



**HAL**  
open science

# Le cannabis, les deux versants : drogue et médicament

Guillaume Munch

► **To cite this version:**

Guillaume Munch. Le cannabis, les deux versants : drogue et médicament. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733867

**HAL Id: hal-01733867**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733867>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2015**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

Le cannabis, les deux versants: drogue et médicament

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

**le 26 mai 2015,**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Munch Guillaume, Salvatore, Désiré

né le 19 avril 1984

**Membres du Jury**

**Président : Mr Luc Ferrari, Professeur en toxicologie**

Juges : Mme Valérie Gibaja-Henrion, Praticien hospitalier, CEIP-addictovigilance de Nancy

Mr François Boob, Docteur en pharmacie

Mr Jean-François Aubertin, Docteur en médecine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ  
DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen** Béatrice

FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche** Président,

Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsables des échanges internationaux**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                                |    |   |
|--------------------------------|----|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i>                              |
| Chantal FINANCE                | 82 | <i>Virologie, Immunologie</i>                           |
| Jean-Louis MERLIN              | 82 | <i>Biologie cellulaire</i>                              |
| Alain NICOLAS                  | 80 | <i>Chimie analytique et Bromatologie</i>                |
| Jean-Michel SIMON              | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                               |    |   |
|-------------------------------|----|---|
| Jean-Claude BLOCK             | 87 | <i>Santé publique</i>                   |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i>                    |
| Raphaël DUVAL                 | 87 | <i>Microbiologie clinique</i>           |
| Béatrice FAIVRE               | 87 | <i>Biologie cellulaire, Hématologie</i> |
| Luc FERRARI                   | 86 | <i>Toxicologie</i>                      |
| Pascale FRIANT-MICHEL         | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i>          |
| Christophe GANTZER            | 87 | <i>Microbiologie</i>                    |
| Frédéric JORAND               | 87 | <i>Eau, Santé, Environnement</i>        |
| Isabelle LARTAUD              | 86 | <i>Pharmacologie</i>                    |
| Dominique LAURAIN-MATTAR      | 86 | <i>Pharmacognosie</i>                   |
| Brigitte LEININGER-MULLER     | 87 | <i>Biochimie</i>                        |
| Pierre LEROY                  | 85 | <i>Chimie physique</i>                  |
| Philippe MAINCENT             | 85 | <i>Pharmacie galénique</i>              |
| Alain MARSURA                 | 32 | <i>Chimie organique</i>                 |
| Patrick MENU                  | 86 | <i>Physiologie</i>                      |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i>             |
| Bertrand RIHN                 | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>  |

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                 |    |  |
|-----------------|----|--|
| Béatrice DEMORE | 81 | <i>Pharmacie clinique</i>                                |
| Julien PERRIN   | 82 | <i>Hématologie biologique</i>                            |
| Marie SOCHA     | 81 | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i> |
| Nathalie THILLY | 81 | <i>Santé publique</i>                                    |

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                   |    |   |
|-------------------|----|---|
| Sandrine BANAS    | 87 | <i>Parasitologie</i>                          |
| Xavier BELLANGER  | 87 | <i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>      |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | <i>Communication et Santé</i>                 |
| Isabelle BERTRAND | 87 | <i>Microbiologie</i>                          |
| Michel BOISBRUN   | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i>                   |
| François BONNEAUX | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i>                   |
| Ariane BOUDIER    | 85 | <i>Chimie Physique</i>                        |
| Cédric BOURA      | 86 | <i>Physiologie</i>                            |
| Igor CLAROT       | 85 | <i>Chimie analytique</i>                      |
| Joël COULON       | 87 | <i>Biochimie</i>                              |
| Sébastien DADE    | 85 | <i>Bio-informatique</i>                       |
| Dominique DECOLIN | 85 | <i>Chimie analytique</i>                      |
| Roudayna DIAB     | 85 | <i>Pharmacie galénique</i>                    |
| Natacha DREUMONT  | 87 | <i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i> |
| Joël DUCOURNEAU   | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i>                |

**ENSEIGNANTS (suite)**

## Section CNU\*

## Discipline d'enseignement

|                         |       |                                       |
|-------------------------|-------|---------------------------------------|
| Florence DUMARCAY       | 86    | Chimie thérapeutique                  |
| François DUPUIS         | 86    | Pharmacologie                         |
| Adil FAIZ               | 85    | Biophysique, Acoustique               |
| Anthony GANDIN          | 87    | Mycologie, Botanique                  |
| Caroline GAUCHER        | 85/86 | Chimie physique, Pharmacologie        |
| Stéphane GIBAUD         | 86    | Pharmacie clinique                    |
| Thierry HUMBERT         | 86    | Chimie organique                      |
| Olivier JOUBERT         | 86    | Toxicologie, Sécurité sanitaire       |
| Francine KEDZIEREWICZ   | 85    | Pharmacie galénique                   |
| Alexandrine LAMBERT     | 85    | Informatique, Biostatistiques         |
| Julie LEONHARD          | 86    | Droit en Santé                        |
| Faten MERHI-SOUSSI      | 87    | Hématologie                           |
| Christophe MERLIN       | 87    | Microbiologie environnementale        |
| Maxime MOURER           | 86    | Chimie organique                      |
| Coumba NDIAYE           | 86    | Epidémiologie et Santé publique       |
| Francine PAULUS         | 85    | Informatique                          |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86    | Pharmacologie                         |
| Virginie PICHON         | 85    | Biophysique                           |
| Sophie PINEL            | 85    | Informatique en Santé (e-santé)       |
| Anne SAPIN-MINET        | 85    | Pharmacie galénique                   |
| Marie-Paule SAUDER      | 87    | Mycologie, Botanique                  |
| Rosella SPINA           | 86    | Pharmacognosie                        |
| Gabriel TROCKLE         | 86    | Pharmacologie                         |
| Mihayl VARBANOV         | 87    | Immuno-Virologie                      |
| Marie-Noëlle VAULTIER   | 87    | Mycologie, Botanique                  |
| Emilie VELOT            | 86    | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU          | 87    | Biochimie et Biologie moléculaire     |
| Colette ZINUTTI         | 85    | Pharmacie galénique                   |

**PROFESSEUR ASSOCIE**

|                    |    |            |
|--------------------|----|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
|--------------------|----|------------|

**PROFESSEUR AGREGÉ**

|                    |    |         |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

**\* Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».



Remerciements:

A Mr Luc Ferrari, je vous remercie d'avoir accepté de diriger et présider ma thèse, pour votre concours et pour la bienveillance dont vous avez fait preuve.

A Mme Valérie Gibaja-Henrion, je vous remercie de vous être intéressée à mon sujet et de participer à mon jury.

A Mr François Boob, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et d'avoir été un formidable mentor pour moi.

A Mr Jean-François Aubertin, je vous remercie de participer au jury de ma thèse et pour le lien que vous créez entre nos différentes professions.

Je dédicace cette thèse à mes parents, Fabienne et Gilles MUNCH, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi, pour tout l'amour qu'ils m'ont toujours donné, et tout ce qu'ils ont sacrifié pour ma réussite qui j'en suis sûr les rend très fiers aujourd'hui...

Je dédicace cette thèse à ma chérie, Séverine, pour le chemin que l'on partage, pour le bonheur qu'elle me donne, et pour l'ange qui grandit doucement en elle...

Je dédicace cette thèse à mes frères et sœurs, Cindy et Robin, pour tout ce qu'on a partagé et pour avoir fait de moi un frère heureux de les avoir.

Je dédicace cette thèse à mes grands parents, à ceux qui sont là et à ceux qui veillent sur moi...

Je dédicace cette thèse à Cathy et Patrick, pour avoir fait de moi un membre de leur famille, à Yann et à Marine mes autres frères et sœurs...

A ma famille...

A mes amis...

# **Sommaire**

|   |    |
|---|----|
| Liste des figures.....  | 3  |
| Liste des tableaux.....   | 3  |
| Introduction.....   | 4  |
| I) LE CANNABIS: la drogue .....   | 6  |
| 1.1 description.....  | 6  |
| 1.1.1 les caractéristiques botaniques.....  | 6  |
| 1.1.2 Les différentes formes de drogue .....                                      | 9  |
| 1.1.3 Molécules actives: THC et autres cannabinoïdes .....                        | 13 |
| 1.1.4 Origines du cannabis .....  | 15 |
| 1.1.5 Epidémiologie .....   | 16 |
| 1.1.6 Législation en France, en Europe et dans le reste du monde. ....            | 19 |
| 1.2 Effets et ressenti.....   | 23 |
| 1.3 Conséquences sur la santé de l'individu.....                                  | 24 |
| 1.3.1 Toxicité générale .....   | 24 |
| 1.3.2 Reprotoxicité et fertilité .....  | 25 |
| 1.4 Conséquence de la consommation sur le comportement .....                      | 27 |
| 1.5 Pharmacologie et pharmacocinétique des cannabinoïdes .....                    | 30 |
| 1.5.1 Récepteurs.....   | 30 |
| 1.5.2 Activité et mode d'action .....   | 31 |
| 1.6 Arrêter le cannabis et substitutions .....                                    | 32 |
| II) Les médicaments à base de THC .....   | 35 |
| 2.1 Le ou lesquels .....  | 35 |
| 2.2 Description .....   | 36 |
| 2.2.1 monographie .....   | 36 |
| 2.2.2 Indications et utilisation clinique: .....                                  | 42 |
| 2.2.3 Contre-indications .....  | 43 |
| 2.2.4 Mises en garde et précautions d'emploi .....                                | 43 |
| 2.3 Pour quels patients et dans quelles pathologies prescrire ce traitement. .... | 45 |
| 2.3.1 Cancer.....   | 45 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.2 La Sclérose En Plaque (SEP) .....  | 46 |
| 2.4 Quels sont les effets bénéfiques pour le patient? .....                    | 47 |
| 2.4.1 Dans le cas des patients souffrants de cancer .....                      | 47 |
| 2.4.2 Dans le cas des patients souffrant de sclérose en plaque.....            | 49 |
| 2.5 Quels effets indésirables et quelles conséquences pour le patient.....     | 51 |
| 2.6 Effets bénéfiques versus autres médicaments de classe déjà existante. .... | 53 |
| 2.6.1 Les antiémétiques. ....  | 53 |
| 2.6.2 Les antalgiques. ....  | 54 |
| 2.6.3 Effets myorelaxant .....   | 56 |
| 2.7 Risque de dépendance. ....   | 57 |
| III) Les conséquences de la dispensation en officine .....                     | 59 |
| 3.1 Réglementation .....   | 59 |
| 3.2 Dans les officines .....   | 62 |
| 3.3 Risque et criminalité liée aux toxicomanies. ....                          | 63 |
| 3.4 Ethique .....  | 64 |
| Conclusion: .....  | 66 |
| Bibliographie.....   | 67 |

## **Liste des figures**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Planche botanique du Cannabis Sativa .....   | 8  |
| Figure 2: Dessin humoristique issu du site www.cannabis-medecin.fr .....   | 9  |
| Figure 3: Photo de Cannabis séché prêt à être consommé .....   | 10 |
| Figure 4: Photo de pains de résines de cannabis effectuée lors d'une saisie par les autorités. ....  | 12 |
| Figure 5: Photo d' huile de cannabis .....   | 12 |
| Figure 6: Formule chimique développée du delta-9-THC .....   | 13 |
| Figure 7: Formule développée de la Tétrahydrocannabivarine. ....   | 14 |
| Figure 8: expression en pourcentage des usagers de cannabis (toujours en 2005) par sexe et par âge. ....   | 17 |
| Figure 9: Histogramme exprimé en pourcentage de filles ou de garçons ayant expérimentés le tabac, l'alcool ou le cannabis selon leurs âges. ....                             | 17 |
| Figure 10: Usage de cannabis au cours du mois à 15-16 ans selon les pays européens, en 2003 (exprimé en %) ....  | 18 |
| Figure 11: Carte définissant la légalisation ou non du cannabis et de ses usages en Europe.....  | 20 |
| Figure 12: Carte des Etats-Unis montrant la disparité des législations aux seins des états (janvier 2014) .....  | 23 |
| Figure 13: Histogramme représentant les erreurs majeures et mineures 30 minutes après consommation de cannabis .....   | 29 |
| Figure 14: Histogramme représentant la performance des pilotes 48 heures après consommations de THC versus placebo .....   | 29 |
| Figure 15: Modélisation moléculaire des mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison présynaptique .....                                     | 31 |
| Figure 16: Action de la prégnénolone pour diminuer l'effet du cannabis .....   | 34 |
| Figure 17: Formule chimique de la nabilone et photo de la forme commercialisée du Cesamet® .....   | 36 |
| Figure 18: Formule chimique du dronabinol et photo de la forme commercialisée du Marinol® .....  | 38 |
| Figure 19: Photo de la forme commercialisée du Sativex® .....  | 40 |
| Figure 20: Taux moyen d'atténuation de la douleur suite à l'administration de THC, de codéine et de placebo chez les patients souffrants de douleurs liées à un cancer. .... | 55 |

## **Liste des tableaux**

|  |    |
|--|----|
| Tableau I: Tableau référençant de manière non exhaustive les différentes formes de cannabis selon leurs origines, leurs aspects, goûts, odeurs et effets ..... | 11 |
| Tableau II: Valeur des estimations du nombre de consommateurs en France métropolitaine parmi les 12-75 ans tirée d'enquêtes parues en 2005 .....               | 16 |

## **Introduction.**

Le cannabis est un sujet d'actualité. Des groupes de personnes de sensibilité parfois différentes remettent régulièrement sur le devant de la scène ce sujet de société toujours brûlant à traiter. Que l'on soit solidaire du pour ou du contre, le sujet mérite que l'on s'y intéresse et que l'on se pose des questions pour essayer d'éclairer un peu le problème.

Dans cette démarche et suivant le plan précédemment énoncé, nous nous intéresserons déjà à comprendre ce qu'est le cannabis. Nous le définirons afin de mieux le connaître, nous verrons ses utilisations, ses mésusages, ses effets (toxiques ou thérapeutiques),... Nous ferons aussi une pause législative afin de voir les différentes réponses apportées par la France et d'autres pays par rapport au cannabis drogue et au cannabis médicament, nous tenterons d'ailleurs dans ce travail de montrer la limite entre les deux mondes si limite il y a...Rappelant au passage que le mot "drogue" convient pour définir une substance active d'origine naturelle non transformée qui présente une activité médicamenteuse selon la définition donnée par l'académie nationale de pharmacie.

Nous étudierons toujours dans cette première partie les conséquences physiques et psychologiques liées à l'utilisation de cette drogue de manière régulière (évidemment dûes à la dépendance aux différentes substances addictives), mais aussi les problèmes comportementaux induits par cette consommation.

Enfin pour finir cette première partie de thèse nous aborderons la pharmacologie et la cinétique du cannabis. Nous verrons ainsi les récepteurs mis en activité (et incriminés) dans les phénomènes de dépendance me permettant de terminer sur la (ou les) manière(s) de soigner (ou de prendre en charge) les patients qui auraient pu tomber dans ce piège.

Dans un deuxième temps nous allons nous intéresser à un phénomène plus récent qui est l'utilisation des principes actifs du cannabis (THC) comme médicaments avec notamment l'exemple du Sativex produit par le laboratoire Almirall qui espère le commercialiser en France courant 2015.

Nous verrons encore une fois la législation française et européenne mais nous élargirons ces données à la législation Nord américaine (États-Unis et Canada) dont les lois sont beaucoup plus souples sur l'usage et la possession de médicaments de ce type. Nous regarderons la monographie du produit telle qu'elle a été présentée afin d'obtenir

son autorisation de mise sur le marché français. Il sera alors fait un aparté sur l'utilisation du cannabis sous forme de médicament en France puisque le cannabis sous forme de sirop était inscrit à la pharmacopée française mais fût retiré en 1956.

Comme pour le cannabis-drogue nous étudierons les mécanismes d'actions du cannabis-médicament, ses conséquences, sa pharmacologie et sa pharmacocinétique. Il sera fait un focus concernant le type de patients (et leurs maladies) qui seraient susceptibles d'avoir accès à ces traitements afin de les soulager ou de les soigner de certains maux, et ainsi voir si il existe de vrais bénéfices pour ceux ci. Nous poursuivrons en regardant les effets indésirables et leurs conséquences sur la qualité de vie des patients, il sera ainsi possible de comparer les effets globaux (avantages et inconvénients) du cannabis-médicament versus d'autres classes pharmacologiques connues et en tirer les conséquences d'un point de vue pharmaceutique.

Dans une troisième et dernière partie nous imaginerons les conséquences que cette utilisation pourrai avoir dans le cadre d'une délivrance officinale: quelles seraient les modalités déstockage, de traçabilité, de délivrance, de responsabilité,... La réglementation sera-t-elle aussi stricte que pour les autres stupéfiants? Voir plus par rapport au risque de dépendance et aux manques de traitements substitutifs?

Nous pouvons aussi légitimement nous demander si de tels produits en officine ne vont pas avoir un impact sur l'exercice du métier de pharmacien, notamment sur le plan de la criminalité et des risques liés aux toxicomanies (détournement, trafic, fausses prescriptions, agressions...)

Et enfin d'un simple point de vue éthique et selon les convictions et attachements de chacun, la délivrance sera-t-elle toujours respectée ou même effectuée par les pharmaciens ou les médecins? Ne pourrons nous pas voir encore une fois une simple logique financière et lobbyiste voire même électoraliste dans l'autorisation, la prescription et l'utilisation de médicaments comme celui-ci? Cette utilisation en France ne serait elle pas une porte ouverte à une libéralisation plus globale du marché du cannabis?

Enfin je conclurai cette thèse en reprenant les idées et les preuves apportées par le monde scientifique pour que chacun puisse tirer les conséquences les plus objectives possible quand à l'utilisation ou non du cannabis-médicament.

# **I) LE CANNABIS: la drogue**

Depuis très longtemps, l'homme utilise le chanvre (nom latin: Cannabis Sativa L.) pour ses fibres et ses graines. Ces dernières entrent dans la préparation d'aliments à grande valeur nutritive. On suppose aujourd'hui que la culture du chanvre remonte à plusieurs milliers d'années en Chine. Avant notre ère, l'Asie Mineure constitue le point de départ de la diffusion du cannabis vers les continents africain et européen, puis, aux XVIe et XVIIe siècles, vers l'Amérique.

En Chine, les premiers papiers furent fabriqués avec du chanvre, plusieurs centaines d'années avant Jésus christ. Mais ce n'est qu'au IXe siècle que les Arabes l'introduisirent en Occident, où il remplaça le papyrus et les tablettes d'argile. La première Bible de Gutenberg, comme tous les autres livres de l'époque, fut imprimée sur du papier à base d'un mélange de chanvre et de lin. Depuis longtemps, les fibres de chanvre, réputées pour leurs multiples possibilités d'emploi, servent à confectionner des vêtements, des tissus et des cordes. Les Phéniciens, qui sillonnèrent la Méditerranée il y a 3000 ans, ainsi que les Égyptiens au temps des Pharaons, utilisaient ce matériau très résistant pour confectionner leurs voiles de bateaux et leurs filets de pêche.

## **1.1 description**

### **1.1.1 les caractéristiques botaniques**

Le chanvre est, à la base, considéré comme de la mauvaise herbe s'adaptant à de nombreux climats. Il est capable de se développer à peu près partout si l'on excepte les zones extrêmes (pôles et zones tropicales humides) ou le chanvre n'est pas en capacité de pousser.

Les botanistes référencent l'ensemble des espèces sous le même nom à savoir Cannabis Sativa L. (les autres termes ajoutés comme indica americana ou autres... ne sont là que pour indiquer une variété, on en dénombre environ une centaine).



Le cannabis Sativa fait parti de la famille des Cannabacées (ou cannabaceae) qui est une famille assez cosmopolite puisqu'elle regroupe des plantes herbacées annuelles ou vivaces, grimpantes ou volubiles, aromatiques et capables de sécréter de la résine. Les feuilles sont généralement décousues, simples ou palmatilobées avec un limbe aux marges crénelées. Elles sont pétiolées et pourvues de stipules triangulaires et persistants.

