisant le Sativex®) et le comité économique des produits de santé.

Une association de patients atteints de SEP a ainsi décidé d'adresser une lettre ouverte à Marisol Touraine (ministre de la Santé) pour l'interpeler sur ce sujet mais n'ont toujours pas obtenu de réponse (198)...

## **Conclusion**

Le cannabis est connu depuis l'antiquité où les chinois exploitaient notamment ses propriétés thérapeutiques. Par la suite, au 19<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses publications médicales traitaient du cannabis comme traitement de nombreuses pathologies comme la perte d'appétit, les migraines, ... Néanmoins, l'expansion de la consommation de cette plante majoritairement pour ses propriétés psychoactives a conduit de nombreux pays du monde à prohiber son usage via la convention de 1961, et les études scientifiques ont donc massivement diminuées. C'est dans les années 1990 que le cannabis a connu une « renaissance » en tant que substance à potentiel médical, grâce notamment à la découverte de cannabinoïdes sans effet psychoactif comme le cannabidiol. Des médicaments sont donc désormais disponibles à base de cannabinoïdes. Les effets orexigènes et sur la spasticité de ces molécules sont à ce jour reconnus de tous. Mais, de nombreuses autres indications seraient susceptibles de se développer dans les prochaines années du fait des études prometteuses en cours.

Malgré le potentiel thérapeutique de cette plante, le fait que le cannabis soit considéré comme une drogue à cause de ses propriétés psychoactives implique que les médicaments à base de cannabinoïdes nécessitent une vigilance accrue. Nous n'avons en effet actuellement pas suffisamment de recul pour juger du potentiel de dépendance et donc du potentiel addictif de ce type de médicaments. L'autorisation de mise sur le marché délivrée en France pour le Sativex® sera accompagnée d'un plan de gestion du risque rigoureux qui devrait ainsi permettre d'évaluer ce risque. Nous devons donc en tant que pharmacien d'officine être particulièrement vigilants face aux patients à qui nous serons amenés à délivrer des médicaments dérivant de cannabinoïdes.

## **Bibliographie**

1. Microsoft Word - 2006\_02\_grotenhermen\_French\_formatiert.doc - fr\_2006\_01\_2.pdf [Internet]. [cité 5 août 2015]. Disponible sur: [http://www.cannabis-med.org/data/pdf/fr\\_2006\\_01\\_2.pdf](http://www.cannabis-med.org/data/pdf/fr_2006_01_2.pdf)
2. Effets des cannabinoïdes sur l'organisme | UFCM [Internet]. [cité 5 août 2015]. Disponible sur: <http://ufcm.org/cannabis-medical/principes-actifs-therapeutiques-cannabis/effets-cannabinoïdes-organisme/>
3. Beaulieu P, Lambert C. Précis de pharmacologie - Du fondamental à la clinique. Les Presses de l'Université de Montréal. 2010.
4. Bouaboula M, Casellas P. Récepteurs cannabinoïdes. Douleur Analgésie. 14(4):207-11.
5. Mechoulam R. Marijuana chemistry. Science 168:1159-66, 1970. - A1983QV00900002.pdf [Internet]. [cité 6 août 2015]. Disponible sur: <http://garfield.library.upenn.edu/classics1983/A1983QV00900002.pdf>
6. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation - document [Internet]. [cité 2 août 2015]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00983072/document>
7. Phytocannabinoïdes\_non\_psychoactifs-libre.pdf [Internet]. [cité 5 août 2015]. Disponible sur: [http://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2014/03/Phytocannabinoïdes\\_non\\_psychoactifs-libre.pdf](http://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2014/03/Phytocannabinoïdes_non_psychoactifs-libre.pdf)
8. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
9. Tomaso E di, Beltramo M, Piomelli D. Brain cannabinoids in chocolate. Publ Online 22 August 1996 Doi101038382677a0. 22 août 1996;382(6593):677-8.
10. Le système endocannabinoïde central - 007520ar.pdf [Internet]. [cité 6 août 2015]. Disponible sur: <http://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n1/007520ar.pdf>
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone. 2007.
12. EMCDDA | Drug profile: Cannabinoïdes synthétiques et « Spice » [Internet]. [cité 6 août 2015]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids/fr>
13. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Compte-rendu de la séance du 20 juin 2013 de la Commission des stupéfiants et psychotropes. 2013.