L'anatomie des Cannabaceae montre des fibres péricycliques et libériennes celluloseuses, et des poils sécréteurs résineux à tête pluricellulaire localisés sur les bractées du cône chez *Humulus*, sur les tiges, les feuilles et les sommités fleuries chez *Cannabis*. Les poils tecteurs unicellulaires ont une base renflée, et possèdent, comme certaines cellules épidermiques, des concrétions cystolithiques. De l'oxalate de calcium, en macule ou en prisme est présent. Enfin, le liber des tiges et des feuilles comporte des laticifères vrais.

Pour ce qui est de la reproduction, les fleurs sont actinomorphes et unisexuées (ce phénomène porte le nom de dioécie: les pieds sont soit mâles soit femelles). Elles sont groupées en inflorescences axillaires ou terminales, munies de bractées. Les fleurs mâles sont groupées en panicules lâches ou en cymers composées, les femelles en épis ou en racèmes.

Les fleurs mâles, généralement très nombreuses, sont hypogynes et possèdent cinq sépales libres et cinq étamines libres, opposisépales, avec des anthères à déhiscence longitudinale. Les fleurs femelles possèdent un périanthe relictuel entourant un ovaire supère et uniloculaire, constitué par deux carpelles, chacun ne portant qu'un ovule anatrophe et pendant. Le style est court et apical.

Les fruits sont des achènes, et les graines, charnues, ont un endosperme réduit et un embryon courbé ou torsadé. La pollinisation est anémophile.

Le houblon des brasseurs (*Humulus lupulus*) vit dans les bois humides et les haies de l'hémisphère Nord. Ses tiges volubiles portent des feuilles palmatilobées dentées. En culture, il faut lui offrir des supports, hautes perches caractéristiques des houblonnières. Sur les pieds mâles, on observe des inflorescences lâches de fleurs verdâtres. Les individus femelles ont des fleurs groupées en cônes et produisent de la lupuline. Le houblon est employé pour aromatiser la bière, qui lui doit son amertume et dont il assure la conservation ; on l'utilise également comme bactériostatique, sédatif et hypnotique ; l'homéopathie prescrit la teinture de cônes frais comme narcotique, diurétique, anaphrodisiaque.

Le chanvre (*Cannabis Sativa*) est une herbe dressée, haute de 1 à 4 mètres, aux feuilles opposées, palmatiséquées. La dioécie résulte de l'action d'hétérochromosomes. Cependant, le déterminisme sexuel n'est pas dû uniquement à ceux-ci ; d'autres gènes agissent et les conditions écologiques interviennent aussi. J. Tournois, en 1912, en a apporté la preuve, en démontrant le rôle de l'induction photopériodique dans la floraison et dans l'expression sexuelle. Les jours courts provoquent la précocité de la floraison, une féminisation des pieds mâles et un ralentissement de la croissance. Le chanvre, originaire d'Asie centrale et des Indes, est cultivé depuis la plus haute antiquité pour ses nombreux usages : plante textile, plante oléagineuse par ses akènes (chènevis), qui contiennent, outre de la vitamine K, 30 % d'huile siccative entrant dans la fabrication de peintures. Les sommités fleuries des pieds femelles de certaines variétés fournissent le haschich ; les propriétés inébriantes sont dues à la cannabine, substance complexe et toxique dont la production est fortement influencée par les facteurs du milieu et dont le principe actif est le tétrahydrocannabinol (THC). (1)



Figure 1: Planche botanique du Cannabis Sativa (2)

Nous différencions ici le chanvre indien et le chanvre textile:

- le chanvre indien est considéré comme une drogue douce possédant une action psychotrope due à la présence de THC à l'origine des effets psycho actifs (que nous développerons plus tard).
- le chanvre textile est utilisé pour sa fibre, qui est une des plus résistantes de manière naturelle, depuis des siècles dans la conception de vêtements, de cordages, de voiles de bateaux... En plus de présenter une grande douceur, la fibre du chanvre possède de bonnes propriétés isolantes mais aussi antibactériennes et antifongiques.

### 1.1.2 Les différentes formes de drogue



Figure 2: Dessin humoristique issu du site [www.cannabis-medecin.fr](http://www.cannabis-medecin.fr)

Les usages et les dénominations diffèrent selon les lieux de production et le mode de préparation. Même si il est essentiellement fumé, le cannabis est souvent associé par les consommateurs à du tabac et de l'alcool.

Nous distinguons ici encore deux catégories:

- La plante séchée:

-En mélange de graines de feuilles et de brindilles (on le retrouve alors sous les noms d'herbe, de ganja, de marijuana, de beu...)

-En mélange des sommités fleuries des pieds femelles, plus riche en résine et dépourvues de graines (connue sous le nom de sinsemilla)

Ces deux types possèdent une teneur en THC comprise généralement entre 6 et 10% (certaines variétés sont par ailleurs sélectionnées pour leur teneur plus importante comme la "nederwiet" ou herbe néerlandaise) (3)



Figure 3: Photo de Cannabis séché prêt à être consommé (A)

Voici une liste non exhaustive de noms de produits avec leurs "caractéristiques":

| Nom          | origine              | aspect                           | odeur     | goût     | effet              |
|--------------|----------------------|----------------------------------|-----------|----------|--------------------|
| Skuff        | Pays-Bas             | vert-gris-jaune                  | menthe    | menthe   | zombie en cas d'OD |
| Haze         | Pays-Bas sat         | cristallin                       | fleurie   | doux     | presque trippant   |
| Purple Skunk | PB sat-ind ext       | pourpre                          | épicé     | relevé   | léger high         |
| White Widow  | Hybride afghan int   | vert cristallin                  | mentholé  | végétal  | fort               |
| Thai         | Thai sat ext         | brun                             | épicé     | végétal  | high               |
| Iceolator    | PB Hasch de Haze     | vert brun                        | fleurie   | frais    | high               |
| Nepal Cream  | Nepal                | noir                             | épicé     | fort     | high               |
| Super Polm   | Maroc                | marron                           | chocolaté | doux     | stone              |
| Mexicaine    | Mexique sat ext      | vert brun                        | terre     | épicé    | high               |
| Black Domina | PB ind Afghan/NL hyb | vert foncé                       | épicé     | amère    | stone              |
| AK 47        | PB hybride sat       | vert avec des poils orange rouge | sucré     | vanille  | high               |
| Orange Bud   | PB hybride sat       | vert foncé et orange             | fruité    | citron   | high               |
| Silver Pearl | hybride sat/ind ext  | vert                             | menthe    | épicé    | high trippant      |
| Libannais    | Liban                | marron                           | chocolat  | chocolat | high               |
| Crème d'Inde | Inde                 | noir                             | épicé     | vanille  | high               |

Tableau I: Tableau référençant de manière non exhaustive les différentes formes de cannabis selon leurs origines, leurs aspects, goûts, odeurs et effets (4)

- La résine:

-extraite de la plante, on la retrouve sous forme de barrettes d'environ 3 grammes ou de pains d'environ 250 grammes. Appelé haschisch, shit ou chichon, leur teneur en THC peut aller jusqu'à 27%. (3)



Figure 4: Photo de pains de résines de cannabis effectuée lors d'une saisie par les autorités. (B)

- L'huile de cannabis:

-elle est obtenue par solubilisation partielle de la résine dans un solvant. Le résultat obtenu est une pâte qui est alors pressée dans un tissu pour en obtenir un filtrat qui est alors concentré par chauffage. C'est par cette méthode que l'on obtient la teneur la plus forte, de l'ordre de 60%, en THC. (3)



Figure 5: Photo d' huile de cannabis (C)

*A titre de comparaison le cannabis textile ne contient en moyenne que 0.3% de THC.*

Comme mentionné plus haut le cannabis est généralement fumé avec du tabac roulé dans du papier à cigarette. C'est le mode de consommation le plus utilisé en France notamment (nommé joint, pétard, bédou...). Certains utilisateurs qui recherchent un effet de détente plus immédiat et plus important utilisent une pipe à eau.

Dans de rares cas la résine est incorporée dans des pâtisseries on parle alors de space-cake.

### 1.1.3 Molécules actives: THC et autres cannabinoïdes

- le THC ou Tétrahydrocannabinol

Le delta-9-tétrahydrocannabinol est la molécule la plus connue contenue dans le cannabis car il possède un caractère psychotrope. Il fut isolé en 1964 par deux chercheurs de l'institut Weizmann en Israël. Sa formule brute est  $C_{21}H_{30}O_2$ , sa masse moléculaire est de  $314,4617 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

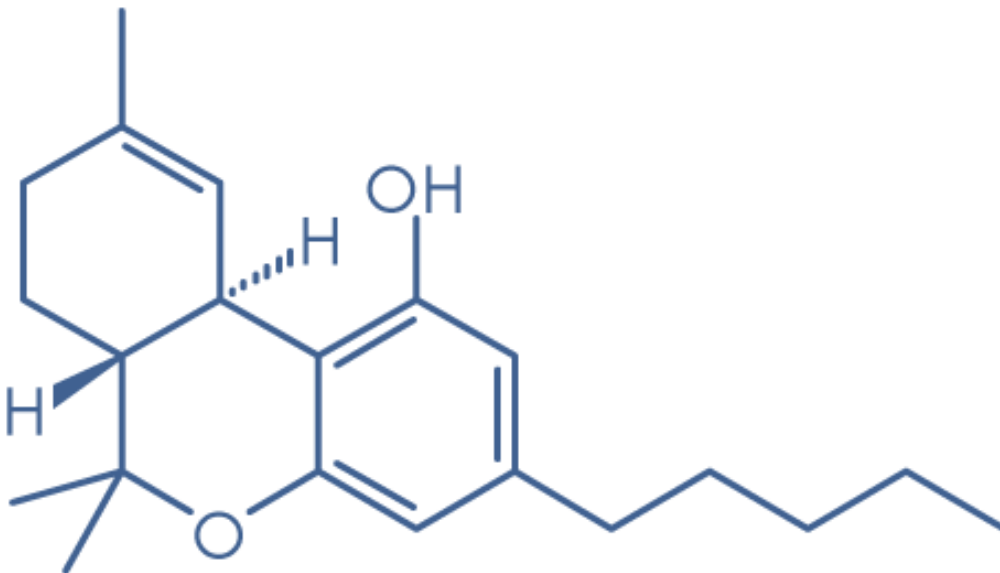


Figure 6: Formule chimique développée du delta-9-THC (5)

Il s'agit d'une molécule fragile, thermolabile et oxydable s'isomérisant en delta-8-tétrahydrocannabinol (moins actif que la molécule initiale) ou en Cannabinol (peu actif) ou en cannabidiol (inactif).

Le THC a une hydrosolubilité basse (2,8mg/L dans une eau à 23°C) mais possède une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que l'éthanol, principalement utilisé dans la fabrication des huiles de cannabis (on trouve d 'ailleurs des protocoles très simples **à mettre en œuvre sur internet pour en produire de façon artisanale sans** équipement de chimie particulier...).

Le THC est une molécule liposoluble ce qui explique son passage rapide et facile de la barrière hémato-encéphalique et, par voie de conséquence, son effet d'activité très rapide lors de sa consommation sous quelques formes que se soit. Cette caractéristique a aussi pour effet de voir cette molécule s'accumuler dans les graisses, expliquant sa présence relativement longue dans l'organisme du consommateur. (Il serait par ailleurs décrit des effets cannabiques chez les utilisateurs ayant fait des régimes). (5)

- Les cannabinoïdes de synthèse:

On retrouve des formes synthétiques du THC comme le Marinol® , le Sativex® ou des analogues comme le nabilone (Cesamet®). Ces molécules issues de la synthèse pharmaceutique sont le plus souvent pas ou peu psychotropes, nous regarderons d'ailleurs ça de plus près dans la suite de cette thèse. On remarque que plusieurs pharmacopées ont référencé le THC (naturel ou de synthèse) comme traitement dans certains troubles comme les douleurs chroniques, des troubles de l'appétit... (5)

Les recherches menées lors d'études sur ces produits de synthèses on fait apparaître un analogue jusque 1000 fois plus actif que le THC naturel (le THC-V). Il sert parfois de marqueur pour différencier la consommation illicite de la consommation dite "médicale".

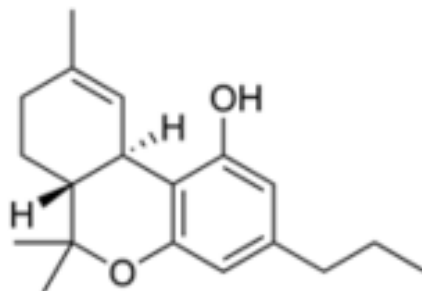


Figure 7: Formule développée de la Tétrahydrocannabivarine. (6)



## **1.1.4 Origines du cannabis**

On estime qu'aujourd'hui plus de 172 pays sont impliqués dans la production de cannabis. On évalue encore à 42000 tonnes la marijuana produite en 2005 un niveau mondial et à 6600 tonnes, la résine produite cette même année. En 2008, le volume global de cannabis produit aurait été compris entre 13300 et 66100 tonnes et cela ne reste que des estimations puisqu'évidemment ces données ne sont pas déclarées par les producteurs...

Les principales zones productrices de marijuana sont l'Amérique du Nord et l'Amérique du Sud (~47% de la production mondiale) suivi par l'Afrique (~25 %) puis l'Asie (~22%). Parmi les pays qui exportent de façon massive, on mentionnera :

- en Amérique : le Mexique, la Colombie, la Jamaïque et le Canada (client principal = les Etats-Unis)
- en Afrique : **le Nigéria et l'Afrique du Sud**
- et en Asie : **l'Inde, le Cambodge, les Philippines et la Thaïlande**

Le haschich échangé à l'échelle mondiale est produit, pour les deux tiers, en Afrique du Nord (au Maroc surtout) et aux Proche et Moyen-Orient. En 2006, 70 % du haschich distribué en Europe venait encore du Maroc. Cependant les volumes de drogues en provenance du Pakistan et de l'Afghanistan sont aujourd'hui en augmentation. La plupart de cette drogue transite par l'Espagne et les Pays-Bas pour être convoyée ailleurs par bateau. A ce trafic international s'ajoutent des échanges à l'échelle locale, chaque pays assurant notamment une partie de sa propre consommation.(7)

En 2003, les volumes de cannabis (marijuana et haschich) échangés au niveau international auraient rapporté à leurs producteurs près de 9 milliards d'euros. Leur trafic ont permis d'alimenter une vente au détail qui aurait généré près de 135 milliards d'euros, soit 44% du marché de la drogue.

En France au cours de l'année 2005 entre 700 et 1500 "grossistes" auraient écoulé 150 à 300 kg de cannabis dégageant un bénéfice compris entre 250000 et 550000 euros. Le prix du cannabis, fluctuant généralement, est selon les données de

1400 à 4500 euros le kilo fonction de son origine et de sa qualité. Les prix de l'herbe et du haschich varient entre 2 et 40 euros le grammes selon la variété et la qualité, Le prix de la Nederwiet se situe entre 5 et 12 euros le gramme, Le haschich importé du Maroc coûte entre 2 et 10 euros le gramme et celui importé d'inde vaut entre 6 et 9 euros... (8)

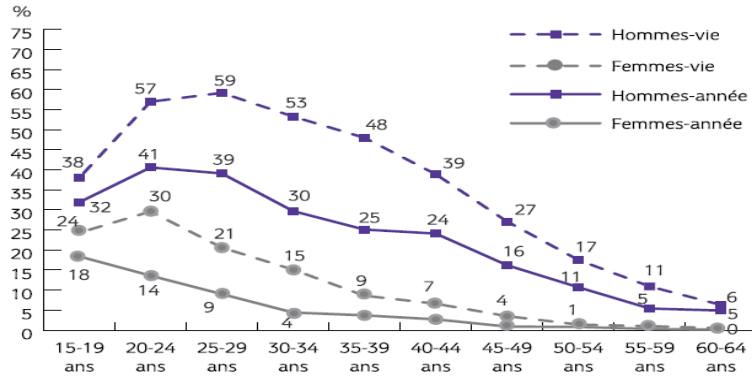
## 1.1.5 Epidémiologie

|                         | <b>Alcool</b> | <b>Tabac</b> | <b>Méd<br/>Psycho</b> | <b><u>Cannabis</u></b> | <b>Héroïne</b> | <b>Cocaïne</b> | <b>Ecstasy</b> |
|-------------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Expérimentateurs</b> | 42,5 M        | 34,8 M       | 15,1 M                | <b>12,4 M</b>          | 350000         | 1,1 M          | 900000         |
| <b>Dont Actuels</b>     | 39,4 M        | 14,9 M       | 8,7 M                 | <b>3,9 M</b>           | //             | 250000         | 200000         |
| <b>Dont réguliers</b>   | 9,7 M         | 11,8 M       | //                    | <b>1,2 M</b>           | //             | //             | //             |
| <b>Dont quotidiens</b>  | 6,4 M         | 11,8 M       | //                    | <b>550000</b>          | //             | //             | //             |

Tableau II: Valeur des estimations du nombre de consommateurs en France métropolitaine parmi les 12-75 ans tirée d'enquêtes parues en 2005 (9)

En 2011 ces valeurs avaient encore augmenté pour atteindre 13.4 millions d'expérimentateurs mais dont le nombre d'utilisateur régulier restait stable à 1.2 millions. (10)

On remarque que cette consommation est de loin la plus "banale" parmi les utilisations de drogues et qu'elle est loin d'être marginale.



Source : Baromètre santé 2005, INPES, exploitation OFDT.

Figure 8: expression en pourcentage des usagers de cannabis (toujours en 2005) par sexe et par âge. (D)

On remarque en analysant ces tableaux que la consommation de cannabis diminue avec l'âge et que cette consommation reste très majoritairement masculine. L'expérimentation chez la population arrive très tôt puisque l'on estime celle-ci vers l'âge de 15 ans (des chiffres de l'OFDT indique qu'en 2010 1.5% des élèves de 6ème ont eu accès au cannabis). Les usagers y trouvent une convivialité et une amélioration de leur sociabilité (inversement aux consommateurs "chroniques" qui ont tendance à se marginaliser). De plus cette expérimentation ne se limite pas aux seules personnes défavorisées mais se retrouve dans toutes les couches sociétales, contrairement aux drogues plus dures comme la cocaïne qui se réserve plutôt pour les milieux les plus aisés.

**Expérimentations de tabac, d'alcool et de cannabis par âge et par sexe**

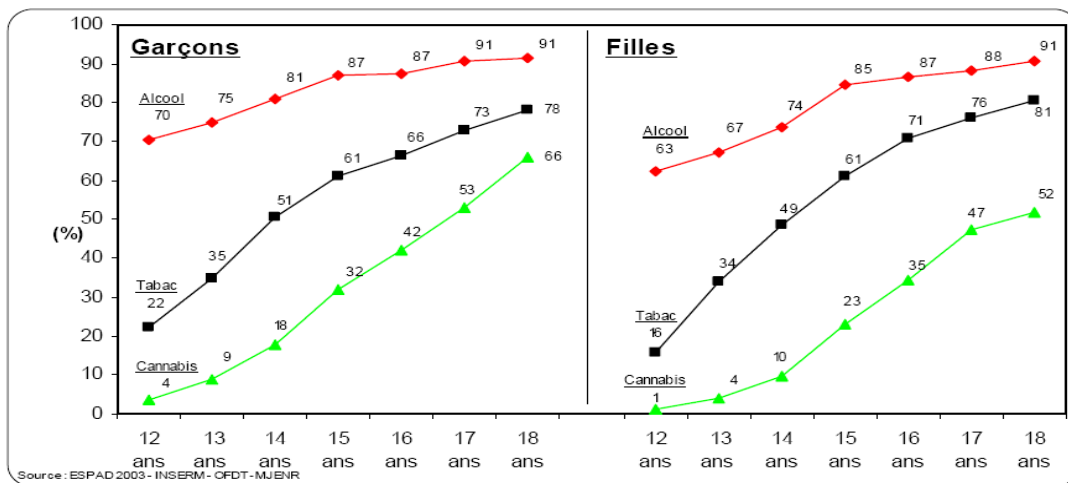


Figure 9: Histogramme exprimé en pourcentage de filles ou de garçons ayant expérimentés le tabac, l'alcool ou le cannabis selon leurs âges. (11)

On remarquera encore une fois que les consommations sont relativement similaires entre les garçons et les filles en ce qui concerne le tabac et l'alcool mais que le cannabis attire plus le sexe masculin. Au final on constate aux vues des différentes études que le ration femme/homme usager du cannabis est d'environ 2.5 pour les réguliers et de 1.2 pour l'expérimentation. (11)

Au sein de l'union européenne et parmi les pays où l'on possède des chiffres concernant l'usage de cannabis, la France fait parti des pays où la consommation est une des plus élevées (avec le Royaume-Uni, la Belgique, la Suisse et l'Irlande...) selon l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Notre pays est même bien représenté puisque plus de 15% de la population scolaire a déjà consommé du cannabis. Les chiffres opposent d'ailleurs très clairement "l'Europe de l'ouest" aux pays plus à l'est dont la consommation diminue en proportion de l'éloignement. (11)

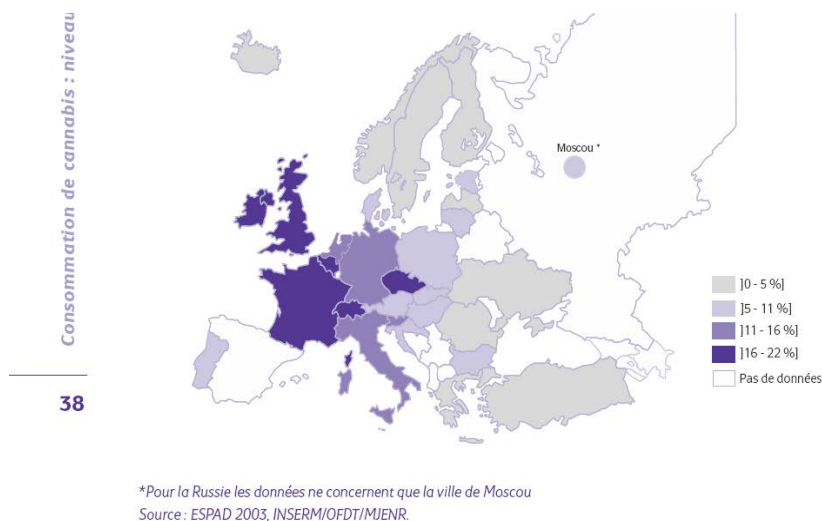


Figure 10: Usage de cannabis au cours du mois à 15-16 ans selon les pays européens, en 2003 (exprimé en %) (11)

**Depuis le début des années 1990, l'expérimentation de cannabis a connu une hausse assez nette pour atteindre 24 % en 2000 puis 29 % en 2005 et 33 % en 2011** parmi les 18-64 ans. Sur la dernière période, la légère hausse associée à une consommation globale stable est mécanique car elle est liée à un effet de « stock » des générations anciennes de fumeurs. (11)

Le niveau d'usage régulier (au moins dix fois au cours des trente derniers jours) est demeuré stable entre 2005 et 2010.

L'OFDT a conçu un test pour déterminer l'état de dépendance au cannabis: le CAST (Cannabis Addiction Screening Test). Ce dernier comporte 6 questions donnant lieu à 5 réponses possible allant de jamais à souvent pour la version longue ou par oui ou non pour la version simplifiée. (12)

- Avez vous déjà fumé du cannabis avant midi?
- Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e)?
- Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis?
- Des amis ou membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis?
- Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver?
- Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis **(dispute, incidents, mauvais résultats à l'école...)?**

Dans le cas du mode simplifié on considérera un risque de dépendance faible pour une valeur inférieure ou égale à 2, modéré pour une valeur supérieure à 3 et élevé pour une valeur supérieure ou égale à 6.

### **1.1.6 Législation en France, en Europe et dans le reste du monde.**

- En France :

Les stupéfiants sont dans le droit français, des substances vénéneuses dont l'usage, la culture, la détention, l'importation et la cession sont interdits ou réglementés. Cela concerne toutes les drogues illégales (héroïne, cocaïne, cannabis, champignons hallucinogènes, GHB, LSD... soit à ce jour environ 170 références).

La législation sur les stupéfiants (loi du 31 décembre 1970 et loi du 5 mars 2007) repose sur trois principes: l'interdiction de l'usage, l'orientation de l'usager selon sa personnalité et son profil à une réponse pénale, d'ordre sanitaire ou pédagogique, et la répression du trafic et des profits. Cela concerne les majeurs comme les mineurs. Agir sous l'emprise de stupéfiant est considéré comme une circonstance aggravante en cas de crime ou de délit. (13) (14)

La loi punit d'ailleurs l'usage de drogue pouvant aller jusqu'à un an d'emprisonnement et à 3750 euros d'amende (article L3421-1 du code de la santé

publique). Les dernières lois de prévention de la délinquance du 5 mars 2007 et la circulaire du 9 mai 2008 confirment la volonté des autorités à refuser de banaliser les usages des produits stupéfiants et ici en particulier l'usage du cannabis malgré les relances répétées pour sa légalisation ou sa dépénalisation par une partie de la population. Cette peine peut être portée à 5 ans d'**emprisonnement et/ou 75.000 euros d'amende lorsqu'elle a été commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions** par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport. (13)

L'usager peut se voir aussi dans l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits prohibés selon les modalités fixées par la loi. Les magistrats peuvent par ailleurs prononcer des alternatives à la prison, comme la suspension du permis de conduire, la confiscation du véhicule du prévenu, une interdiction d'exercer sa profession si celle-ci à été utilisée pour commettre l'infraction... Le prévenu peut même se voir interdire le maintien dans certaines professions soit pour l'usage soit pour l'exigence de moralité que nécessite certaines professions (soignant, force de l'ordre, Air France, SCNF...).

Il existe encore deux autres mesures données par la loi: le procureur de la république peut enjoindre un usager de se soigner; le tribunal ou le juge d'application des peines peut ordonner des mesures d'obligations de soins.

- En Europe

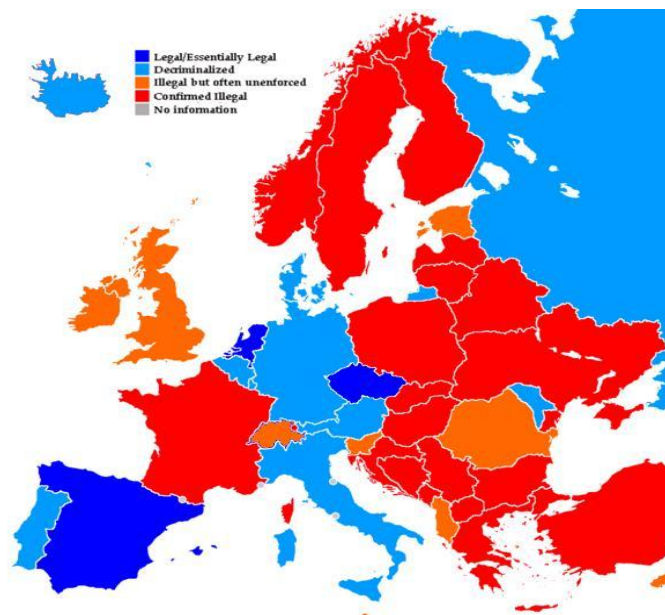


Figure 11: Carte définissant la légalisation ou non du cannabis et de ses usages en Europe (E)

On remarque sur cette carte une grande disparité au sein de l'Union Européenne pour chacun des membres qui la compose. On distingue trois groupes de pays suivant le régime de pénalisation de l'usage du cannabis:

- L'usage constitue une infraction pénale dans 5 pays de l'UE: La France, la Grèce, la Suède, la Finlande et Chypre. (C'est aussi le cas de la Norvège mais elle ne fait pas partie de l'UE).
- L'usage constitue une infraction administrative (en dehors de sanctions pénales) dans 7 pays: Portugal, Espagne, Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lettonie et Lituanie.
- L'usage n'est pas interdit par la loi dans 15 pays de l'UE mais la détention de cannabis en petite quantité pour un usage personnel constitue une infraction pénale ou administrative: (chercher la contradiction...) Belgique, Danemark, Italie, Pays-Bas, Allemagne, Autriche, Royaume-Uni, Irlande, Malte, Hongrie, République Tchèque, Pologne, Slovaquie et Roumanie.

Au sein de l'UE, la détention de cannabis constitue une infraction pénale sauf dans 7 pays (Portugal, Italie, Espagne, République tchèque, Slovaquie, Lettonie et Estonie). La sanction est d'ailleurs variable selon les pays concernés, d'un simple avertissement jusqu'à la rétention administrative. (15)

Par ailleurs dans les pays où la détention est une infraction pénale, certains comme l'Allemagne ou la Belgique entre autres prévoient des mécanismes juridiques permettant au détenteur de ne pas être sanctionné.

Le seuil déterminant la quantité "tolérée" de cannabis est variable selon les pays, prenons l'exemple de la résine de cannabis: il est de 3g en Belgique, de 6 à 15g selon les Länder en Allemagne et jusqu'à 25g en Espagne!

On notera qu'aux Pays-Bas la détention et la vente de cannabis ne sont pas légales contrairement aux idées qui circulent... En effet elle est seulement tolérée sous conditions: elle est réservée aux seuls usagers des coffee-shops licenciés et pour les usagers majeurs qui possèdent une "carte cannabis" délivrée par les mairies et dans la limite de 5 grammes. (15)

Certains pays autorisent cependant **l'usage** de cannabis à des fins médicales. On en dénombre six au sein de l'UE (Pays-Bas, Belgique, Allemagne, Espagne, UK et République tchèque), on pourra bientôt rajouter la France puisque le Sativex® a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 8 janvier 2014 suite à la parution d'un décret du 5 juin 2013 autorisant les médicaments dérivés du cannabis à solliciter une AMM et devrait arriver courant 2015 dans les officines selon l'initiative du laboratoire.

- Dans le monde:

On parlera essentiellement du Canada et des Etats-Unis "pionniers" en la matière que se soit pour un usage médical ou non du cannabis.

Au Canada, la marijuana séchée n'est pas un médicament approuvé actuellement. Le gouvernement canadien n'approuve pas l'utilisation du cannabis, mais les tribunaux ont statué sur le fait que les canadiens puissent avoir accès à une source légale de marijuana lorsqu'ils possèdent une autorisation médicale.

En date du 14 mars 2014 Santé Canada ne cautionne pas la consommation de marijuana et prend les mesures nécessaires pour protéger la sécurité du public tout en offrant un accès raisonnable à la marijuana à des fins médicales, conformément à une ordonnance des tribunaux. Le programme, lancé en 2001 en vertu du *Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales*, a ouvert la voie à des abus graves (La valeur de revente élevée de la marijuana sur le marché clandestin augmente le risque de cambriolage à domicile et de détournement. De plus, ces activités de production sont associées à des risques d'incendie et de prolifération de moisissures toxiques. Les risques touchent non seulement les producteurs, mais aussi leurs voisins et la collectivité). Permettre aux personnes de produire de la marijuana chez elles a eu des conséquences inattendues sur la santé et la sécurité du public. Depuis le 1er avril 2014, la production de marijuana à la maison ou dans des habitations privées est illégale. La possession et la consommation de marijuana demeurent illégales au Canada sauf si un médecin ou une infirmière praticienne l'autorisent en vertu du Règlement. (16)

Les individus qui ont des besoins thérapeutiques doivent s'inscrire auprès d'un producteur autorisé en vertu du Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales.

Aux Etats-Unis, la loi diffère selon l'état dans lequel on se trouve. 18 états ont légalisé la marijuana à des fins médicales dont New York dernier en date.



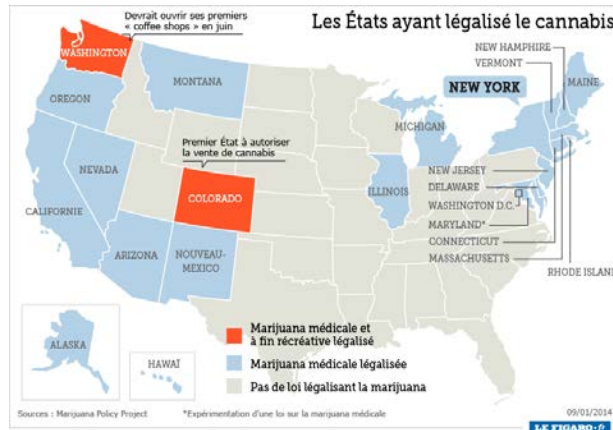


Figure 12: Carte des Etats-Unis montrant la disparité des législations aux seins des états (janvier 2014)  
(17)

Le Colorado est le premier état américain à légaliser la vente de cannabis aux consommateurs âgés de plus de 21 ans. La première semaine "d'exercice" des coffee-shops s'est validée par un chiffre d'affaire d'environ 3.7 millions d'euros... L'état percevant entre 10 et 15% de taxes... qui ont pour effet pervers d'augmenter le marché noir où le prix du gramme de cannabis est environ 2 fois moins cher! Un deuxième état (celui de Washington) est entré dans le groupe des états où la vente est maintenant légale. (17)

Selon une enquête réalisée chez des lycéens américains moins de 40% d'entre eux considèrent que le cannabis est une drogue dangereuse!

## 1.2 Effets et ressenti

Après avoir consommé du cannabis l'individu peut ressentir des effets différents, en fonction de plusieurs facteurs:

- son habitude à consommer une drogue (cannabis ou non).
- la concentration en THC dans la substance consommée (on se rappelle de la différence entre l'herbe ou la résine par exemple...).
- la manière dont la drogue est consommée (cigarette ou bang...)
- l'existence d'un "co-facteur" (alcool ou autres drogues).

Les consommateurs après avoir utilisé leur drogue ne ressentent pas le même effet. Certains ne ressentent rien ou peu d'effets, d'autres sont apaisés ("stone") avec une sensation de bien être voir même d'euphorie (avec chez certains une levée des inhibitions). L'usage de cannabis peut aussi développer une forte sensation de faim (comme une fringale), parfois recherchée, chez des personnes ayant perdu l'appétit. Les effets peuvent aussi être beaucoup plus marqués et déclencher chez l'individu une anxiété (avec attaque de panique type "bad-trip"), des bouffées délirantes, une crise d'angoisse et de paranoïa; et on peut voir apparaître aussi chez certains individus des syndromes de dépersonnalisation. (18)

On retrouve aussi à très court terme des troubles de la mémoire immédiate, de l'apprentissage; une modification de la perception visuelle auditive tactile et même spatio-temporelle parfois. Les consommateurs peuvent se retrouver dans une situation avec des difficultés d'élocution, une altération du raisonnement et de la capacité à résoudre un problème même simple; des problèmes pour se déplacer (troubles de la marche et de l'équilibre..) et aussi une variation de rythme cardiaque (généralement à la hausse).(18)

## **1.3 Conséquences sur la santé de l'individu.**

### **1.3.1 Toxicité générale**

Il existe différents critères pour évaluer la dangerosité des drogues : une toxicité générale sur l'organisme, une dangerosité individuelle, et enfin une toxicité du système nerveux central. La distribution dans l'organisme des récepteurs auxquels les différentes drogues addictives peuvent se fixer explique leurs nombreux effets toxiques à différents niveaux.

D'un point de vue général la toxicité du cannabis est liée à sa manière d'être consommée. Etant majoritairement fumé, on retrouve les mêmes éléments toxiques et cancérigènes pour les poumons que ceux présents dans le tabac (goudrons notamment: la fumée de cannabis en contient environ sept fois plus que le tabac seul). De plus et comme pour le tabac, la combustion de la préparation libère une grande quantité de monoxyde de carbone qui va se lier à l'hémoglobine et ainsi diminuer les entrées en oxygène. Chez les consommateurs réguliers ont été observés des inflammations bronchiques (chronique ou non), des troubles asthmatiques et des altérations des fonctions respiratoires en générale. (19)

Au niveau du système nerveux central l'utilisation de cannabis n'entraîne apparemment pas de neurotoxicité même si il semblerait que la présence de THC modifie l'expression de certains gènes impliqués dans la structure du neurone ou dans la transduction du signal. Cependant aucune étude à long terme ne peut affirmer ni infirmer ces résultats.(19)

Au niveau du système cardiovasculaire le problème dépend de la dose consommée ainsi que des prédispositions de l'individu à "assumer" la consommation de cannabis. On remarque d'entrée, une vasodilatation des vaisseaux sanguins et une augmentation du rythme cardiaque pouvant être grave chez les personnes déjà atteintes par certains troubles du rythme avec une augmentation des arythmies, des douleurs thoraciques d'origines myocardiques (qui peuvent être masquées par l'effet analgésique du produit). Le cannabis, en cas de baisse de la tension artérielle, interférerait avec un réflexe permettant à l'organisme de réagir par une vasoconstriction, ce qui diminuerait les quantités d'oxygène apportées au cerveau et par là même les capacités de l'individu à réagir. Même si le cannabis est considéré comme faiblement toxique, certains accidents suspects, d'origine vasculaire, ayant conduit à un décès ont montré lors de l'autopsie une présence de THC dans le sang ou dans les urines mais sans lien imputable au produit. (19)

Paradoxalement à cela, le cannabidiol (non psycho actif) exerce un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire. En effet cette molécule est capable de contrebalancer les effets négatifs liés au THC et, par exemple, permet d'éviter l'augmentation de la fréquence cardiaque. Cela expliquerai les différences d'effets ressentis par le consommateur en fonction de l'origine de la drogue; origine qui influe directement sur la composition et donc sur les concentrations des différentes molécules. Des chercheurs regardent d'ailleurs actuellement ces "autres" molécules proches des endocannabinoïdes pour trouver des pistes pour de nouvelles thérapies cardiovasculaires. (20)

### **1.3.2 Reprotoxicité et fertilité**

Des récepteurs au THC sont présents dans les testicules et peuvent donc influencer le système reproducteur mâle. Chez la souris par exemple, une forte exposition au THC a montré une perturbation dans la phase de méiose. Dans une autre étude chez les oursins, le THC et analogues ont réduit les capacités de fertilisation des spermatozoïdes en inhibant la réaction acrosomiale.(21)

On a également démontré chez l'homme que fumer du cannabis réduisait la concentration sanguine des trois hormones LH, FSH et testostérone ainsi que le nombre de spermatozoïdes lors d'une numération chez de gros fumeurs. La mobilité des spermatozoïdes, leurs qualités et leur durée de vie étaient aussi diminuées. Cependant ces résultats varient en fonction de la dose absorbée et de l'individu. De plus les effets sont transitoires et persistent de manière très courte (24h environ chez le singe qui a servi de modèle le plus proche). Aucune étude n'a montré ou prouvé un lien entre stérilité et usage du cannabis même dans le cadre d'étude épidémiologique incluant des consommateurs réguliers. Cependant un arrêt du cannabis dans le cadre d'une volonté de concevoir est une précaution que l'on peut envisager. On notera accessoirement que l'on observe une augmentation du pourcentage d'homme devant faire face sous consommation de cannabis à des cas d'impuissance (19% vs 8% témoins). (21)

La consommation régulière de cannabis chez la femme entraîne des perturbations du cycle et de la qualité d'ovulation. Cela est dû non seulement au THC mais aussi à d'autres composants du cannabis. Il semble ainsi par exemple que des phytoestrogènes présents dans la fumée de cannabis interfèrent avec les récepteurs des oestrogènes. Le THC est à l'origine de perturbations des hormones sexuelles. Des expérimentations ont montré que l'administration aiguë de THC modifie la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) mais de façon variable selon la période du cycle menstruel. Ainsi, une forte exposition au cannabis pendant la phase progestative réduit de 30% le niveau plasmatique d'hormones lutéinisantes dans l'heure suivant la consommation alors que dans la période périovulatoire cette exposition entraîne une hausse de sécrétion de LH. (23) Le corps lutéal connaît par voie de conséquence un moins bon développement. On a observé chez des singes femelles une inhibition des hormones LH et FSH. Une étude menée sur 26 femmes fumant du cannabis au moins 4 fois par semaine a montré que le THC perturbait le cycle menstruel, avec un cycle plus court et une période lutéale plus courte. Une autre étude a montré une augmentation du risque de kystes fonctionnels de l'ovaire chez les fumeuses de cannabis, or ceux-ci peuvent être liés à des problèmes d'infertilité. Le cannabis a également un effet néfaste sur la fertilisation in vitro. (24)

Des études menées chez l'animal ont montré que la consommation de cannabis au moment de la conception entraînait plus de risques de fausses couches et de grossesses extra-utérines. Il semble que le THC empêche le transport et la nidation des embryons dans l'utérus. Une molécule naturelle, l'anandamide est présente en début de grossesse. Elle est nécessaire pour l'implantation et le développement de l'embryon. Si cette molécule est présente en trop grande ou en trop petite quantité, des problèmes peuvent arriver au niveau du transport de l'embryon dans l'utérus, de

son implantation dans celui-ci et de son développement. Des études réalisées sur des souris traitées avec du THC ont montré une hausse de 40% du taux de fausses couches précoces et une absence d'embryon dans l'utérus dans 35% des cas. Le THC entraîne une concentration supérieure à la normale d'anandamide. (25)

Chez la femme enceinte, les études sont rares. Le risque le plus souvent évoqué est un retard sur la courbe de poids et sur la taille du bébé. Des problèmes respiratoires ont aussi été rapportés à la naissance mais aucun risque malformatif (sauf lorsque les doses sont extrêmement élevées) n'a été signalé jusque maintenant. Il faut malgré tout se montrer prudent car l'échantillonnage des femmes enceintes consommant du cannabis est normalement relativement faible. Des études ont montré une augmentation des contractions ainsi qu'un travail obstétrical et une prise en charge anesthésique plus difficiles. Au même titre que l'usage du tabac ou d'alcool il est tout de même préférable d'éviter toute consommation.