14. Drogues et hallucinogènes, cannabis médical : cannabis, chanvre indien, Cannabis sativa. Marijuana. [Internet]. [cité 30 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.phytomania.com/cannabis.htm>
15. Catalogue of Life : Cannabis sativa L. [Internet]. [cité 3 août 2015]. Disponible sur: <http://www.catalogueoflife.org/col/details/species/id/b5060befe6168f1e11a0524b64264cb4>
16. Cannab2\_new.png (Image PNG, 285 × 400 pixels) [Internet]. [cité 3 août 2015]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b3/Cannab2\\_new.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b3/Cannab2_new.png)
17. Identification assistée par ordinateur (IAO) :Chanvre cultivé (<I>Cannabis sativa</I> L.) [Internet]. [cité 3 août 2015]. Disponible sur: [http://abiris.snv.jussieu.fr/flore/descriptions/Chanvre\\_cultive.html](http://abiris.snv.jussieu.fr/flore/descriptions/Chanvre_cultive.html)
18. Montréal J botanique de. Clé d'identification des arbres [Internet]. 2015 [cité 3 août 2015]. Disponible sur: <http://www.aucoeurdelarbre.ca/fr/hors-sentier/identifier-arbres-cle-html.php>
19. Plantes et botanique | Cannabaceae [Internet]. [cité 3 août 2015]. Disponible sur: [http://www.plantes-botanique.org/famille\\_cannabaceae](http://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae)
20. Cannabis [Internet]. [cité 3 août 2015]. Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/8canna.htm>
21. Produits de coupage des drogues : sortir des idées reçues [Internet]. [cité 5 août 2015]. Disponible sur: [http://www.pistes.fr/swaps/59\\_238.htm](http://www.pistes.fr/swaps/59_238.htm)
22. Le cannabis, THC, l'herbe, shit, joint, Bad Trip, effets cannabis [Internet]. [cité 31 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.alcoolassistance.net/le-cannabis>
23. Phytothérapie : plantes médicinales, huiles essentielles, médecine naturelle, médecine douce, aromathérapie [Internet]. [cité 30 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.phytomania.com/frame1024.htm>
24. OMS. Cannabis: A Health Perspective and Research Agenda. 1997.
25. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013] [Internet]. [cité 1 août 2015]. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php>
26. Comment faire une pipe à eau ? (Bang/Bong). - Trucs-Astuces-Advice.over-blog.com [Internet]. [cité 31 juill 2015]. Disponible sur: <http://trucs-astuces-advice.over-blog.com/comment-faire-une-pipe-%C3%A0-eau-bang/bong>
27. Cannabis médicinal : Modes d'administration de produits à base de cannabis | UFCM [Internet]. [cité 31 juill 2015]. Disponible sur: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/applications-therapeutiques-cannabis/modes-administration-cannabis/>