Le THC passe dans le lait maternel mais de manière extrêmement faible (0.2% selon les études). (26) Cela pourrait avoir une incidence sur le développement moteur de l'enfant vers l'âge de 1 an mais l'étude qui va en ce sens pourrait être biaisée car les enfants allaités sont, après leurs premiers mois où ils étaient nourris au sein par leurs mères fumeuses, restés en contact avec les fumées environnementales et ont peut être aussi souffert d'une relation "mère-enfant" de mauvaise qualité n'ayant pas encouragé leur développement psychomoteur de manière "conventionnelle".

## **1.4 Conséquence de la consommation sur le comportement**

Après avoir consommé, l'utilisateur de drogue va voir son comportement modifié comme évoqué au paragraphe 1.2 traitant des effets et du ressenti des consommateurs (des difficultés à marcher et les vertiges) (18), nous serons en présence d'une personne au rire nerveux et bête sans qu'il y ait de raison évidente. Une personne qui va perdre en motivation et qui peut se sentir submergée par un projet ou un examen, pourra faire preuve d'agressivité lors d'une phase de désinhibition ou de manque, et augmenter son désintérêt pour ce qui l'entoure. Le consommateur aura de plus en plus tendance à se retrancher et à s'isoler dans le cas où il devient de plus en plus accro à sa drogue. Chez les plus jeunes, on verra apparaître une régression des résultats scolaires et une asthénie physique et psychique encore plus marquée que chez l'adulte.

On note aussi au niveau du comportement sexuel un rôle aphrodisiaque marqué chez les consommateurs avec une augmentation du plaisir et du désir, ainsi qu'une augmentation de la durée de l'orgasme. Cependant le consommateur a tendance à adopter un comportement plus à risque que le non-consommateur, en multipliant le nombre de ses partenaires sexuels et par la non utilisation de préservatifs. Par ailleurs dans une étude portant sur les agressions sexuelles, les cannabinoïdes sont la deuxième substance la plus retrouvée après l'alcool. (27)

Pour un fumeur occasionnel comme pour un habitué, le comportement le plus dangereux et le plus à risque est la conduite sous utilisation de stupéfiants. La consommation modifiant la perception spatio-temporelle et la perception des risques que le conducteur encourt, l'individu perd son appréciation des distances, des vitesses et perd aussi ses réflexes. Le cannabis réduit ainsi les capacités du conducteur à réaliser **l'ensemble des manœuvres et des prises d'informations nécessaires** pour maîtriser son véhicule et de ne mettre aucune personne en danger. La consommation de cannabis multiplie par 2 le risque d'accident sur la voie publique (c'est moins que l'alcool qui multiplie les risques par 8 mais la double consommation alcool+cannabis multiplie le risque par 16!). En France 7% des accidents mortels (soit environ 230 morts) sont imputables à l'utilisation du cannabis (généralement avec un taux d'alcool supérieur aux limites fixées par la loi.) (28)

Des études épidémiologiques ont montré qu'environ 80% des consommateurs de drogues conduisent après avoir consommé du cannabis. Les pourcentages de positivité lors des contrôles varient beaucoup en fonction des pays. Encore une fois et conformément au paragraphe concernant les consommations en fonction des pays, plus on est un pays de l'ouest ou du sud plus les taux contrôlés sont importants (~0.5% en Norvège à ~8.2% en Italie). Ces valeurs doivent quand même être relativisées car les méthodologies pour la recherche ou le déclenchement de recherche de stupéfiants varient selon les pays.

En France comme chez certains de ses voisins (Allemagne, Belgique, Suède, Finlande et Suisse), la législation interdit de conduire si les drogues sont présentes dans le sang, le sérum, le plasma ou la salive au dessus d'un certain seuil. Cela a pour conséquence de faciliter l'application de la loi puisqu'il n'est pas nécessaire de prouver que l'individu était bien sous l'emprise de stupéfiants pour pouvoir le condamner.

Une étude sur des pilotes américains menée sur simulateur de vol a montré que les effets du cannabis peuvent se poursuivre près de 24 heures après la consommation. Comme cité dans un paragraphe précédent, le THC se stocke dans les graisses, les cellules du cerveau se libérant dans le temps et dispersant par voie de conséquence ses

effets. Lors de ce test, on a remarqué que ces pilotes pourtant aguerris commettaient des erreurs grossières de pilotages, alors qu'ils pensaient et expliquaient être en pleine possession de leurs moyens. (29)

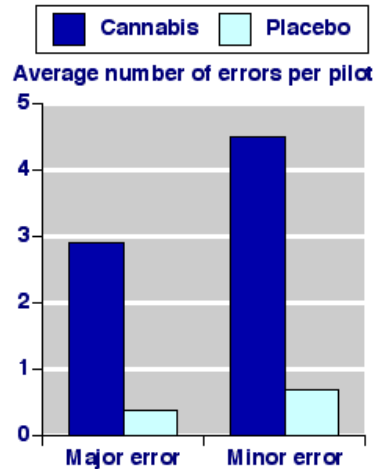


Figure 13: Histogramme représentant les erreurs majeures et mineures 30 minutes après consommation de cannabis (30)

On remarque sur la figure 13 résultant de l'étude, une augmentation non négligeable des erreurs 1/2 heures après un dosage positif au THC.

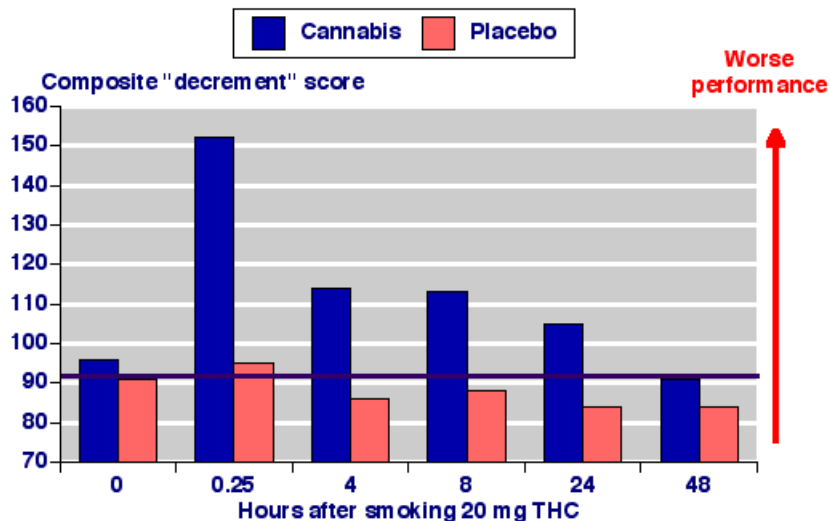


Figure 14: Histogramme représentant la performance des pilotes 48 heures après consommations de THC versus placebo (30)

On remarque encore sur la figure 14 issue de la même étude que l'effet du THC 24 heures après la consommation est encore très largement positif. (30)

Selon une étude menée au Pays-Bas, la capacité de la marijuana à influencer sur la capacité à conduire est faible lorsque la quantité absorbée est petite (100µg/kg) jusqu'à moyen (200 à 300µg/kg) lorsqu'elle est consommée seule.

Dans un projet européen en vue d'harmoniser les procédures pour lutter contre les conduites sous influences, il existe trois niveaux de risque pour la sécurité routière:

- risque élevé: alcool et benzodiazépines
- risque moyen: *cannabis*, opiacés, cocaïne et amphétamines
- risque faible: antihistaminiques et antidépresseurs

## **1.5 Pharmacologie et pharmacocinétique des cannabinoïdes**

### **1.5.1 Récepteurs**

Deux types de récepteurs ont été identifiés, le premier en 1990 à partir d'étude sur le cerveau des rats, nommé récepteur CB1; et le second (CB2) isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires. Les CB2 ont des caractéristiques proches (~44%) avec leurs homologues CB1. (19)

Le type CB1 est principalement retrouvé dans le système nerveux central et périphérique dans les cellules nerveuses et les cellules gliales. On retrouve aussi ce type de récepteurs dans les tissus périphériques comme les testicules, l'utérus, la vessie, l'intestin... mais en nombre bien plus réduit qu'au niveau du cerveau. Le type CB2 est lui plutôt retrouvé dans les cellules du système immunitaire. On comprend alors mieux de par cette distribution au niveau du corps que les récepteurs qui interviennent dans les effets psychotropes dans le cadre d'une utilisation du cannabis sont les récepteurs CB1. En effet l'activation des récepteurs CB1 au niveau du cortex et de l'hippocampe explique les difficultés d'apprentissage, au niveau du cervelet explique les problèmes moteurs ou encore au niveau du thalamus entrant pour sa part dans la variation de la perception sensorielle. (19)



## 1.5.2 Activité et mode d'action

La stimulation par les cannabinoïdes du récepteur CB1 active une protéine G qui peut enclencher plusieurs types de réponses intracellulaires:

- une activation du système des MAP kinases conduisant à des effets à long terme affectant la survie, la différenciation, la migration ou la prolifération cellulaire.
- une activation directe de canaux potassiques produisant une hyperpolarisation pré-synaptique.
- une inhibition de l'adénylate cyclase, enzyme de synthèse de l'AMPc; il s'en suit une inhibition de l'enzyme protéine kinase A (PKA) qui est alors incapable de phosphoryler les canaux potassiques et calciques. En conséquence, les premiers sont activés et hyperpolarisent la terminaison, les seconds sont inhibés et empêchent l'entrée de calcium indispensable à la libération des neurotransmetteurs.

Au final, l'activation du récepteur CB1 inhibe la transmission synaptique en produisant une hyperpolarisation qui s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action et en gênant la libération des neurotransmetteurs. L'activation des récepteurs induit donc simultanément un signal activateur (MAP kinase) et un signal inhibiteur (AMPc) dont la force de réponse varie fonction du type cellulaire activé. (31)

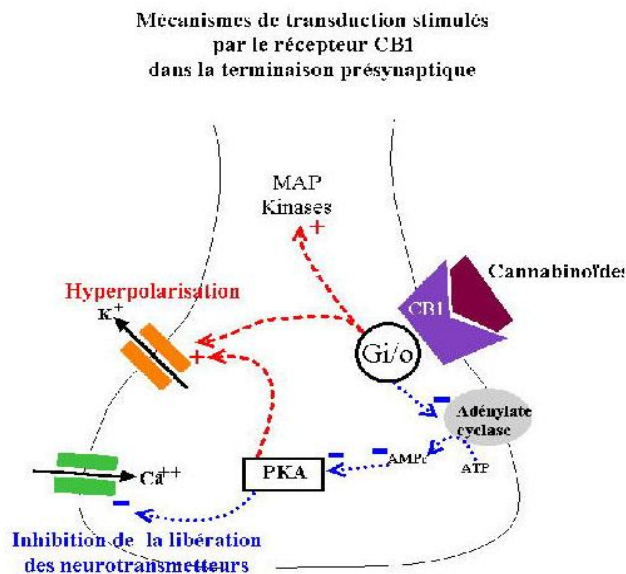


Figure 15: Modélisation moléculaire des mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison présynaptique (32)

Dans le cas de l'inhibition de l'adénylate cyclase, celle-ci est réversible et dose-dépendante. Pour les canaux potassiques la réponse est elle aussi réversible, et ses effets sont relativement lents (quelques minutes) et cela indépendamment de l'inhibition de l'adénylate cyclase. Tout cela à pour effet final de diminuer la libération des neurotransmetteurs au niveau synaptique.

On remarque aussi comme pour tout les schémas de dépendance aux autres drogues une augmentation de la libération de dopamine (voie de la récompense). Celle-ci s'explique: les neurones dopaminergiques ne possèdent pas de récepteurs CB1, mais ils sont inhibés par les neurones GABAergiques qui possèdent ce type de récepteurs. Le cannabis va donc lever l'inhibition des neurones GABA et par voie de conséquence activer les neurones dopaminergiques. La mise en place d'une dépendance chez le fumeur s'active de cette manière. Cependant cette voie n'est pas la seule à être activée puisque l'activation des CB inhibe aussi la libération de la sérotonine calmant ainsi les nausées et les vomissements... (32)

## **1.6 Arrêter le cannabis et substitutions**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement substitutif au cannabis. Le traitement de prise en charge pour les patients dépendants au cannabis est généralement d'ordre psychologique et fait donc intervenir bien évidemment un psychologue. (33)

La première question à poser au consommateur est pourquoi fume-t-il? Généralement la réponse est le plaisir ou la détente. Dans certains cas le patient y voit un lien social avec un groupe consommateur comme lui, ou pour fuir des problèmes quotidiens qu'il n'assume pas. Pour aider la personne qui le demande il faut lui faire comprendre pourquoi l'usage du cannabis est dangereux pour elle, que cela soit par le biais de notions scientifiques, médicales ou psychologiques, le patient doit comprendre les dangers à plus ou moins court terme qu'il encoure. On peut toujours d'un point de vue psychologique, lui montrer les erreurs sociologiques que cette consommation entraîne: repli sur soit, rupture des liens familiaux et amicaux, recherche permanente des produits stupéfiants et d'argent pour en obtenir, mise en danger de la vie d'autrui lors de la conduite... Mais aussi les raisons financières: en effet la consommation régulière coûte chère. Enfin, lorsque le consommateur se fait prendre par les forces de l'ordre, les conséquences sont importantes: garde à vue, mise en place d'un casier judiciaire, implication dans un trafic et soutien d'une économie mafieuse...

Toutes ces questions visent à faire prendre conscience au consommateur des risques qu'il encoure et qu'il peut faire encourir. La prise de conscience est la pierre angulaire de l'acceptation du "traitement" par le patient. (33)

Les stratégies d'arrêt varient selon le type de patient. Certains stoppent leur consommation de manière brutale sans que le manque ne se fasse ressentir, d'autres arrêtent de manière progressive en fumant un jour sur deux et en augmentant la durée entre chaque consommation. Dans ce cas il faut que le consommateur se confronte à son envie de fumer et arrive à repousser les joints "non obligatoires" (sans envie irrésistible). Dans les deux cas le patient doit changer ses habitudes: en effet celles-ci sont généralement tournées vers la recherche et la consommation de drogue, un changement dans le mode de vie est donc un bienfait nécessaire. Pour cela le psychologue pourra conseiller le patient pour qu'il trouve de nouvelles activités, de nouveaux centres d'intérêts, qu'il puisse éviter les situations qui pourraient déclencher une envie de fumer, qu'il demande conseil à son médecin ou à son pharmacien pour arrêter de fumer du tabac qui est un cofacteur de la consommation de cannabis...

Une fois cette stratégie adoptée, et avec un arrêt effectif du cannabis, on peut voir apparaître des signes de manque qui se traduisent généralement par de l'anxiété, une irritabilité, une humeur perturbée avec de la tristesse, des troubles du sommeil et des nausées. La durée d'élimination du cannabis dans l'organisme étant relativement longue, de l'ordre de six semaines, ces effets peuvent se faire ressentir durant un certain temps. Dans le cas de l'apparition de tels troubles, un médecin sera à même de conseiller l'ex utilisateur et éventuellement lui prescrire des médicaments comme des anxiolytiques, des antidépresseurs ou des somnifères. Attention tout de fois pour certaines de ces molécules à ne pas remplacer une addiction par une autre surtout en connaissant le terrain sensible aux addictions que pourrait présenter le patient (particulièrement dans le cadre de l'utilisation des benzodiazépines) et encore plus dans le cas où le patient pourrait consommer de manière plus ou moins régulière de l'alcool (festif ou non).

Toutefois, une étude menée par une équipe française de l'Inserm à Bordeaux dirigée par Pier Vincenzo Piazza et Giovanni Marsicano laisse supposer qu'une molécule, la prégnénone, produite naturellement par le cerveau, pourrait avoir un mécanisme particulier qui protégerait le cerveau contre l'intoxication au cannabis et lutter ainsi contre ses effets néfastes. Cette molécule se fixe sur le même récepteur CB1 qu'utilise le THC mais sur un autre site et diminuerait ainsi certains de ses effets. La prégnénone diminuant la libération de dopamine libérée lors de l'apport de THC, le phénomène de dépendance acquis par la voie de la récompense serait alors modifié. (34)

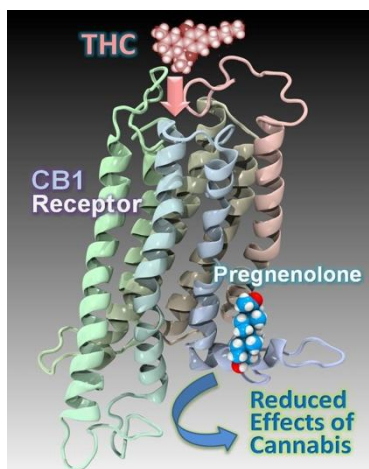


Figure 16: Action de la prégnénolone pour diminuer l'effet du cannabis (34)

Cependant cette hormone est mal absorbée et rapidement métabolisée par l'organisme, les chercheurs sont donc entrain de développer de nouvelles molécules proches qui seront, ils l'espèrent, assimilables facilement par l'organisme et mettre ainsi au point le premier traitement pharmacologique de la dépendance au cannabis. (34)

Le cannabis est bien une réalité sur notre territoire et dans l'ensemble de la communauté internationale. On aura pu noter au sein de ce premier chapitre que le cannabis est un problème auquel la réponse est bien différente selon les pays, avec comme point d'orgue l'état de Colorado qui a légalisé l'utilisation du cannabis récréatif. Cependant l'ensemble des études menées sur le cannabis montrent bien que ce dernier est un fléau, accepté par nombre de personnes qui le jugent encore inoffensif ou peu dangereux. Ces idées reçues ont la vie dure alors que l'usage de cette drogue provoque dépendance et mise en danger du consommateur et des personnes qui le croisent ou qui l'entourent. En effet même si le cannabis ne semble "pas toxique" à proprement parler pour certains qui ignorent ou qui veulent ignorer sa neurotoxicité, sa toxicité pour la reproduction ou ses risques cardiovasculaires par exemple; il l'est psychologiquement. Même si les études sont relativement clémentes en ce qui concerne le risque toxique pour l'individu, il faudra tout de même noter les problèmes importants que la consommation de cannabis provoque sur le comportement du fumeur, que ce soit psychique ou lors d'activités comme la conduite qui nécessite d'avoir la totalité de ses moyens. De plus le traitement substitutif étant impossible dans le cadre de la consommation de cannabis, les consommateurs devraient se montrer prudents.

## **II) Les médicaments à base de THC**

### **2.1 Le ou lesquels**

Depuis maintenant plusieurs années le cannabis est utilisé dans des spécialités pharmaceutiques. On en retrouve particulièrement trois encore commercialisés :

-le Sativex<sup>®</sup> préparé à partir d'une extraction de cannabis génétiquement modifié, contenant du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabinoïde (CBD).

-le Césamet<sup>®</sup> dont le principe actif est la Nabilone

-et le Marinol<sup>®</sup> (dronabinol) qui n'est que du THC mais obtenu de façon exclusivement synthétique (sans aucun extrait de la plante).

On retrouve dans la littérature d'autres molécules comme le lévonandrol qui aurait pu être administré par voie intramusculaire. Bien plus puissant que le THC, il n'a jamais été mis sur le marché car ses effets indésirables sur le système nerveux central étaient bien trop importants. Une autre molécule, le rimonabant a été commercialisé en France sous le nom d'Acomplia<sup>®</sup>. En 2007 ce médicament prévu initialement pour traiter l'obésité a été mis sur le marché dans un cadre extrêmement strict en raison de l'existence d'un risque suicidaire et de troubles de l'humeur. Il fut retiré du marché dès l'année suivante tant son index thérapeutique médiocre et les risques encourus par le patient furent considérés comme élevés. De plus ce produit fut détourné dans le but de maigrir à des fins esthétiques sans liens avec les recommandations d'usage du produit.

(35)

## 2.2 Description

### 2.2.1 monographie

#### 2.2.1.1 Le Césamet<sup>®</sup> :

La nabilone est un cannabinoïde de synthèse pour administration orale. C'est un médicament sous forme de gélules contenant une poudre blanche et cristalline dont la formule chimique est  $C_{24}H_{36}O_3$ . Chaque gélule contient 1 mg de nabilone ainsi que plusieurs excipients: talc, amidon de maïs, colorant indigo, oxyde de fer, gélatine et dioxyde de titane en quantité suffisante. (36)

Chimiquement, la nabilone, est assez similaire au  $\Delta^9$ -THC retrouvé dans le Cannabis Sativa L.

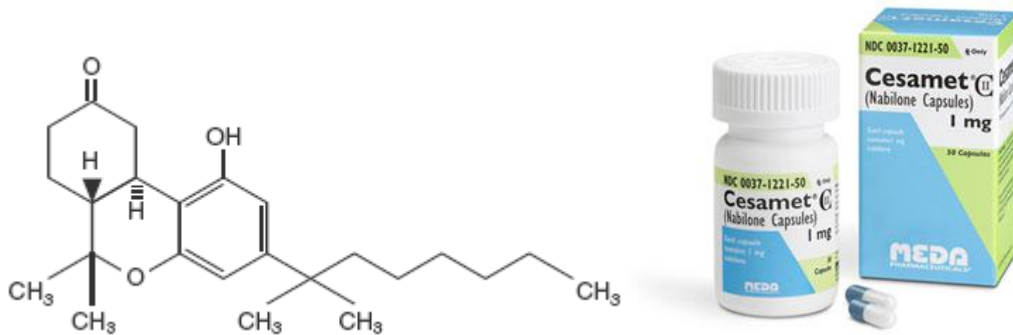


Figure 17: Formule chimique de la nabilone et photo de la forme commercialisée du Cesamet<sup>®</sup> (F)(G)

L'activité de la nabilone se fait au niveau des récepteurs CB1 dans les tissus neuronaux provoquant un effet antiémétique. Bien entendu, cette molécule bien que synthétique possède un potentiel de dépendance lié à sa condition de cannabinoïde. On retrouve lors de son utilisation les mêmes effets que lorsque le patient utilise du cannabis, un changement d'humeur notable avec par exemple un certain détachement, une euphorie, une anxiété voire une paranoïa... Une baisse de la capacité à percevoir et à réagir ont aussi été rapportés notamment dans le cadre de la conduite automobile. (36)

En cas d'utilisation simultanée de Cesamet<sup>®</sup> avec de l'alcool ou des barbituriques, une augmentation des effets au niveau du système nerveux central ont été remarqués. Les changements d'humeur ont été bien plus marqués et les comportements plus radicaux. (36)

La nabilone ayant un effet sur le système nerveux central, elle développe chez le patient une relaxation, une somnolence mais aussi une euphorie. La tolérance dans les marges thérapeutiques du produit se développe rapidement et est réversible à l'arrêt. On note que, même dans le cadre d'une bonne utilisation thérapeutique, l'on voit apparaître des effets indésirables comme une bouche sèche ou une hypotension. (36)

La Nabilone est complètement absorbée au niveau de l'intestin lors de son administration par voie orale. Lors des essais cliniques pour tester la vitesse d'absorption du produit, la nabilone a été marquée par radioactivité. On a mesuré un pic plasmatique du produit deux heures environ après absorption. La 1/2 vie plasmatique du principe actif a été mesurée et a donné un résultat avec deux valeurs: 2h et 35h après la prise du traitement. La première correspond à l'utilisation immédiate par les tissus et la deuxième valeur à l'élimination par métabolisme et excrétion. Le métabolisme de la nabilone est d'ailleurs assez complexe et de nombreux dérivés ont été identifiés sans toutefois que l'on puisse leur imputer une quelconque activité. L'élimination quant à elle, est similaire à l'ensemble des autres cannabinoïdes, que ce soit pour la drogue ou pour ses métabolites, on retrouve la majeure partie de ceux-ci dans les selles (~2/3) et environ 25% dans les urines. L'ensemble de ces valeurs ne sont données que pour un adulte ne présentant aucun dysfonctionnement hépatique ou rénal. (36)

### **2.2.1.2 Le Marinol®**

Le dronabinol est donc un THC de synthèse dont la formule chimique est  $C_{21}H_{30}O_2$ . La molécule est insoluble dans l'eau car elle existe sous une forme huileuse de coloration légèrement jaunâtre. On retrouve ce médicament sous forme de capsule molle de forme oblongue à ne pas croquer ni écraser car la molécule active est contenue dans une huile de sésame. Il existe trois dosages différents de cette spécialité: 2.5 mg, 5 mg et 10 mg. Seul le dosage à 2.5 mg est disponible en France. Chaque gélule contient une valeur de principe actif ainsi que ces excipients: gélatine, glycérine, eau purifiée, huile de sésame, dioxyde de titane ainsi qu'un colorant jaune, bleu ou rouge selon le dosage. (37)

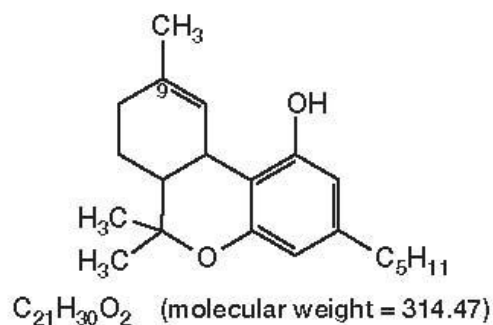


Figure 18: Formule chimique du dronabinol et photo de la forme commercialisée du Marinol® (H)(I)

Comme dans le cas de la nabilone, le dronabinol agit au niveau du système nerveux central par le biais des récepteurs CB1 provoquant aussi et entre autre un effet antiémétique. Les effets pour le patient seront alors les mêmes au niveau de l'humeur et de ses variations comme dans le cadre de l'utilisation de la drogue ou de la nabilone. Ces effets qui affectent la personnalité du patient sont encore une fois réversibles et dose dépendant (fréquence et quantité absorbée). Les patients ne devront donc pas dans le cadre de ce traitement, conduire ou faire d'autres activités nécessitant concentration et capacité opérationnelle pleinement efficace. (38)

Lors de l'administration orale du produit, le début d'activité arrive après environ 30 minutes à 1 heure avec un pic plasmatique atteint 2 à 4 heures après selon les individus. Les effets psycho actifs du Marinol® durent 4 à 6 heures mais les effets stimulant l'appétit notamment semblent perdurer jusque 24 heures après la prise du médicament. (38)

Lors de l'instauration du traitement chez des patients masculins en vue de tester la tolérance au produit, les résultats montrent une tachycardie qui s'améliore et qui est de mieux en mieux tolérée dans le temps suggérant un effet indirect sur les neurones sympathiques. Dans les jours suivant le début des administrations la tachycardie est remplacée par un rythme sinusal voir chez certains testeurs par une bradycardie et une baisse de la pression artérielle. Dans l'ensemble des cas et après douze jours de traitement les volontaires avaient tous développé une tolérance cardiovasculaire à l'ensemble des effets ressentis initialement. (38)

Le dronabinol est complètement absorbé après une ingestion par voie orale (de l'ordre de 90 à 95%). Cependant, par la combinaison du premier passage hépatique, de son métabolisme et de sa haute solubilité dans les milieux lipidiques, seule 10 à 20% de



la dose administrée est retrouvée dans le système sanguin du patient. La fixation du dronabinol aux protéines plasmatiques est très importante puisque celle-ci est de 97%. Comme pour la nabilone on retrouve aussi deux phases distinctes de demi-vie du produit, l'une rapide de 30 minutes à 4 heures après absorption et l'autre de 25 à 36 heures après. Le métabolisme du Marinol<sup>®</sup> s'effectue principalement au niveau hépatique, une opération d'hydroxylation a alors lieu donnant place à deux métabolites (l'un actif et pas l'autre). Le dronabinol et son principal métabolite (le 11-OH- $\Delta^9$ -THC) sont présents dans les mêmes concentrations au niveau plasmatique et apparaissent avec un pic plasmatique de 30 minutes à 4 heures après absorption. L'élimination se produit principalement par excrétion au niveau des selles et des urines dans des proportions similaires aux autres cannabinoïdes médicaux. Encore une fois ces données ne sont valables que chez un adulte dont les fonctions hépatiques et rénales sont efficaces. (37)

### **2.2.1.3 Le Sativex<sup>®</sup>**

**Ce médicament contient deux molécules actives: 27mg/ml de  $\Delta^9$ -THC (Tetranabinex<sup>®</sup>) et 25mg/ml de cannabidiol (Nabidiolex<sup>®</sup>)** toutes deux extraites de *Cannabis Sativa L.* chimiquement et génétiquement caractérisées. On retrouve ce médicament sous forme de spray buccal. Les deux molécules actives sont des substances semi-solides visqueuses et brunes qui ne contiennent pas de liquide non miscible, elles ont une odeur caractéristique de cannabis décarboxylé. Elles sont toutes deux solubles dans le méthanol et l'éthanol par exemple et insoluble dans l'eau. Il n'existe qu'un seul dosage de Sativex<sup>®</sup>. Le spray contient les molécules de principes actifs en proportions quasi équivalentes dont l'une est psycho active (THC) et des excipients au nombre de trois: de l'éthanol anhydre, du propylène glycol et de l'essence de menthe poivrée. (39)



Figure 19: Photo de la forme commercialisée du Sativex® (J)

Le produit est conditionné en flacon de 5.5 mL représentant un traitement de 4 à 6 jours et en flacon de 10 mL soit pour un traitement de 7 à 11 jours selon les recommandations d'usage du produit. Les flacons sont contenus dans des boîtes cartonnées de 1, 6 ou 12 flacons. Compte tenu des quantités de produits disponibles, il se peut que le conditionnement de 12 flacons ne soit pas commercialisé en France selon le dernier rapport de l'ASNM. (39)

Comme pour nos deux précédents médicaments, le sativex® va agir au niveau des deux types de récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2). Ces récepteurs sont couplés **à la protéine Gi/o qui inhibe l'adénylcyclase mais stimule la protéine-kinase** activée par le mitogène. Le récepteur CB1 est aussi couplé à une protéine G qui module certains types de canaux calciques et potassiques. Les récepteurs CB1 sont présents dans le système nerveux central ainsi que dans certains tissus périphériques, dont les **ganglions spinaux, les ganglions sympathiques, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, les** tissus reproducteurs, la vessie, les tissus gastro-intestinaux et les cellules immunitaires. Les récepteurs CB1 des neurones centraux et périphériques se retrouvent surtout dans **les terminaisons nerveuses et une de leurs fonctions est l'inhibition de la libération de** neurotransmetteurs. Les récepteurs CB2 sont surtout présents dans les cellules immunitaires périphériques et centrales. Le récepteur CB1 a un effet neuromodulateur tandis que le récepteur CB2 semble avoir un effet immunomodulateur. Dans le cerveau, la distribution des récepteurs CB1 est hétérogène, ce qui explique plusieurs des propriétés pharmacologiques des agonistes des récepteurs CB1. Le cortex cérébral, **l'hippocampe, la couche moléculaire du cervelet...** renferment tous des concentrations particulièrement élevées de récepteurs CB1, ce qui est compatible avec la capacité des cannabinoïdes d'altérer la fonction motrice, la cognition et la mémoire. De plus, les

récepteurs CB1 se retrouvent dans les voies de la douleur du cerveau et de la moelle épinière ainsi qu'à l'extérieur du SNC, dans les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, et on croit que ces récepteurs CB1 modulent donc l'analgésie produite par les cannabinoïdes. (39)

La muqueuse buccale étant une zone perméable et bien vascularisée, l'irrigation sanguine permet une bonne absorption au niveau systémique. Lors de l'administration du produit la tmax d'absorption est obtenue en un peu plus d'une heure et demi lorsque le Sativex® est vaporisé sous la langue et d'environ 2h45 lorsque celui ci est vaporisé dans l'intérieur de la joue. Cette différence de vitesse d'absorption devrait en tout état de cause permettre au patient d'adapter sa pulvérisation en fonction de son besoin et de son ressenti dans le cadre de la posologie qui lui a été prescrite. La dose à apporter étant bien évidemment individuelle au vu des différences de variations des concentrations plasmatiques entre les individus. Les concentrations sanguines en produit sont plus faibles que lors d'une administration par voie inhalée de part le mode d'absorption mais aussi parce que la redistribution dans les tissus adipeux est rapide et que le premier passage hépatique transforme la molécule active en un autre métabolite psychoactif (le 11-OH-THC). (39)

Le délai d'action est après administration du sativex® par voie buccale, relativement rapide puisque l'on retrouve les molécules THC, CBD et 11-OH-THC dans le plasma environ 30 minutes plus tard, même si encore une fois ce délai est très variable d'un sujet à l'autre. Selon les données du laboratoire, lors d'une intoxication ce délai était de 30 à 150 minutes. (39)

La distribution du produit se fait dans l'ensemble de l'organisme, la molécule étant fortement liposoluble, on en retrouve s'accumulant dans les tissus adipeux des patients. La demi-vie d'élimination longue du produit s'explique encore une fois par cette caractéristique propre à la molécule du cannabis à se libérer progressivement de ces tissus. Elle correspond aux données que l'on possède sur le cannabis inhalé à savoir une demi-vie longue qui varie de 24 à 36 heures. Le médicament est ici excrété dans les urines et dans les selles. (39)

## 2.2.2 Indications et utilisation clinique:

- Le Césamet<sup>®</sup> :

Ce médicament possède une autorisation de la Food and drug administration (FDA) pour le traitement des nausées et des vomissements induits par une cure de chimiothérapie chez les patients qui ne répondent pas aux médicaments antiémétiques traditionnels (conventionnels). Il possède aussi une autorisation d'utilisation dans le cadre du traitement de l'anorexie et de la perte de poids chez les patients atteints par le VIH. (36)

- Le Marinol<sup>®</sup> :

Les indications de ce médicaments sont les mêmes que pour le Césamet<sup>®</sup> à ceci près que la monographie semble faire une subtilité sur la notions de nausées et vomissements "sévères" causées par une chimiothérapie. (37)

- Le Sativex<sup>®</sup> :

Ce médicament est un traitement d'appoint pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez l'adulte qui n'ont pas ou peu répondu à d'autres traitements dans le but de les soulager et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration "appréciable". Il peut aussi être prescrit comme traitement d'appoint dans le soulagement des douleurs neuropathiques, toujours dans le cadre du traitement d'un patient atteint du syndrome de sclérose en plaques. (39)

Le Sativex<sup>®</sup> possède une troisième indication, il peut être prescrit comme analgésique chez les patients adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée à grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la dose la plus forte tolérée contre une douleur de fond persistante. (39)

## 2.2.3 Contre-indications

Pour l'ensemble des molécules actives à base de THC, les contre-indications sont les suivantes:

- chez les patients qui présentent une allergie connue ou soupçonnée aux **cannabinoïdes, au propylèneglycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée.**
- chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave.
- chez les patients qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique.
- chez les patients de moins de 18 ans
- **chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable** et chez les hommes qui veulent concevoir un enfant
- chez les femmes enceintes ou qui allaitent (36) (37) (38) (39)

## 2.2.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Ces médicaments à base de cannabinoïdes sont des psychotropes pouvant induire une dépendance physique et psychologique en cas d'utilisation abusive des produits. C'est pourquoi l'on surveillera l'apparition de changement dans l'humeur du patient, une baisse de ses capacités cognitives et de mémorisation; un modification de la capacité du patient à maîtriser ses pulsions et la réalité qui l'entoure. L'ensemble des soignants et des personnes qui entourent le patient doivent être en mesure de reconnaître ces signes cliniques afin d'en tirer les conséquences. Les effets du produits étant dose dépendant (en quantité et en fréquence), ils tendent à disparaître à l'arrêt du traitement. Dans tous les cas le patient doit cesser de prendre immédiatement son traitement en cas de réactions psychotiques ou d'idée suicidaire, ou même dans le cas d'une confusion ou d'une désorientation. (39)

Les cannabinoïdes ayant aussi des effets sur le système cardiovasculaire, il faudra surveiller l'apparition de tachycardie ou de modification de la tension artérielle dont des phénomènes d'hypotension orthostatique. Comme je l'ai indiqué dans le sous chapitre précédent, tout problème cardiovasculaire exclu de fait l'utilisation de tels produits.

Enfin le THC pouvant modifier les valeurs des seuils épiléptogènes, il faudra faire preuve de prudence dans le cas de patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de maladie assimilable. (39)

Lors de l'instauration de traitement à base de cannabis, il faut veiller à ce que les effets indésirables non supportables ou non tolérés n'apparaissent. Parmi ceux-ci on notera principalement l'apparition des étourdissements qui, si ils devaient apparaître, feront mettre en place une stratégie visant à réduire la dose du médicament et peut être même conduire à son interruption pure et simple. De plus les patients susceptibles de se faire prescrire ce genre de thérapeutique étant généralement suivis pour des douleurs traitées à base de morphinique (comme le fentanyl par exemple dont rappelons le, l'AMM est donnée dans le cadre des accès douloureux paroxystiques chez les patients déjà traités avec un traitement de fond morphinique pour des douleurs d'origines cancéreuses), il faudra se montrer prudent lors de l'instauration de molécules aussi sensibles que le THC. Dans le même sens il faudra aussi faire preuve de la plus grande vigilance chez les malades dont la prescription contient des médicaments à visées sédatives ou psychotropes.