28. Cannabis médicinal : Modes d'administration de produits à base de cannabis | UFCM [Internet]. [cité 31 juill 2015]. Disponible sur: <http://ufcm.org/cannabis-medical/applications-therapeutiques-cannabis/modes-administration-cannabis/>
29. Streel E, Chinet L. Cannabis - Approches thérapeutiques contemporaines. de boeck. 2008.
30. Fournier G, Richez-Dumanois C, Duvezin J, Mathieu J-P, Paris M. Identification of a New Chemotype in Cannabis sativa: Cannabigerol - Dominant Plants, Biogenetic and Agronomic Prospects. Planta Med. juin 1987;53(03):277-80.
31. EUR-Lex - 31998R1420 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 6 août 2015]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31998R1420>
32. INSERM. Cannabis - Quels effets sur le comportement et la santé. 2001.
33. MURA P, PERRIN M, CHABRILLAT M., CHAUDRON H., DUMESTRE-TOULET V, BARC S, et al. L'augmentation des teneurs en delta-9 tétrahydrocannabinol dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? [Internet]. 2001. 75-79 p. Disponible sur: [http://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=60416](http://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=60416)
34. Note Cannabis février 05.PDF - 050216\_thc.pdf [Internet]. [cité 10 août 2015]. Disponible sur: [http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/050216\\_thc.pdf](http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/050216_thc.pdf)
35. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Martinez M, Néfau T. Substances illicites ou détournées : les tendances récentes (2013-2014). déc 2014;(96). Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxacuc.pdf>
36. La proposition de loi autorisant l'usage de cannabis rejetée [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://www.net-iris.fr/veille-juridique/actualite/34200/la-proposition-de-loi-autorisant-usage-de-cannabis-rejetee.php>
37. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. janv 2013;(2011-19). Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiora2.pdf>
38. l'historique et l'évolution des principales conventions internationales de contrôle des stupéfiants [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://www.parl.gc.ca/content/sen/committee/371/ille/library/history-f.htm#A.%20La%20Convention%20unique%20sur%20les%20stup%C3%A9fiants%20de%201961>
39. Le cannabis est officiellement légal en Uruguay. Le Monde.fr [Internet]. 7 mai 2014 [cité 25 août 2015]; Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2014/05/07/uruguay-la-legalisation-du-cannabis-entre-en-vigueur\\_4412594\\_3222.html](http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2014/05/07/uruguay-la-legalisation-du-cannabis-entre-en-vigueur_4412594_3222.html)
40. L'Uruguay adopte la loi sur la légalisation du cannabis. Le Monde.fr [Internet]. 11 déc 2013 [cité 25 août 2015]; Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2013/12/11/l-uruguay-legalise-le-cannabis\\_3528963\\_3222.html](http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2013/12/11/l-uruguay-legalise-le-cannabis_3528963_3222.html)

41. Une étude de Terra Nova relance le débat sur la légalisation du cannabis [Internet]. Le Figaro. 2014 [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2014/12/19/01016-20141219ARTFIG00288-une-etude-de-terra-nova-relance-le-debat-sur-la-legalisation-du-cannabis.php>
42. Le melting-pot de la législation américaine sur le cannabis [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://www.la-croix.com/Actualite/Monde/Le-melting-pot-de-la-legislation-americaine-sur-le-cannabis-2015-02-26-1285224>
43. The next 11 states to legalize marijuana [Internet]. USA TODAY. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://www.usatoday.com/story/money/business/2015/08/18/24-7-wall-st-marijuana/31834875/>
44. Beck F, Guignard R, Richard J-B, Tovar M-L, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. juin 2011;(76).
45. Beck F, Richard J-B, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. mars 2015;(99). Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxfbv3.pdf>
46. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 24 août 2015]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
47. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2014. 2014;
48. ONUDC (Office des Nations Unies contre la drogue et le crime). Rapport mondial sur les drogues. 2014; Disponible sur: [https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403601\\_french.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403601_french.pdf)
49. UNODC (United Nations office on Drugs and Crime). World drug report 2015. 2015; Disponible sur: [https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World\\_Drug\\_Report\\_2015.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf)
50. Piomelli D, Beltramo M, Glasnapp S, Lin SY, Goutopoulos A, Xie XQ, et al. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 11 mai 1999;96(10):5802-7.
51. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12> [Internet]. [cité 1 août 2015]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12>
52. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sørsgård M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature. 29 juill 1999;400(6743):452-7.
53. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. Nature. 21 août 1997;388(6644):773-8.

54. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*. 11 nov 2011;334(6057):809-13.
55. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 9 août 1990;346(6284):561-4.
56. Gérard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J*. 1 oct 1991;279 ( Pt 1):129-34.
57. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 2 sept 1993;365(6441):61-5.
58. Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, et al. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem*. 24 févr 1995;270(8):3726-31.
59. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19> [Internet]. [cité 5 août 2015]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19#page=1&zoom=auto,-13,842>
60. Le cannabis et sa consommation [Internet]. [cité 11 août 2015]. Disponible sur: [https://books.google.fr/books/about/Le\\_cannabis\\_et\\_sa\\_consommation.html?hl=fr&id=-PIPYtxLDJsC](https://books.google.fr/books/about/Le_cannabis_et_sa_consommation.html?hl=fr&id=-PIPYtxLDJsC)
61. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. févr 1991;11(2):563-83.
62. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem FEBS*. 15 août 1995;232(1):54-61.
63. Sharma MK, Murumkar PR, Kanhed AM, Giridhar R, Yadav MR. Prospective therapeutic agents for obesity: molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists. *Eur J Med Chem*. 22 mai 2014;79:298-339.
64. Felder CC, Nielsen A, Briley EM, Palkovits M, Priller J, Axelrod J, et al. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett*. 16 sept 1996;393(2-3):231-5.
65. Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Bourrié B, Canat X, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J*. 1 déc 1995;312(Pt 2):637-41.
66. Chamayou J. Les dangers du haschich : les dernières découvertes scientifiques sur le cannabis. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2002.

67. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* août 2007;4(8):1770-804.
68. Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* juill 1992;52(1):31-41.
69. Harder S, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther.* avr 1997;35(4):155-9.
70. Buston Wheelock B. Effets physiologiques et psychologiques du cannabis : examen des conclusions des travaux de recherche. mai 2002; Disponible sur: [http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/371/ille/library/Wheelock-f.htm#\\_ftn9](http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/371/ille/library/Wheelock-f.htm#_ftn9)
71. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2007;82(5):572-8.
72. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1980;28(3):409-16.
73. Solvay Pharmaceuticals. Marinol product monograph. 2006.
74. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* janv 2011;57(1):66-75.
75. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y-T, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* août 2004;29(8):1558-72.
76. Kalant H. Utilisation du cannabis à des fins médicales : historique et situation actuelle. Disponible sur: <http://www.parl.gc.ca/content/sen/committee/371/ille/presentation/kalant-f.htm>
77. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom.* févr 1986;13(2):77-83.
78. Harvey DJ. Absorption, Distribution, and Biotransformation of the Cannabinoids [Internet]. Humana Press; 1999 [cité 14 août 2015]. Disponible sur: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-710-9\\_10](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-710-9_10)
79. Costentin J. Nouveau regard sur le cannabis.
80. Johansson E, Norén K, Sjövall J, Halldin MM. Determination of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 1 janv 1989;3(1):35-8.

81. Quertemont E, Scuvée-Moreau J, Seutin V. Regards croisés sur le cannabis. Mardaga. 2010. 288 p.
82. Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol.* mai 1984;36(5):289-94.
83. Greene ML, Saunders DR. Metabolism of Tetrahydrocannabinol by the Small Intestine. *Gastroenterology.* 1 mars 1974;66(3):365-72.
84. Hunt CA, Jones RT, Herning RI, Bachman J. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* juin 1981;9(3):245-60.
85. Nadulski T, Pragst F, Weinberg G, Roser P, Schnelle M, Fronk E-M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC verses standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit.* déc 2005;27(6):799-810.
86. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 1 août 2011;89(5-6):165-70.
87. Jusko WJ, Schentag JJ, Clark JH, Gardner M, Yurchak AM. Enhanced biotransformation of theophylline in marihuana and tobacco smokers. *Clin Pharmacol Ther.* oct 1978;24(4):405-10.
88. Lemberger L, Axelrod J, Kopin IJ. Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinols in naïve subjects and chronic marijuana users. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;191(1):142-54.
89. Ben Amar M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. 2004;2(2):25.
90. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* nov 2001;56(11):1059-68.
91. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 20 août 2015]. Disponible sur: [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_cr/a\\_03\\_cr\\_par/a\\_03\\_cr\\_par\\_cannabis.html#drogues](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cr/a_03_cr_par/a_03_cr_par_cannabis.html#drogues)
92. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev.* mars 1986;38(1):1-20.
93. INPES, Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Le cannabis est une réalité. 2005.
94. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med.* 11 juin 1974;291(2):65-7.
95. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol.* nov 2002;42(11 Suppl):58S - 63S.

96. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 12 juin 2001;103(23):2805-9.
97. Acute Pulmonary Physiologic Effects of Smoked Marijuana and Oral Δ9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Young Men — NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine*. [cité 21 août 2015]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197308162890702>
98. Tunving K, Thulin SO, Risberg J, Warkentin S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res*. janv 1986;17(1):15-21.
99. Shrivastava A, Johnston M, Tsuang M. Cannabis use and cognitive dysfunction. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(3):187-91.
100. Basu D, Malhotra A, Varma VK. CANNABIS RELATED PSYCHIATRIC SYNDROMES: A SELECTIVE REVIEW. *Indian J Psychiatry*. 1994;36(3):121-8.
101. Amotivationnel (syndrome de, Henri Lôo et Pierre Deniker) [Internet]. *Vulgaris Médical*. [cité 20 août 2015]. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/amotivationnel-syndrome-de-henri-loo-et-pierre-deniker>
102. Cannabis 2002 report : a joint international effort at the initiative of the Ministers of Public Health of Belgium, France, Germany, The Netherlands, Switzerland. 2002;
103. Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. CANNABIS AND SCHIZOPHRENIA A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet*. 26 déc 1987;330(8574):1483-6.
104. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 20 juill 2003;71(1):37-48.
105. Van Hoozen BE, Cross CE. Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1997;15(3):243-69.
106. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2014;46(1):65-81.
107. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med*. 11 févr 1988;318(6):347-51.
108. Arveiller C. Artériopathies et cannabis [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. Créteil (Paris XII); 2006.
109. Fleming I, Schermer B, Popp R, Busse R. Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists. *Br J Pharmacol*. févr 1999;126(4):949-60.
110. Siméon de Buochberg F. Cannabis : de la clinique à la loi. Claude Bernard Lyon I; 1999.

111. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc.* févr 2012;87(2):114-9.
112. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* juill 2005;42(1):63-71.
113. Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2006;18(10):1057-63.
114. Hollister LE. Marijuana and immunity. *J Psychoactive Drugs.* mars 1988;20(1):3-8.
115. Tashkin DP. Effects of Marijuana on the Lung and its Defenses against Infection and Cancer. *Sch Psychol Int.* 2 janv 1999;20(1):23-37.
116. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2001;178:101-6.
117. F C, Aj S. [Cannabis and cancer]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* oct 2000;48(5):473-83.
118. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 1999;8(12):1071-8.
119. Tashkin DP. Effects of Marijuana on the Lung and its Defenses against Infection and Cancer. *Sch Psychol Int.* 1 févr 1999;20(1):23-37.
120. Chakravarty I, Sheth PR, Sheth AR, Ghosh JJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol: its effect on hypothalamo-pituitary system in male rats. *Arch Androl.* févr 1982;8(1):25-7.
121. Hembree WC, Nahas GG, Zeidenberg P, Huang HF. Changes in human spermatozoa associated with high dose marihuana smoking. *Adv Biosci.* 22 juill 1978;22-23:429-39.
122. Harmon JW, Aliapoulios MA. Marijuana-induced gynecomastia: clinical and laboratory experience. *Surg Forum.* 1974;25(0):423-5.
123. Smith CG, Besch NF, Smith RG, Besch PK. Effect of tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary axis in the ovariectomized rhesus monkey. *Fertil Steril.* mars 1979;31(3):335-9.
124. Rw S, Ay S, A J, Rh A. Interactions of cocaine and delta 9-tetrahydrocannabinol with the hypothalamic-hypophysial axis of the female rat. *Fertil Steril.* mai 1981;35(5):567-72.
125. Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend.* août 1991;28(2):121-8.

126. Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 1999;40(10):2442-8.
127. Mc F, Aj A, Rt J. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon? *Invest Ophthalmol.* janv 1975;14(1):52-5.
128. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* oct 2006;15(5):349-53.
129. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris).* 1 oct 2009;96(10):951-60.
130. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 3 déc 2001;111 Suppl 8A:106S - 112S.
131. Barann M, Molderings G, Brüss M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol.* nov 2002;137(5):589-96.
132. Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy : a review of state clinical trials. 2001;
133. Sutton IR, Daeninck P. Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol.* déc 2006;4(10):531-5.
134. Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, Elsohly MA. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* sept 1994;49(1):187-95.
135. Tibiriça E. The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:5.
136. Haute Autorité de Santé - ACOMPLIA [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_720397/fr/acomplia](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_720397/fr/acomplia)
137. Société canadienne de la sclérose en plaques - Division du Québec. Spasticité, troubles de la mobilité et sclérose en plaques [Internet]. 2011 [cité 26 août 2015]. Disponible sur: [http://mssociety.ca/qc/Documentation/spasticite\\_web.pdf](http://mssociety.ca/qc/Documentation/spasticite_web.pdf)
138. GW Pharma Ltd. Monographie du Sativex(r) [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-FR-31-MAR-2015-141001.pdf?>
139. CLERC D. Propriétés antalgiques et intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes. 2008.
140. Richard N. Compte rendu de séance du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - CT022014013 [Internet]. 2014.

- Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/368c5f9aba50a83ac1e4af1d3287847e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/368c5f9aba50a83ac1e4af1d3287847e.pdf)
141. Organisation des Nations Unies. Commission des stupéfiants - Rapport sur la cinquante-septième session (13 décembre 2013 et 13-21 mars 2014) [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/V14/025/50/PDF/V1402550.pdf?OpenElement>
  142. Tox and Drug Product results - MICROMEDEX® [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/78C5E1/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C0FE67/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.ShowProductSearchResultsFilter?country=US](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/78C5E1/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C0FE67/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.ShowProductSearchResultsFilter?country=US)
  143. Cannabis thérapeutique : les médicaments avec de la marijuana médicale [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://kanacleaner.com/cannabis-therapeutique-les-medicaments-marijuana-medicale.html>
  144. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/%28offset%29/3>
  145. Vella P. Lettre de la direction de l'ANSM à l'attention du président de la SFETD. 2015.
  146. Valeant Pharmaceuticals International. Cesamet product monograph [Internet]. 2006. Disponible sur: [http://www.drugbank.ca/system/fda\\_labels/DB00486.pdf?1265922814](http://www.drugbank.ca/system/fda_labels/DB00486.pdf?1265922814)
  147. Cesamet (nabilone): Cesamet & You [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://www.cesamet.com/patient-cesamet-and-you.asp>
  148. Bedrocan medicinale cannabis | Accueil [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://www.bedrocan.nl/francais/accueil.html>
  149. Medicinale cannabis info patienten (BM22 02)\_web\_15039.pdf [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: [https://www.cannabisbureau.nl/doc/pdf/Medicinale%20cannabis%20info%20patienten%20\(BM22%2002\)\\_web\\_15039.pdf](https://www.cannabisbureau.nl/doc/pdf/Medicinale%20cannabis%20info%20patienten%20(BM22%2002)_web_15039.pdf)
  150. Echo Pharmaceuticals BV :: Products & Pipeline [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://www.echo-pharma.com/en/products-and-pipeline/>
  151. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013 - Commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf)

152. HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la commission de la transparence du 22 octobre 2014 concernant le Sativex [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520\\_SATIVEX\\_Ins\\_Avis2post-audition\\_CT13520.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf)
153. GWPharma - Welcome [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: <http://gwpharm.com/default.aspx>
154. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013 - Commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf)
155. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014 - Commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf)
156. Médicament : bras de fer autour du prix du Sativex [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/16/23847-medicament-bras-fer-autour-prix-sativex>
157. Pétition adressée à MarisolTouraine : accès au #Sativex pour aider Laurent Puisais souffrant de sclérose [Internet]. Change.org. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <https://www.change.org/p/marisoltouraine-acc%C3%A8s-au-sativex-pour-aider-laurent-puisais-souffrant-de-scl%C3%A9rose>
158. Pétition Sativex pas que pour la sclérose en plaque. [Internet]. [cité 9 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.petitionpublique.fr/PeticaoVer.aspx?pi=P2015N47353>
159. Meddispar - Détention [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Detention#nav-buttons>
160. Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *Can Med Assoc J.* 17 juin 2008;178(13):1669-78.
161. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol.* janv 2013;260(1):285-95.
162. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994;2(3):244-68.
163. Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L, et al. Effects of cannabidiol on the function of  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 2013;720(1-3):310-9.