Dans le cas particulier du Sativex<sup>®</sup> il faudra veiller à faire une inspection régulière de la muqueuse orale; en effet, si cette dernière est douloureuse ou enflammée, le patient ne devra pas y vaporiser son médicament. On sait de plus qu'une irritation de la muqueuse est courante lors l'un traitement de longue comme de courte durée dans le cadre de l'utilisation de ce spray oral. (39)

Dans le cadre de conduite automobile ou l'utilisation de machine, le médicament peut réduire et altérer la capacité mentale et/ou physique du patient, le mettant ainsi en danger ainsi que les personnes qui l'entourent. Le patient doit être bien conscient de ce problème grave, et ne pas prendre le volant ou faire toute autre tâche qui exige que son jugement soit optimal. De plus le malade doit aussi connaître les effets additifs du traitement avec d'autre produit comme l'alcool, les opiacés et tout autre modulateur agissant sur le système nerveux central. (39)

La présence d'alcool dans le traitement par Sativex<sup>®</sup> doit être pris en considération chez le patient qui souffre ou ayant souffert d'alcoolisme.

## **2.3 Pour quels patients et dans quelles pathologies prescrire ce traitement.**

Comme dit précédemment le type de patient auxquels ces médicaments sont réservés est relativement restreinte: les patients atteints de cancer et les personnes souffrants de sclérose en plaque.

### **2.3.1 Cancer**

Le cancer est un terme générique appliqué à un nombre important de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes utilisés pour parler de ces maladies sont les tumeurs malignes ou les néoplasmes. La caractéristique principale des cancers et qui les définit est l'apparition rapide et anarchique de cellules anormales dont la croissance s'étend au delà de ses limites habituelles et qui peuvent envahir des zones voisines de l'organisme, voir même se propager à d'autres organes. Cette dissémination porte le nom de métastases et est la principale cause de décès par cancer. Cette définition est celle donnée par l'organisation mondiale de la santé.

Pour soigner ces maladies nous disposons de traitement divers comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie... l'objectif étant bien évidemment la guérison totale de la maladie ou à défaut et le cas échéant de prolonger la vie du patient dans les conditions visant à améliorer sa qualité de vie. L'appui psychologique vient compléter cet ensemble.

Dans le cadre de ces traitements et notamment les traitements médicamenteux, les patients peuvent voir apparaitre nombre d'effets indésirables. Les cas de nausées et de vomissements étant très régulièrement rapportés lors des cures de chimiothérapies données aux patients. On notera bien évidemment tous les autres effets indésirables comme la perte de cheveux, l'atteinte des phanères en général, la desquamation, l'hyposialie, la fatigue voir l'asthénie, le manque d'appétit, des diarrhées, de la constipation... la liste est non exhaustive.

Dans le cas des traitements par chimiothérapie, les médicaments à base de cannabinoïdes ont reçu des autorisations de mises sur la marché dans des cadres d'utilisation bien précis que je développerai plus loin.

## **2.3.2 La Sclérose En Plaque (SEP)**

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. Elle entraîne des lésions qui provoquent des perturbations motrices, sensibles et cognitives. A plus ou moins long terme, ces troubles peuvent progresser vers un handicap irréversible. Le système immunitaire de défense de l'organisme, censé protéger le patient des agressions extérieures, se retourne contre lui et attaque ses propres cellules pour des raisons qui sont pour le moment encore inconnues. (40)

La maladie par le biais de ce mécanisme d'action, attaque les cellules chargées de synthétiser la gaine de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central. Les lésions ainsi créées ont un aspect scléreux (épais et dur) et sont dispersées un peu partout le long des gaines; c'est ainsi que le nom de la maladie prend son sens. Il est alors observé une démyélinisation et par voie de fait généralement le début d'une dégénération axonale. (40)

La sclérose en plaque touche plutôt une population jeune, adulte et se déclare généralement vers l'âge de 30 ans. Cette maladie est la première cause de handicap sévère non traumatique dans cette population! Elle touche 1 homme pour 3 femmes et environ 80000 personnes sont touchées en France. (40)

La sclérose en plaque est une maladie relativement hétérogène d'un patient à l'autre. En effet les symptômes sont très variés et l'évolution de ceux-ci est imprévisible. Dans la grande majorité des cas (environ 85%) la maladie débute par des poussées (forme récurrente-rémittente). Les signes cliniques de la maladie dépendent de la zone du cerveau ou de la moelle épinière qui sont touchés et de leur gravité. Les troubles peuvent être nombreux et de toutes sortes: il peut s'agir de trouble moteurs (avec l'expression d'une faiblesse musculaire), de troubles de la sensibilité, des symptômes visuels comme une diplopie ou une baisse d'acuité; de troubles de l'équilibre avec perturbation de la marche, de troubles urinaires (incontinence, besoin impérieux, parfois rétention urinaire...), de troubles sexuels... Tous ceux-ci peuvent s'exprimer de manière isolée ou associée. (40)

De plus et selon l'évolution de la maladie chez le patient, ces signes cliniques peuvent être associés à une asthénie inhabituelle, des troubles de la mémoire et de la concentration avec chez certains, des épisodes dépressifs.



L'évolution de la maladie étant relativement lente, elle peut s'étaler sur une vingtaine d'années pour certains avant de voir une dégradation franche et l'apparition d'un handicap qui se révèle alors permanent et qui s'aggrave ensuite de manière lente et progressive.

Dans le cas des 15% restant, la maladie est dite primitivement progressive et comme son nom l'indique, elle progresse dès l'apparition des symptômes sans phase de poussées, et est de plus mauvais pronostic. Cette forme est plus tardive dans son apparition puisqu'elle débute en général vers l'âge de 40 ans. (40)

## **2.4 Quels sont les effets bénéfiques pour le patient?**

### **2.4.1 Dans le cas des patients souffrants de cancer**

Comme nombre de substances actives, le cannabis possède une partie qui pourrait être considérée comme thérapeutique. **Le 9 Δ THC, la principale substance** euphorisante du cannabis, est parfois utilisée dans certains pays, dans le traitement du cancer afin d'améliorer la qualité de vie des patients, que se soit dans le cadre de la douleur du manque d'appétit, des nausées ou d'autres pathologies. Des recherches ont montré que le THC entraînait la mort des cellules du gliome humain (une tumeur cérébrale parmi les plus agressives) par apoptose (41). L'apoptose est la mort programmée de la cellule. De plus les cellules saines ne seraient pas affectées par ce phénomène et survivraient donc au "traitement". Il semblerait que le cannabidiol, qui est la deuxième molécule active retrouvée au sein du cannabis, renforce cet effet. (42)

Le THC semble aussi selon une autre étude, exercer une action anti-invasive. Le cannabis s'opposerait ainsi à la prolifération des cellules cancéreuses vers les tissus voisins, une telle activité serait extrêmement utile dans les cas des cancers très invasifs et à haut risque de prolifération. (43)

L'effet antitumoral du THC et des autres cannabinoïdes (naturels et de synthèses) concernent d'autres cancers que les gliomes. Des expériences ont été menées sur des animaux et sur des cultures cellulaires pour voir si d'autres types de cancers répondaient à ce traitement. Et il semble que cela soit le cas: on aura remarqué un

phénomène d'apoptose aussi dans le cancer du sein lors de prise de cannabidiol, d'une mort cellulaire dans des cultures de cellules de cancer de la prostate misent en présence de cannabigérol... Il a été rapporté que l'anandamide endogène possède une action antiprolifératrice. (44)

Les cannabinoïdes participent aussi à la lutte contre l'inflammation, ce qui peut du coup freiner le développement des cancers lorsque l'on sait que 15 à 20% des décès par cancer dans le monde sont liés à la réponse inflammatoire de l'organisme atteint. (45)

Cependant ces résultats doivent être nuancés car les mécanismes d'actions prouvés et mis en évidence ont été réalisés dans un cadre bien précis avec une facilité d'apport du traitement aux cellules: en effet les cannabinoïdes étaient injectés directement dans les tumeurs d'animaux vivants ou dans des cancers créés de manière artificielle. Un seul essai clinique a été fait sur des sujets humains: du THC avait alors été injecté directement dans les tumeurs de neuf patients dans le cadre d'une récurrence d'un cancer cérébral. Malgré un soulagement des symptômes, le traitement expérimental n'a ni guéri ni réduit le taux de récurrence de ce cancer. (46)

Pour prendre un autre exemple, dans le cas de cellules cancéreuses de la prostate, une étude a montré une baisse de 50% du taux de survie des cellules malades qui étaient exposées de manière continue à une concentration en cannabinoïdes environ 10 fois supérieure à la concentration que pourrait obtenir un fumeur de cannabis. La réussite d'un traitement étant évaluée par sa capacité à éradiquer la maladie, il est évident qu'un résultat comme celui-ci ne peut être considéré comme suffisant. On pourrait de plus noter qu'il serait sûrement possible d'augmenter ce pourcentage mais les concentrations à injecter seraient vraisemblablement bien trop importante pour le patient et impliqueraient de fait des effets indésirables évidents. (46)

Dans le cadre des chimiothérapies, la principale plainte des patients concerne les nausées et les vomissements dont ils sont victime du fait de l'agressivité des molécules traitantes et de leurs modes d'actions. Le cannabis est une des substances qui peut soulager les patients qui en souffrent mais nous verrons plus loin que ces molécules ne sont jamais les premières utilisées pour traiter ces désagréments dans les pays qui l'autorisent. Nous regarderons d'ailleurs les effets de cette classe thérapeutique versus d'autres traitements plus conventionnels.

Lors d'un cycle de chimiothérapie, les patients peuvent aussi avoir des réactions d'intolérance aux cytotoxiques et voir apparaître de la fatigue, une inflammation des muqueuses ou des douleurs. Le cannabis grâce aux propriétés que nous lui connaissons, soulage l'ensemble de ces symptômes. (47)

Le cannabis est, toujours dans le cadre du traitement des cancers, utilisé pour stimuler l'envie des patients à se nourrir en cas de manque d'appétit (comme c'est le cas chez les patients immunodéprimés par le VIH) (48)

Enfin les cannabinoïdes agissant sur l'anxiété et sur la douleur, les patients semblent plus sereins face à la maladie et aux effets des médicaments anticancéreux, le seuil de tolérance des patients semblant évoluer de manière positive chez les usagers de cannabis. Il existe d'ailleurs de solides preuves données par des études contrôlées que les agonistes des récepteurs cannabinoïdes ont une action analgésique et tout particulièrement dans les douleurs neuropathiques (cependant aucun pays à l'heure actuelle n'a encore approuvé cette utilisation). Il est postulé que la capacité analgésique des cannabinoïdes pourrait offrir une alternative aux opioïdes pour le traitement des douleurs sévères (49). En outre, les cannabinoïdes agissent en synergie avec les opioïdes et leur utilisation permettrait des doses plus faibles et donc moins d'effets secondaires liés aux opioïdes. Cependant, la plupart des études évaluant la synergie entre les opioïdes et les cannabinoïdes ont été menées chez des sujets sains, il faudrait donc mener des études sur des patients avec des maladies spécifiques comme les patients cancéreux.

## **2.4.2 Dans le cas des patients souffrant de sclérose en plaque**

Un effet bénéfique sur les symptômes de la sclérose en plaques, en particulier la douleur et la spasticité (d'origine spinale), est souvent évoqué. On remarque chez les patients atteints de SEP un affaiblissement musculaire, des maladroitness et des troubles de l'activité motrice fine ainsi qu'une augmentation du tonus musculaire, des douleurs et des contractions involontaires (spasmes). Des études menées montrent bien une amélioration des symptômes mais il semblerait que celle-ci soit relativement modeste.(46)

Dans le cadre d'une étude menée en Suisse en 2001, 57 patients avaient été inclus. Selon le protocole certains avaient reçu 10 jours de placebo puis de l'extrait de cannabis pendant 17 jours et d'autres avaient reçu le traitement de manière inversée au premier groupe. Il faut noter que la prise de cannabis s'était faite de manière progressive avec des gélules contenant de 2.5 mg à 30 mg de THC.

A l'issue de cette phase, des professionnels (physiothérapeutes) formés spécialement pour évaluer le tonus musculaire des patients ont mesuré la variation du dit tonus chez les patients "traités". Parallèlement à cela, on a demandé aux patients de noter leur ressenti par rapport à leurs spasmes au cours de l'étude afin de les comparer aux résultats mesurés par les chercheurs. En comparant les résultats, ces derniers n'ont pas mesuré de manière significative de différence entre le placebo et le traitement par le THC. (46) (50)

Les effets bénéfiques évoqués sont issus de la déclaration des patients et ne s'accompagnent pas nécessairement d'une vérification scientifique indépendante. Des essais cliniques contrôlés ont montré effectivement des effets bénéfiques du cannabis fumé et des cannabinoïdes ingérés sur la sclérose en plaque, mais les résultats observés ne concordent pas quand on s'attarde à la mesure de spasticité. (46)

En effet dans la plupart des cas, les patients ont rapporté un soulagement subjectif des sensations douloureuses et des spasmes mais les mesures objectives prises par le personnel soignant impliqué dans l'étude n'ont révélé aucune amélioration importante. La raison de cette divergence reste incertaine mais il se pourrait que l'atténuation de la douleur liée aux spasmes soit confondue avec un apaisement des spasmes eux mêmes. (46) (50)

Un autre essai clinique concernant la vessie hyperactive et le soulagement des douleurs a été mené et a montré dans ce cas précis une amélioration des problèmes et de la fréquence des besoins impérieux d'uriner. (51)

On notera donc en conclusion de cette courte partie que les études récentes ne démontrent actuellement pas de manière totalement convaincante les bienfaits que l'on prête au THC dans le cadre du traitement de la SEP. Il faudra cependant noter que l'apport de bienfaits aussi subjectifs soient-ils (effet placebo?), ne doit pas être négligé dans le cadre de l'amélioration psychique et physique d'un patient atteint par une telle maladie.

## **2.5 Quels effets indésirables et quelles conséquences pour le patient.**

Dans le cadre du traitement de la sclérose en plaque et en reprenant l'étude citée précédemment, les chercheurs ont pu constater que la tolérance des doses ingérées variait de 7.50 mg à 30 mg de THC pour les plus élevées et qu'il ne semble pas y avoir eu d'effet d'accoutumance imputable à un usage antérieur du cannabis par certains patients. Il semblerait même que les patients ayant déjà eu une "expérience cannabis" antérieure, ont eu besoin de moins de prise de "traitement" que ceux qui n'y avaient jamais été confrontés.

Sur l'ensemble de l'étude, le même nombre d'effets indésirables ont été ramenés aux soignants dans les deux phases du traitement mais les effets indésirables qualifiés de "graves" par les chercheurs ont été deux fois plus nombreux avec le THC et les incidents dit "sans gravité" ont été inversement deux fois moins nombreux que dans la phase "placebo". (52)

Les problèmes rapportés sont principalement la fatigue voire l'asthénie, des vertiges, de l'euphorie et l'altération des perceptions qui totalisent 63% de tous les effets indésirables signalés. (52)

Dans toutes les études menées, que se soit dans le cadre de cette étude suisse ou pour les mises sur le marché des autres médicaments à base de THC, nombre d'effets indésirables ont été ramenés et sont évidemment tous liés à l'ensemble des propriétés particulières du cannabis et de ses dérivés.

Dans le cas du Sativex<sup>®</sup> par exemple de très nombreux effets indésirables qu'ils soient légers ou modérés sont à rapporter:

- réactions au site d'application (liées à la forme galénique particulière du produit)
- sécheresse de la bouche, douleurs buccales, sensations de brûlures, ulcérations de la paroi buccale
- envie de vomir, vomissements
- fatigue, asthénie
- confusion, étourdissement ou sensation d'évanouissement, trouble de la concentration et/ou altération de la mémoire, hallucinations ou idées étranges, sentiments d'irréalité, sentiment anormal ou d'ivresse
- troubles de l'équilibre
- troubles de l'élocution
- humeur dépressive, dépression, paranoïa ou sentiment de bonheur général
- état High (rire facile et conscience accrue) (39)

D'autres effets secondaires possibles liés encore une fois aux modes d'actions du **cannabis sont des battements rapides du cœur (tachycardie), vertiges, troubles visuels**, douleurs abdominales, indisposition, constipation, diarrhée, indigestion, chutes, faiblesse, soif, coloration dentaire, infection de la gorge, grippe, estomac dérangé, **augmentation ou diminution de l'appétit, mal de tête, spasticité musculaire, rougeur du visage**, sensation de lourdeur, anomalie du goût, toux, irritation de la gorge et hyper ou hypotension. Effets auxquels peuvent être rajoutés l'apparition possible de maux d'estomac, de perturbations de la faculté d'attention, de crises de paniques ou de rétention urinaires (effet qui peut être bénéfique dans le cadre de la vessie hyperactive).

De plus si le patient vient à vaporiser le produit plusieurs fois au même endroit dans sa bouche, il pourrait ressentir une sensation désagréable ou de brûlure. Ce problème se simplifie si l'utilisateur pense simplement à changer régulièrement le lieu de vaporisation. (39)

Que ce soit pour le Marinol<sup>®</sup> ou le Cesamet<sup>®</sup>, la liste des effets indésirables sont les mêmes car la molécule active ayant la même activité pharmacologique il est logique de voir apparaître les mêmes effets. La seule différence avec le Sativex<sup>®</sup> réside dans le fait que l'on ne verra pas apparaître de lésions buccales, les autres médicaments étant pris par voie orale (gélules). (36) (37) (38) (39)

Les conséquences pour le patient sont donc assez importantes, dépendant pour beaucoup du nombre de ces effets secondaires qui s'expriment et de la vigueur avec laquelle ils le font. On notera dans le cas de l'utilisation de ces traitements que les patients sont déjà assez fortement handicapés par la maladie qui les touche (particulièrement dans le cas de la sclérose en plaque) et par conséquent qu'ils possèdent peut être une certaine "capacité" à supporter ces effets indésirables.

## **2.6 Effets bénéfiques versus autres médicaments de classe déjà existante.**

### **2.6.1 Les antiémétiques.**

Dans le cadre des nausées ou des vomissements dans le traitement des cancers qui apparaissent lors des cures de chimiothérapies, il existe beaucoup de molécules différentes:

- les antihistaminiques (diphenhydramine...) mais pas ou peu utilisé dans ce cas précis,
- les antagonistes de la dopamine comme la dompéridone ou le métoclopramide,
- les glucocorticoïdes comme la prednisone, la bétaméthasone ou la prednisolone...,
- les antagonistes 5HT<sub>3</sub> ou sétrons comme l'ondansétron par exemple,
- l'antagoniste des récepteurs de la NK1 avec l'aprépitant,
- et enfin dans certains pays autre que la France, on prescrit les cannabinoïdes (cannabis et marinol<sup>®</sup>).

Les différentes molécules ont été classées dans l'ordre croissant d'efficacité si l'on excepte les cannabinoïdes qui sont ici juste pour être cités vu qu'ils ne possèdent aucune AMM sur notre territoire.

Dans le cadre d'une étude effectuée par le département de psychiatrie de l'université fédérale de Sao Paulo au Brésil, des chercheurs ont cherché à mesurer la valeur bénéfique du cannabis contre les autres traitements conventionnels. Sur 12749 études initialement incluses seules 30 correspondaient parfaitement aux critères de l'étude pour chercher à démontrer la supériorité d'efficacité des cannabinoïdes face aux autres molécules et placebo. Cinq méta-analyses ont été faites, dronabinol contre placebo, dronabinol contre neuroleptique, nabilone contre neuroleptiques, levonantradol contre neuroleptique et patient utilisant seulement du cannabis ou d'autres drogues. (53)

Ces études ont effectivement montré un effet antiémétique supérieur aux autres classes thérapeutiques comme les glucocorticoïdes ou les antagonistes de la dopamine mais n'ont pas montré d'effets bénéfiques supérieurs face aux sétrons ou à l'aprépitant. (53)

## **2.6.2 Les antalgiques.**

Les propriétés antalgiques du cannabis ont été démontrées à de nombreuses reprises même si selon de nombreuses données, le cannabis et ses dérivés seraient moins efficaces contre certains type de douleurs que d'autres opiacés puissants.

Cependant une étude menée dans les années soixante dix aux Etats-Unis chez 36 patients atteints de cancer, a montré que l'administration de 10 et de 20 mg de dronabinol a été aussi efficace contre la douleur lié à leur maladie que l'administration de 10 et 20 mg de codéine. Le dronabinol s'est montré tout aussi bénéfique. Cependant il faut noter que l'état psychologique de certains des patients, a laissé apparaître de nombreux effets indésirables tels qu'une euphorie ou une angoisse. Les auteurs de l'enquête ont laissé à penser qu'une association avec d'autres antalgiques pourrait donner d'autres avantages thérapeutiques. (54)



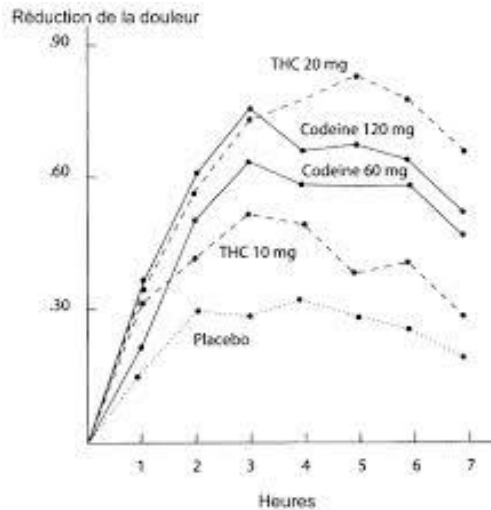


Figure 20: Taux moyen d'atténuation de la douleur suite à l'administration de THC, de codéine et de placebo chez les patients souffrants de douleurs liées à un cancer. (54)

**Des essais sur animaux ont également mis en lumière qu'une interaction entre opiacés et THC augmentait le bénéfice thérapeutique (55).** En Grande-Bretagne, dans une étude de cas individuel, un patient souffrant de douleurs abdominales aiguës, induites par la fièvre méditerranéenne, a pu réduire la dose de morphine en prenant, **réparties sur la journée, cinq gélules d'extrait de cannabis dosées à 10 mg de THC (Holdcroft, 1997).** En plus du THC, l'extrait contenait du CBD (cannabidiol) et du CBN (cannabinol). En 2003, la revue spécialisée *Journal of Pain and Symptom Management* a **publié des résultats similaires issus d'études conduites au Canada (Lynch, 2003).** (56)

D'autres études ont par ailleurs montré que le cannabis utilisé dans le cadre du traitement de la douleur n'avait de réel bénéfice que dans le cas de douleurs chroniques. Dans les cas de douleurs aiguës, il ne semble pas opportun d'utiliser de telles substances face à l'arsenal thérapeutique habituel. (57) (58)

Dans le cadre des douleurs neurogènes, lors de l'utilisation dans les pays où cela est permis, le corps médical se pose régulièrement la question car de nombreuses études ne montrent pas de réels avantages versus d'autres molécules (59). Le point régulièrement soulevé est lorsque les soignants cherchent à cumuler les effets de plusieurs molécules en une seule molécule sans forcément avoir de nombreux effets indésirables: les effets antalgiques chroniques et antiémétiques ou hypnotiques et anxiolytiques par exemple... Le traitement est alors adapté progressivement pour éviter de voir apparaître les effets indésirables du THC ceux-ci étant dose-dépendants. Cependant et une fois de plus il n'existe pas véritablement de choix thérapeutique justifiant pleinement l'utilisation de dérivé du THC aux vues des autres choix thérapeutiques.

## 2.6.3 Effets myorelaxant

Comme évoqué dans la partie 2.4.2 traitant le cas des patients souffrant de sclérose en plaque, le cannabis semble jouer sur la spasticité musculaire chez les patients atteints de sclérose en plaque. Cependant les études n'ont pas prouvé pour le moment de réelle corrélation entre l'effet ressenti par les patients et les effets mesurés de manière objective (46) (50). Attention toutefois à ne pas prendre en compte l'amélioration globale du ressenti du patient qui est théoriquement le centre de l'attention thérapeutique.

Les médicaments prescrits généralement dans le cadre de la sclérose en plaque sont des benzodiazépines (comme le myolastan à l'époque où cela était encore possible, du diazépam...), le dantrium<sup>®</sup> ou un autre antispasmodique : le lioresal<sup>®</sup> (baclofène). Ce dernier est actuellement le plus prescrit pour lutter contre la spasticité musculaire de la SEP. En effet le baclofène agit directement sur le système nerveux central, il stimule les récepteurs GABA, ayant pour conséquence une augmentation de l'inhibition présynaptique freinant ainsi la transmission des stimuli (60) (61). Il en découle une diminution du tonus musculaire et donc une diminution de la douleur liée à la spasticité. Comme tous les médicaments ayant un rôle à jouer sur le système nerveux central, il présente des effets indésirables comme une sédation, une faiblesse musculaire, des nausées, baisse de la tension artérielle, état dépressif, manque d'équilibre, tremblements... (60)

On remarque au vue de la liste des effets indésirables des produits que ceux-ci sont proches voire sont les mêmes que ceux apparaissant lors de l'utilisation de cannabis thérapeutique ou non. A l'heure actuelle et d'après des études déjà menées sur le baclofène notamment, il n'existe pas de raison de préférer un usage du cannabis dans ce cadre précis.

Cependant l'usage du cannabis médicament comme le Sativex<sup>®</sup> ne doit pas être négligé et se doit d'être étudié dans le cas où le patient ne répondrait que partiellement ou pas du tout au traitement conventionnel. Il est à noter tout de même que pour les patients de l'étude qui avaient bénéficié du THC, les chercheurs avaient notés tout de même une amélioration du périmètre de marche.

## 2.7 Risque de dépendance.

Comme montré précédemment dans la partie 1.4 sur le comportement des consommateurs, le cannabis présente un fort risque de dépendance chez les personnes utilisatrices (18). On ne peut donc pas négliger le fait que ce risque de dépendance soit aussi présent chez les patients utilisant de telles substances dans un but médical et dont les substances sont connues, contrôlées et dosées de manière optimale. Même si certains chercheurs (notamment Mr Piazza directeur d'un centre de l'Inserm responsable de la physiopathologie de l'addiction, cité dans un article paru sur RTL.fr) avancent le fait que si les molécules de THC (qui est responsable de l'effet planant et des troubles cognitifs...) et le cannabidiol qui lui diminuerait "l'effet secondaire" du premier cité, sont amenées en proportions égales, on diminuerait le risque de dépendance de manière assez forte: attention toutefois, les diminuer ne sont pas les exclure. (62)

De plus et pour citer un article de l'académie de médecine, " La pharmacocinétique très singulière du THC est liée à son stockage intense et très **durable dans les lipides de l'organisme, en particulier cérébraux, ce qui rend son utilisation complexe** parce que ses effets sont prolongés, **difficiles à prévoir d'un sujet à un autre, et qu'ils favorisent le développement d'une dépendance.**" (63)

Une dépendance physique est avérée, quand bien même le syndrome de **sevrage n'est pas bruyant, eu égard à la persistance très longue du THC dans l'organisme. Après l'arrêt total d'une consommation régulière de cannabis/THC, il faut attendre près de 8 semaines pour ne plus retrouver de dérivés cannabinoïdes dans les urines du consommateur, ce qui est *une situation exceptionnelle pour un médicament.*** (63) En effet c'est un cas rare que de retrouver des traces de médicament aussi longtemps après l'arrêt du traitement, ici expliqué par la lente libération des produits stockés dans les tissus adipeux du patient.

Il est évident que le Sativex<sup>®</sup> peut faire l'objet d'un détournement lié à son potentiel addictif. Il devra donc être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, d'usage de drogues ou d'une toute autre dépendance physique ou psychique. L'usage du Sativex<sup>®</sup> n'est donc pas recommandé chez les patients prédisposés à toute forme de toxicomanie ou à l'abus de médicaments.

**Au cours d'une étude visant à déterminer si Sativex<sup>®</sup> posait un risque d'abus,** avec une dose de quatre vaporisations consécutives soit 10.8 mg de THC, le risque d'abus n'a pas été plus grand avec SATIVEX<sup>®</sup> qu'avec le placebo. (64)

Avec des doses supérieures, soit de 21.6 et de 43.2 mg de THC (issus de pulvérisations de Sativex<sup>®</sup>), **le risque d'abus a été plus grand avec SATIVEX<sup>®</sup> qu'avec le placebo (64)**. Cependant il n'existe pas pour l'instant un recul et des données suffisantes pour affirmer ou infirmer une tendance quelconque concernant un mésusage ou un abus.

En conclusion de cette deuxième partie consacrée au cannabis médical, on aura pu remarquer de nombreuses fois que le cannabis présentait des effets bénéfiques avérés et prouvés sur de nombreux symptômes présents dans le cadre de maladies graves, lourdes et handicapantes. Sa valeur comme antiémétique, comme antalgique ou comme antispasmodique est réelle et mesurable. De nombreux patients en profitent déjà de part le monde et semblent convaincus du bien-fondé de son utilisation. Il va de soit que les médecins prescripteurs de ces médicaments sont aussi convaincus. Cependant il ne faut pas occulter les nombreux effets délétères liés à l'utilisation d'une telle molécule et surtout tous les effets secondaires d'ordre psychologique et physique: les vertiges, les pertes d'équilibres, la faiblesse musculaire, la tachycardie, l'hypotension,... et surtout les effets sur le système nerveux comme l'amnésie, la somnolence, l'anxiété, la dépression, la paranoïa... Il va de soit que tous les traitements présentent des effets indésirables, mais le cannabis ne doit pas forcément être exclu de l'arsenal thérapeutique et peut se voir comme une alternative thérapeutique dans le cas des patients ne présentant pas d'amélioration avec les traitements conventionnels. Dans ce cadre précis, il faudra particulièrement veiller au risque de dépendance réel du produit.

## **III) Les conséquences de la dispensation en officine**

### **3.1 Réglementation**

Comme évoqué au cours de la première partie dans le paragraphe 1.1.6 traitant de la législation en France et dans le monde; les stupéfiants sont dans le droit français, des substances vénéneuses dont l'usage, la culture, la détention, l'importation et la cession sont interdits ou réglementés. Cela concerne toutes les drogues illégales (héroïne, cocaïne, cannabis, champignons hallucinogènes, GHB, LSD... soit à l'heure actuelle environ 170 références. (13) (14)

La législation sur les stupéfiants (loi du 31 décembre 1970 et loi du 5 mars 2007) repose sur trois principes: l'interdiction de l'usage, l'orientation de l'usager selon sa personnalité et son profil à une réponse pénale, d'ordre sanitaire ou pédagogique, et la répression du trafic et des profits. Cela concerne les majeurs comme les mineurs. Agir sous l'emprise de stupéfiant est considéré comme une circonstance aggravante en cas de crime ou de délit. (14)

En conséquence, la loi punit l'usage de drogue par des peines pouvant aller jusqu'à un an d'emprisonnement et à 3750 euros d'amende (article L3421-1 du code de la santé publique) (65). Les dernières lois de prévention de la délinquance du 5 mars 2007 et la circulaire du 9 mai 2008 confirment la volonté des autorités à refuser de banaliser les usages des produits stupéfiants et ici en particulier l'usage du cannabis malgré les demandes répétées pour sa légalisation ou sa dépénalisation par une partie de la population. Cette peine peut être portée à **5 ans d'emprisonnement et/ou 75.000 euros d'amende lorsqu'elle a été commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions** par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport.

L'usager peut se voir aussi dans l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits prohibés selon les modalités fixées par la loi. Les magistrats peuvent par ailleurs prononcer des alternatives à la prison, comme la suspension du permis de conduire, la confiscation du véhicule du prévenu, une interdiction d'exercer sa profession si celle-ci à été utilisée pour commettre l'infraction...

Le prévenu peut même se voir interdire le maintien dans certaines professions soit pour l'usage soit pour l'exigence de moralité que nécessite certaines professions (soignant, force de l'ordre, Air France, SCNF...).

Il est donc interdit de posséder, de vendre, d'acheter, de consommer, de fabriquer ou de délivrer toutes substances classées comme stupéfiant par les autorités. Le cannabis et ses dérivés sont bien évidemment classés dans la catégorie des stupéfiants.

Il a donc fallu pour permettre au Sativex<sup>®</sup> une commercialisation en France, modifier les textes réglementaires afin de ne plus rendre illégale son utilisation.

Ainsi le décret R5132-86 précisait (66):

*" 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."*

Ce décret a été modifié en juin 2013 (décret R.2013-473) (67):

*Publics concernés : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; titulaires d'autorisation de mise sur le marché ; entreprises ou organismes*

*exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique ; professionnels de santé ; pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ; pharmaciens d'officine.*

*Objet : permettre la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés, conformément à la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*

*Notice : le texte modifie l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour permettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou ses dérivés et autoriser les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.*

*Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,*

*Décète :*

*L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est ainsi modifié :*

*1° Devant le premier alinéa, il est inséré un I ;*

*2° Devant le quatrième alinéa, il est inséré un II ;*

*3° Après le cinquième alinéa, il est ajouté un III ainsi rédigé :*

**« 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. »**

Décret signé le 5 juin 2013 par le premier ministre de l'époque Mr Jean-Marc AYRAULT et par la ministre des affaires sociales et de la santé Mme Marisol TOURAINE. Il permet ainsi au personnel soignant et notamment aux prescripteurs et aux pharmaciens, la dispensation de médicaments contenant du cannabis, une substance interdite jusqu'alors sur le marché français.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé au SATIVEX<sup>®</sup>, le 8 janvier 2014, une autorisation de mise sur le marché (AMM).

## 3.2 Dans les officines

Le Sativex<sup>®</sup> va donc suivre la réglementation de délivrance des stupéfiants. Les pharmaciens officinaux ou leurs confrères hospitaliers devront donc délivrer la quantité exacte de produits indiquée sur la prescription et le faire pour une durée maximale de 28 jours.

La prescription initiale du médicament sera réservée aux neurologues et aux médecins de médecines physiques et de réadaptation hospitaliers; et aura une validité maximale de 6 mois. Le renouvellement de l'ordonnance pourra être effectué par un médecin de ville conformément à la réglementation en vigueur dans notre pays. Cette réglementation avait été recommandée par la commission des stupéfiants et psychotropes de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé lors d'une session en septembre 2013 et ses recommandations ont été suivies par les autorités excepté sur le fait que cette dernière souhaitait voir aussi les médecins de ville avoir la possibilité de prescrire de manière initiale le Sativex<sup>®</sup>. (68) (69)

Le plus gros point négatif pour les officines est l'obligation de devoir conserver les produits dans un endroit fermant à clé comme pour tous les stupéfiants. Or le Sativex<sup>®</sup> se conserve au réfrigérateur. La question posée est donc de savoir comment conserver selon les normes globales ces produits classés sensibles. Il semble pour l'instant que les seuls choix possibles soit un réfrigérateur qui ferme a clé ou l'utilisation d'un coffre fermé à l'intérieur du réfrigérateur. Dans les 2 cas cela sera de toutes manières des frais supplémentaires à supporter par l'officine si celle-ci n'est pas équipée d'un tel matériel. De plus comment pourra t on certifier le maintien de la température dans le coffre si celui ci est dans le réfrigérateur? Usage de sonde dans le coffre? Le choix semble cornélien... (68)



### 3.3 Risque et criminalité liée aux toxicomanies.

Il n'y a pour l'instant aucun recul en France face à ce cas de "médicament cannabis". Cependant et aux vues des différents pays dans le monde qui ont déjà adopté ce genre de réglementation et d'usage, il ne semble pas que l'usage de ce produit soit fortement détourné à des fins récréatives. Selon une étude réalisée par le laboratoire et répondant aux critères de la FDA (Food and Drug Administration) selon lequel le potentiel abus et dépendance d'une molécule est évalué chez des sujets présentant des antécédents d'usage de substances psychoactives, ce qui permet de s'assurer qu'ils reconnaissent bien les effets. Sur les sept années de commercialisation, seuls deux cas d'abus anecdotiques ont été rapportés. En Angleterre un seul cas d'abus a été rapporté en 2 ans de commercialisation (70). En effet il existe plusieurs raisons à cela:

- Le mélange 50/50 THC/CBD limite l'effet euphorisant du produit.
- Le cannabis fumé permet une "défonce" plus rapide et plus "adaptée" à ce que recherchent les utilisateurs. (Le pic plasmatique et le temps d'apparition du pic sont plus élevés et plus rapidement apparus lors d'une utilisation par voie inhalée).
- Il est bien plus simple de se fournir du cannabis dans la rue que de passer par toute la réglementation médicale.
- Le cannabis est très peu coûteux face au prix du Sativex<sup>®</sup> (plusieurs milliers d'euros par an en Allemagne par exemple), le prix en France n'étant toujours pas fixé par le laboratoire et les autorités de santé.

Les autorités sanitaires ont par ailleurs proposé que soit vérifié quand ce sera le moment le nombre de délivrances par rapport au nombre de remboursements afin d'en voir le détournement potentiel ou la mauvaise utilisation face à l'AMM (stimulation d'appétit chez les VIH+, aide au sevrage (ce qui est une mauvaise idée puisque le Sativex<sup>®</sup> n'en a pas les propriétés)...). (68)

## 3.4 Ethique

Ce chapitre prête à un potentiellement long débat. En effet selon le point de vue de chacun, le cannabis est souvent un point de discorde.

Le cannabis est une drogue, il est bon de le rappeler encore une fois. Et comme toute drogue au sens législatif du terme, il est prohibé et présente de nombreux dangers. Le cannabis est souvent, pour la majorité des utilisateurs, qualifié de drogue douce, comme si certaines substances addictogènes pouvait être douces ou dures... Il va de soit que comparé à de la cocaïne ou de l'héroïne, le cannabis paraît moins "violent" mais tous les mécanismes d'utilisation sont les mêmes: violence potentielle, repli sur soit, exclusion au monde, symptômes de manque, besoin continu de rechercher la prochaine prise... Pour le monde des soignants, il est difficile d'imaginer prescrire ou délivrer un médicament au cannabis car cela semble aller à l'encontre de sa fonction primaire qui est de soigner.

Le mot "cannabis" fait peur. Les représentations véhiculées par le grand public laissent penser que les soignants deviendront cautions de la mise en place d'une législation plus souple ou moins regardante face l'utilisation de cette drogue. Certains soignants doivent effectivement le penser aussi.

Peut-on dispenser une substance sensible qui peut modifier l'état de conscience de notre patient? Peut-on délivrer un médicament qui pourra modifier la capacité du patient à conduire ou à utiliser quelques machines que ce soit? Je pense que la question posée ici n'est pas la plus adaptée car nous savons que les patients qui obtiendront ce traitement sont des patients qui sont déjà gravement touchés par leur maladie et que la plupart d'entre eux à ce stade médical ne sont plus en mesure de conduire ou de mener une vie "normale".

Il existe un risque pour l'entourage du patient et notamment si de jeunes enfants se trouvent au domicile de la personne malade. Les flacons de Sativex<sup>®</sup> ne sont pas sécurisés pour ces enfants. Seule la bague de sertissage du flacon ne permet pas de l'ouvrir, évitant à l'enfant de le boire mais pas d'empêcher la pulvérisation du produit. Le laboratoire affirme que le risque n'est pas mortel et que les doses restent inférieures aux doses évaluées chez l'animal. Il reste tout de même à bien éduquer le patient au risque que cela peut potentiellement représenter pour sa famille ou pour ses proches. (68)

D'un point de vue religieux, le débat est aussi complexe, dans la religion chrétienne par exemple, l'utilisation du cannabis n'est pas explicitement citée mais

l'interprétation des écrits bibliques ne laissent que peu de doute: *"Tout m'est permis, mais tout n'est pas utile; tout m'est permis, mais je ne me laisserai asservir par quoi que ce soit."* (71). Dans la religion musulmane, le Coran n'interdit pas le cannabis mais les autorités religieuses le considèrent comme "haram" (interdit) (72). Dans la religion juive, la Torah dicte de limiter l'assouvissement aux désirs terrestres et de ne pas créer de nouveaux désirs (73). Dans un pays laïque comme la France, la question religieuse peut quand même être posée: un soignant peut-il refuser de donner du Sativex® à un malade? Dans le cas inverse la question ne se pose pas puisque le patient est libre de choix si on l'a suffisamment éclairé.