164. Justinova Z, Mascia P, Wu H-Q, Secci ME, Redhi GH, Panlilio LV, et al. Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid. *Nat Neurosci.* nov 2013;16(11):1652-61.
165. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* nov 2004;161(11):1967-77.
166. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis [Internet]. [cité 30 août 2015]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
167. Nang A, Mauguière F. Épilepsie et cannabis — actualités. /data/revues/00353787/0163SUP4/153\_2/ [Internet]. 2 mars 2008 [cité 30 août 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/106257>
168. Hofmann ME, Frazier CJ. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Exp Neurol.* juin 2013;244:43-50.
169. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology.* 8 juin 2004;62(11):2095-7.
170. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol.* 21 avr 2006;105(1-2):1-25.
171. Comes Now Epidiolex™ (FDA approves IND studies of CBD) | O'Shaughnessy's [Internet]. [cité 30 août 2015]. Disponible sur: <http://www.beyondthc.com/comes-now-epidiolex-fda-approves-ind-studies-of-cbd/>
172. GillesdelaTourette-FRfrPub43.pdf [Internet]. [cité 30 août 2015]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GillesdelaTourette-FRfrPub43.pdf>
173. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry.* avr 2003;64(4):459-65.
174. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006565.
175. Malfitano AM, Ciaglia E, Gangemi G, Gazzerro P, Laezza C, Bifulco M. Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. *Expert Opin Ther Targets.* mars 2011;15(3):297-308.
176. Brown I, Cascio MG, Rotondo D, Pertwee RG, Heys SD, Wahle KWJ. Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Prog Lipid Res.* janv 2013;52(1):80-109.
177. cannabis-medical [Internet]. [cité 31 août 2015]. Disponible sur: <http://cannabis-medical.blogspot.fr/>

178. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 17 juill 2006;95(2):197-203.
179. Scott KA, Shah S, Dalgleish AG, Liu WM. Enhancing the activity of cannabidiol and other cannabinoids in vitro through modifications to drug combinations and treatment schedules. *Anticancer Res*. oct 2013;33(10):4373-80.
180. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem*. oct 2009;1(7):1333-49.
181. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2006;45(1):50-2.
182. Alzheimer [Internet]. [cité 31 août 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>
183. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 1997;12(9):913-9.
184. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2006;185(4):524-8.
185. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. mars 2001;7(2):43-61.
186. Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax*. déc 1976;31(6):720-3.
187. Abboud RT, Sanders HD. Effect of oral administration of delta-tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects. *Chest*. oct 1976;70(4):480-5.
188. Nizard J. Protocole de l'étude « Caractérisation des consommations médicamenteuses et associées chez le douloureux chronique ».
189. Echelle visuelle analogique [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: [http://www.antalvite.fr/pdf/echelle\\_visuelle\\_analogique.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_visuelle_analogique.pdf)
190. L'action de la morphine sur l'organisme [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://m.tpe-morphine-amiralronarch.e-monsite.com/pages/ii-l-action-de-la-morphine-sur-l-organisme.html?version=mobile>
191. Haute Autorité de Santé (HAS). Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. 2008. Disponible sur:

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf)

192. Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. *IDrugs Investig Drugs J*. mai 2004;7(5):464-70.
193. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 13 févr 2007;68(7):515-21.
194. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain Off J Am Pain Soc*. juin 2008;9(6):506-21.
195. Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;282:221-39.
196. Wu D-F, Yang L-Q, Goschke A, Stumm R, Brandenburg L-O, Liang Y-J, et al. Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors. *J Neurochem*. févr 2008;104(4):1132-43.
197. Gerardin M. Poster du CETD - 15ème congrès SFETD Nantes. 2015.
198. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. [cité 2 janv 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation\\_bloquee\\_de\\_sativex\\_les\\_patients\\_experts\\_sep\\_interpellent\\_marisol\\_touraine/](https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/)

## **Annexe 1 : Décret n°2013-473 du 5 juin 2013**

### **Article R5132-86**

Modifié par [Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - art. 1](#)

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

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

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

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

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

III. - Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

## **Annexe 2 : questionnaire posé au patient déclarant consommer du cannabis au CETD**

### Questions systématiques à chaque patient hospitalisé au CETD :

En plus de votre consommation médicamenteuse, avez-vous recours ou avez-vous eu recours à d'autres substances ? Si oui lesquelles ?

A quelle fréquence ?

Quel est le but recherché ?

Si effet antalgique : évaluation de la diminution de l'EVA en pourcentage

### Si fréquence régulière :

1. A force de prendre cette substance, avez-vous l'impression de vous être habitué à son effet et avez-vous été obligé d'augmenter les doses pour obtenir le même effet qu'au début ?

2. Avez-vous déjà essayé d'arrêter cette consommation ? Si oui, Par vos propres moyens ou sous encadrement médical ?

3. Si vous ne consommez pas, avez-vous des problèmes de type tremblements, sueurs, frissons, anxiété ou accès d'angoisse, irritabilité ou insomnie, cauchemars, nausées, vomissements, diarrhées... ?

4. Vous arrive-t-il d'en prendre un peu plus que ce que vous envisagiez ?

5. Avez-vous remarqué des problèmes de santé qui pourraient être liés à cette consommation ?

6. Cette consommation vous préoccupe-t-elle ? Le fait d'en manquer par exemple ?

7. Cette consommation a-t-elle déjà suscité des remarques ou créé des tensions ou des conflits avec votre entourage (famille, amis, collègues, professionnels de santé) ?

**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénoms : Penicaud Pauline Marie**

**Titre de la thèse : Cannabinoïdes en thérapeutique : état des lieux, et étude clinique des modalités de consommations du cannabis chez des patients douloureux pendant 12 mois**

---

**Résumé de la thèse :**

Le cannabis est une plante dont le nom latin est *Cannabis sativa*. Cette plante possède des propriétés psychoactives, mais pas seulement. Les molécules principalement responsables des effets sont les cannabinoïdes.

Dans cet exposé, nous avons étudié le rôle de celles-ci et leur potentielle utilisation en thérapeutique. En effet, les cannabinoïdes possèdent notamment des propriétés orexigènes, antalgiques, antispastiques, etc...

Plusieurs médicaments à base de cannabinoïdes sont actuellement utilisés dans certains pays du monde, notamment aux Etats-Unis, au Canada, aux Pays-Bas. La France a délivré une autorisation de mise sur le marché pour un médicament à base de cannabinoïdes en 2014 appelé Sativex® dans le traitement de la spasticité de la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques. Cependant, en raison d'un défaut d'accord financier entre le comité économique des produits de santé et le laboratoire commercialisant le Sativex®, ce produit n'est toujours pas disponible en France...

Nous avons réalisé une étude en collaboration entre le CETD et le CEIP de Nantes afin d'évaluer le profil de pharmacodépendance des patients consommant du cannabis à visée antalgique en France. Une comparaison avec celui des antalgiques a permis de montrer que le cannabis ne semblait pas entraîner davantage de dépendance que les antalgiques. Cependant, étant donné le caractère illicite du cannabis, l'étude a été réalisée sur de faibles effectifs.

---

**MOTS CLÉS : CANNABIS, CANNABINOÏDES, ANTALGIQUE, DEPENDANCE, PSYCHOACTIF, THERAPEUTIQUE**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur des universités de pharmacologie - toxicologie**

**ASSESEURS**

- **Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH service de pharmacologie clinique, CEIP**
  - **Mme Edwige DE CHAUVIGNY, praticien hospitalier au CETD**
- 

**Adresse de l'auteur : 1 bis avenue de saint Colomban, 56340 Carnac**