Nombreux sont les produits classés comme stupéfiants que nous délivrons déjà quotidiennement pour certains d'entre nous sans que cela ne nous pose de problèmes de conscience. Nous délivrons déjà de la morphine ou des dérivés morphiniques qui pourtant sont aussi addictogènes. La société gère des produits d'aides aux sevrages comme de la Méthadone® ou du Subutex® qui pourraient tout autant amener à poser ces mêmes questions d'éthique. Ce médicament est un produit qui doit soulager un patient malade, atteint par une maladie grave, incurable pour l'instant et qui présente de lourds désagréments. Peut-on sciemment laisser de côté un choix thérapeutique qui pourrait soulager certains malades même si ce n'est que partiellement et momentanément? La limite entre le médicament et la drogue a toujours été et sera toujours fine. Ne voit-on pas occasionnellement des détournements abusifs de substances comme la codéine, l'oxomémazine... pourtant en vente libre, dans un usage toxicomane? Combien d'autres substances sont détournées ou abusivement utilisées? Citons par exemple le bromazépam, la buprénorphine ou le zolpidem! Il me semble que le risque d'abus et de dépendance est bien plus élevé ici que dans le cadre de l'utilisation médicale du cannabis au vu de la restriction importante de l'AMM. Il conviendra aux soignants d'être vigilant et de respecter la législation pour qu'un minimum de problèmes ne surgissent.

Nous ne devons pas oublier que le choix que nous avons fait est celui d'aider, de soigner et d'apporter chaque jour une aide médicale à ceux qui en ont besoin, ceux qui souffrent, ceux qui ont une addiction, ceux qui ont une maladie sévère ou non... Rappelons nous, dans les serments des pharmaciens, qu'il est noté *"de ne jamais oublier ma responsabilité et les devoirs envers le malade et sa dignité humaine"*. Et pourquoi le Sativex® ne pourrait-il pas apporter un peu plus de dignité humaine sous prétexte qu'il est issue d'une substance interdite? Le législateur a déjà répondu à cette question puisqu'il existe une AMM pour ce produit, mais posons nous la question dans le cas où les soignants n'auraient pas la volonté de prescrire ou de dispenser ces produits.

## **Conclusion:**

Le cannabis est une plante plébiscitée ou décriée de manière importante dans grands nombres de pays. Certains l'interdisent, d'autres le tolèrent, les derniers en vendent aux coins des rues. En France la législation est très stricte et pour de nombreuses raisons: le risque pour les utilisateurs est extrêmement important. Les consommateurs sont des personnes qui deviennent dépendantes et qui inconsciemment souffrent par son utilisation. Les effets indésirables sont nombreux, bouffées délirantes, crise d'angoisse, paranoïa, modification de la perception visuelle auditive tactile et spatio-temporelle, altération du raisonnement et du comportement... Toutes ces raisons, en plus du fait que le sevrage à la substance est très compliqué, ne laissent aucun doutes quant au comportement à adopter vis à vis du cannabis "drogue".

D'autre part, le cannabis "médicament" présente lui aussi de nombreux effets indésirables, les mêmes d'ailleurs que ceux du cannabis "drogue" (les substances étant les mêmes dans des proportions maîtrisées et non inhalées); mais il offre malgré les doutes quant à son efficacité face à d'autres médicaments beaucoup plus traditionnels, une alternative crédible dans le choix thérapeutique qui peut être apporté aux patients. Les effets médicaux du cannabis ont été découvert il y a cela de nombreux siècles, son efficacité était connue mais son coté sombre aussi. Depuis si longtemps les hommes utilisent toutes sortes de drogues végétales afin de soulager ses malades, pourquoi ne pas laisser sa chance au Sativex®? Un certain nombres de voix risquent encore de se lever face aux décisions prises par les autorités de santé. Mais pourquoi ne pas laisser le choix aux patients de pouvoir se soigner un peu mieux? Ne serait-ce que pour lui laisser le sentiment que l'on cherche à l'aider, qu'il ait la sensation de voir une amélioration sur ses spasmes musculaires même si cela peut pour certaines études n'être qu'une illusion? Il a été montré une efficacité réelle du Sativex® **notamment, la question que l'on devrait se poser, c'est de savoir si l'on peu laisser un patient souffrir et ne pas lui laisser une chance d'améliorer ses symptômes.** Pourquoi pour une fois, après l'avoir informé et éclairé de manière objective et selon ses capacités de compréhension, ne pas laisser le patient choisir en accord avec ses médecins de la marche qui serait la meilleure pour lui, dans la limite du raisonnable et dans les moyens qui nous sont accordés ? Le traitement de la douleur et du cancer avaient été déclarés grandes causes nationales sous la **présidence de Mr Chirac, où en est on aujourd'hui ?**

## **Bibliographie**

- (1) [http://www.plantes-botanique.org/famille\\_cannabaceae](http://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae) (dernière consultation septembre 2014)
- (2) <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/botanique-et-cannabis/> (dernière consultation septembre 2014)
- (3) <http://www.cannabis-medecin.fr/index.php/formes-consommees> (dernière consultation septembre 2014)
- (4) <http://www.thehighestcoffeeshop.nl/page8.php> (dernière consultation septembre 2014)
- (5) <http://www.analgesique.wikibis.com/tetrahydrocannabinol.php>, dernière consultation septembre 2014)
- (6) Turner, Hadley, et coll., P. 1973. Constituents of Cannabis Sativa L., VI: Propyl Homologues in Samples of Known Geographical Origin. J. Pharm. Sci. 62(10):1739-1741
- (7) UNODC (2012), Cannabis market, dans World Drug Report 2012, 40-50.
- (8) Ben Lakhdar C. (2007), **Le trafic du cannabis en France: estimations des gains des dealers afin d'apprécier le potentiel de blanchiment, OFDT, Paris.**
- (9) Beck François et al., « Consommation et surconsommation de cannabis : apports et limites de l'épidémiologie », Psychotropes 1/ 2007 (Vol. 13), p. 9-31  
URL : [www.cairn.info/revue-psychotropes-2007-1-page-9.htm](http://www.cairn.info/revue-psychotropes-2007-1-page-9.htm).  
DOI : 10.3917/psyt.131.0009
- (10) OFDT (juin 2011), *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010*, Revue Tendances, n°76
- (11) COSTES J.-M. (Dir.), *Cannabis, données essentielles*, Saint-Denis, OFDT, 2007, 232 p. p22-38
- (12) Stanislas Spilka, Eric Janssen (OFDT) et Stéphane Legleye (INED), *Détection des usages problématiques de cannabis: le cannabis abuse screening test (CAST)*. Note n°2013-01, Saint-Denis, le 03/09/2013
- (13) <http://www.drogues.gouv.fr/site-professionnel/cadre-legal/cadre-legal/> (dernière consultation septembre 2014)

- (14) [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=56C3FD0A62CCA06FA470C8B5DA7DD67D.tpdila21v\\_2?cidTexte=JORFTEXT00000615568&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=56C3FD0A62CCA06FA470C8B5DA7DD67D.tpdila21v_2?cidTexte=JORFTEXT00000615568&categorieLien=id) (dernière consultation septembre 2014)
- (15) Vana Obradovic (OFDT), *Législations relatives à l'usage et à la détention du cannabis: définitions et état des lieux en Europe*, Note n°2011-19 Saint-Denis, le 24 octobre 2011 (mise à jour le 17 janvier 2013)
- (16) <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/index-fra.php> (dernière consultation septembre 2014)
- (17) Roland Gauron, *Le cannabis rapporte déjà gros dans le Colorado*, Le Figaro, 09 janvier 2014, article disponible sur <http://www.lefigaro.fr/international/2014/01/09/01003-20140109ARTFIG00385-le-cannabis-rapporte-deja-gros-dans-le-colorado.php>
- (18) <http://www.drogues.gouv.fr/nc/etre-aide/faq/cannabis/faq-categorie/les-effets-du-cannabis/> (dernière consultation octobre 2014)
- (19) Gilles Furelaud et Florence Noble (Univ. René Descartes Paris V), *Le cannabis: quelques points scientifique*, octobre 2002.
- (20) Hanan Abramovici Ph.D. Affiliations : Division de recherche, de synthèse et de dissémination, Bureau de la recherche et de la surveillance, Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme, Santé Canada, *Renseignement destiné aux professionnels de la santé: Le cannabis et les cannabinoïdes*, fév.2013; rapport disponible sur le site : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-fra.php>
- (21) Lynne B. Whan Ph.D et coll. , *Fertility and Sterility*, Volume 85, Issue 3, March 2006, p. 653-660
- (22) Aversa A, Rossi F, et coll. *Early endothelial dysfunction as a marker of vasculogenic erectile dysfunction in young habitual cannabis users.*. 2008. 20:566-73.
- (23) B Park, JM McPartland, M Glass. *Cannabis, cannabinoids and reproduction - Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, fév. 2004 ; p. 189-197
- (24) J. Bauman, *Marijuana and the female reproductive system, in: Health Consequence of Marijuana Use*, US Government printing office, Washington, DC, 1980, p. 85–97
- (25) Nature Medicine, 19 septembre 2004, DOI : 10.1038/nm1104.

- (26) Chao FC, Green DE, et coll. *The passage of 14C-delta-9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, oct 1976, p.303-317.
- (27) Gorzalka BB, Hill MN et coll., *Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function.*, 2010. 58:91-9.
- (28) Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) Étude « *Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière* », oct. 2005
- (29) DS Janowsky et coll., *Marijuana effects on simulated flying ability*. Am J Psychiatry, 1976, 133: 384-388.
- (30) VO Leirer et coll. *Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance*. Aviation, Space, and Environmental Medicine, 1991, 62: 221-227.
- (31) Académie des sciences. *Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis*. Ed. Tec Doc Lavoisier, 1997, p.72
- (32) J. Costentin, *Neurobiologie du cannabis*, **La Lettre du Psychiatre** • Vol. VIII - no 2 - mars-avril 2012
- (33) INPES et drogues info service, *Guide d'aide à l'arrêt du cannabis*, 240-35914-B, disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/807.pdf>
- (34) P. Vincenzo Piazza et G. Marsciano (INSERM de Bordeaux), *Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication*, revue Science 3 janvier 2014
- (35) [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_720397/fr/acomplia](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_720397/fr/acomplia) (dernière consultation novembre 2014)
- (36) [http://www.cesamet.com/pdf/Cesamet\\_PI\\_50\\_count.pdf](http://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf) (dernière consultation novembre 2014)
- (37) <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=27679> (dernière consultation novembre 2014)
- (38) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/018651s025s026lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018651s025s026lbl.pdf) (dernière consultation novembre 2014)
- (39) <http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-FR-30MAR2012-149598.pdf> (dernière consultation novembre 2014)

- (40) **Bernard Zalc, Directeur de recherche à l'Inserm, à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Paris), *La sclérose en plaque (SEP)*** - Octobre 2014, article disponible sur le site internet : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep> (dernière consultation décembre 2014)
- (41) M. Salazar, A. Carracedo et coll. *Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells*, 2009, *J Clin Invest* 119, p. 1359-1372.
- (42) J.P. Marcu, R.T. Christian, et coll. *Cannabidiol enhances the inhibitory effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival*. 2010, p. 180-189
- (43) Robert Ramer, Burkhard Hin. *Inhibition of Cancer Cell Invasion by Cannabinoids via Increased Expression of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases*, 2007, *JNCI J Natl Cancer Institut* 100: p. 59-69.
- (44) M. Mimeault, N. Pommery, et coll. *Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production*. 2003 , p. 1-12
- (45) P. Nagarkatti, R. Pandey et coll. *Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs*, 2009, *Future Med Chem* 1: p. 1333-1349.
- (46) Centre canadien de lutte contre les toxicomanie, Harold Kalant et Amy J. Porath-Waller, *Dissiper la fumée entourant le cannabis Usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales*, 2014, ISBN 978-1-77178-094-0
- (47) Gamage TF, Lichtman AH. *The endocannabinoid system: role in energy regulation*, 2012, *Pediatr Blood Cancer*, p.144-8. doi: 10.1002/pbc.23367.
- (48) Le Strat Y, Le Foll B. *Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys*, 2011, *Am J Epidemiol.* 174:929-33.
- (49) Jaseena Elikottil, Pankaj Gupta et Kalpna Gupta, *The Analgesic Potential of Cannabinoids*, Nov-Dec 2009, *J Opioid Manag.*; 5(6): 341–357
- (50) Centonze, D., F. Mori, et coll. *Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis*, 2009, *Neurological Sciences*, vol. 30, p. 531–534.



- (51) Freeman RM, Adekanmi O, et coll. *The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS)*. 2006, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*; 17: p. 636–41
- (52) Dr. Claude Vaneyn Médecin-chef Neurologie, Clinique Bernoise, Crans-Montana, *Cannabis et sclérose en plaque*, 26.03.2009, Le fait médical, article disponible sur <http://www.lefaitmedical.ch/fr/articles/cannabis-et-sclerose-en-plaques-8-33> (dernière consultation décembre 2014)
- (53) Machado Rocha, Rosa Olivera, et coll. *Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis*. septembre 2009, *Eur J Cancer Care*, p431-43, doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917
- (54) Noyes et coll. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1975, 18 : p.84-89
- (55) Roberts JD, Gennings C, Shih M. *Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine*. 2006, *Eur J Pharmacol*;530:p.54-8
- (56) Dr Franjo Grotenhermen, *Cannabis en médecine, un guide pratique des application médicale du cannabis et du THC*, 2004, AT Verlag, Baden und München, p.87-89
- (57) Beaulieu P, Ware M. *Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain and other symptoms*, 2007, *Curr Opin Anaesthesiol*; p.473-7
- (58) Holdcroft A, Maze M, et coll. *A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management*. 2006, *Anesthesiology*; 104: p.1040-6.
- (59) Ware MA, et coll. *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial*, 2010; DOI: 10.1503/ cmaj.14.09.14
- (60) <http://www.vidal.fr/substances/482/baclofene/> (dernière consultation janvier 2015)
- (61) Bowery NG, Hill OR, Hudson AL et coll. *Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by action at a novel GABA receptor*. 1980 *Nature* 283 : p. 92-94
- (62) <http://www.rtl.fr/actu/sativex-5-questions-autour-de-ce-medicament-derive-du-cannabis-7768652791> (dernière consultation janvier 2015)

(63) Académie de Médecine, *Communiqué de presse : SATIVEX, un suivi rigoureux en matière de pharmacovigilance et d'addictovigilance s'impose*, publié le 14 janvier 2014.

(64) Schoedel KA, Chen N, et coll. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use*. 2011, Hum Psychopharmacol. 26(3): p. 224-36. doi: 10.1002/hup.1196.

(65) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688171&dateTexte=&categorieLien=cid> (dernière consultation janvier 2015)

(66) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915699&dateTexte=&categorieLien=cid> (dernière consultation janvier 2015)

(67) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027513604&dateTexte&categorieLien=id> (dernière consultation janvier 2015)

(68) ASNM, Commission des stupéfiants et psychotropes, *Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013*, 2013, p. 6-13

(69) ASNM, Commission des stupéfiants et psychotropes, *Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014*, 2014, p. 8

(70) ASNM, Commission des stupéfiants et psychotropes, *Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013*, 2013, p. 10

(71) Paul, *1 Corinthiens 6.12-20*

(72) Muhammad Saed Abdul-Rahman, *Islam: Questions and Answers - Pedagogy Education and Upbringing, 2003, MSA Publication Limited*, p. 123 isbn 978-1-86179-296-9,

(73) Rav Moshé Feinstein, *Iggerot Moshevol. 6, Yoreh De'ah section III*, p. 35

(A) <http://le-cannabis-tpe.e-monsite.com/pages/le-cannabis-qu-est-ce-que-c-est/>

(B) [http://www.normandie-actu.fr/gare-de-rouen-interpelle-avec-12-kg-de-resine-de-cannabis\\_52526/](http://www.normandie-actu.fr/gare-de-rouen-interpelle-avec-12-kg-de-resine-de-cannabis_52526/)

(C) [http://www.cannaweed.com/guides/\\_/apres-la-culture/huile-bho/fabrication-dhuile-avec-de-lalcool-%C3%A0-90%C2%B0-r96](http://www.cannaweed.com/guides/_/apres-la-culture/huile-bho/fabrication-dhuile-avec-de-lalcool-%C3%A0-90%C2%B0-r96)

(D) <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000436.pdf>

(E) <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:CarteEuropeCannabisMedical.png>

(F) [http://www.cesamet.com/pdf/Cesamet\\_PI\\_50\\_count.pdf](http://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf)

(G) <http://www.cesamet.com/patient-about-cesamet.asp>






(H) <https://pharmacycode.com/fda/Marinol>

(I) <http://antiquecannabisbook.com/chap20/NewMarinol.htm>

(J) <https://peterreynolds.wordpress.com/tag/sativex/>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mardi 26 mai 2015

|  |   |
|--|---|
| <p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR<br/>EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Munch Guillaume</p> <p><u>Sujet</u> : Le cannabis, les deux versants : drogue et médicament.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mr Luc FERRARI, Professeur<br/> Directeur : Mr Luc FERRARI, Professeur<br/> Juges : Mme Valérie GIBAJA-HENRION Praticien<br/> hospitalier<br/> Mr François BOOB, Pharmacien<br/> Mr Jean-François AUBERTIN, Médecin</p> | <p align="right">Vu,<br/>Nancy, le 28/4/15</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. FERRARI      M. FERRARI</p>     |
| <p align="center">Vu et approuvé,<br/>Nancy, le 30.04.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie<br/>de l'Université de Lorraine,</p>   <p align="center">Françoise PAULUS</p>  | <p align="right">Vu,<br/>Nancy, le - 7 MAI 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,<br/>Pour le Président et par délégation<br/>Le Vice-Président</p>  <p align="center">Martial DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6896</p> |

N° d'identification :

**TITRE**

**Le cannabis, les deux versants : drogue et médicament**

Thèse soutenue le mardi 26 mai 2015

Par MUNCH Guillaume, Salvatore, Désiré

**RESUME :**

Le cannabis est un sujet d'actualité. Des groupes de personnes de sensibilité parfois différentes remettent régulièrement sur le devant de la scène ce sujet de société toujours brûlant à traiter. Que l'on soit solidaire du pour ou du contre, le sujet mérite que l'on s'y intéresse et que l'on se pose des questions pour essayer d'éclairer un peu le problème.

Dans cette démarche, nous nous intéresserons à comprendre ce qu'est le cannabis. Nous le définirons afin de mieux le connaître, nous verrons ses utilisations, ses mésusages, ses effets (toxiques ou thérapeutiques),... Nous parlerons aussi de législation afin de voir les différentes réponses apportées par la France et d'autres pays par rapport au cannabis drogue et au cannabis médicament, nous tenterons d'ailleurs dans ce travail de montrer la limite entre les deux mondes si limite il y a... Rappelant au passage que le mot "drogue" convient pour définir une substance active d'origine naturelle non transformée qui présente une activité médicamenteuse selon la définition donnée par l'académie nationale de pharmacie.

**MOTS CLES :** Cannabis, drogue, médicament, législation, addiction

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature  |
|--------------------|-------------------------|---|
| Mr Luc FERRARI     | Toxicologie             | Expérimentale <input type="checkbox"/><br>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/><br>Thème <b>6</b> |

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle