



HAL
open science

Revue de la littérature sur l'utilisation des cannabinoïdes en médecine

Camille Becker

► **To cite this version:**

Camille Becker. Revue de la littérature sur l'utilisation des cannabinoïdes en médecine. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805921

HAL Id: hal-03805921

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805921>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle des études de médecine par

Camille BECKER

Le 2 Avril 2020

**REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'UTILISATION DES CANNABINOÏDES EN
MÉDECINE**

Membres du jury

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Juge

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Juge

Monsieur le Docteur Raphaël ALLUIN

Juge et Directeur



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BÉNÉTOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : (*Génétique*)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À MON PRÉSIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur de Neurologie

Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À MON JUGE

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

À MON JUGE

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Professeur de Psychiatrie

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

À MON JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Raphaël ALLUIN

Docteur en Médecine

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour l'intérêt immédiat porté à ce sujet, pour tes conseils éclairés et ta bienveillance, je te remercie sincèrement.

À toutes les personnes qui ont contribué à ma formation

Aux personnes rencontrées au fil de mon internat ou de mes remplacements,

Vous m'avez apporté un peu de votre savoir, de votre expérience ou de votre temps, et je vous en remercie.

Et à certaines rencontres un peu plus marquantes

Thierry P., vous prédisez l'avenir de vos internes avec une justesse parfois déconcertante ! L'expérience, l'humilité et la sensibilité qui vous caractérisent en sont les raisons, et non pas une hypothétique tendance à porter malheur. Par cette thèse qui me permet de clore un chapitre de ma vie, et après un premier essai manqué, je vous remercie sincèrement.

Guillaume G., je me souviens par quel hasard j'ai atterri à Rambervillers, mais je ne pensais pas m'y sentir aussi bien ! L'accueil chaleureux y était évidemment pour quelque chose, mais tu as surtout été pour moi une oreille attentive et d'un grand soutien. Tes conseils ont été précieux et je t'en remercie.

À mes amis

À mes amis de Nancy, rencontrés au fil des ans

Paul, pour avoir été toujours présent, pour ta gentillesse et ta sincérité, et pour contribuer à enrichir le commerce de la bière et des burgers de la ville avec moi, merci !

Caro, « en parlant, on ne change jamais l'opinion des autres, on change quelques fois la sienne », c'est pourquoi je suis contente d'avoir pu te connaître loin d'un amphi ! Pour tes attentions particulières qui arrivent toujours au moment où je m'y attends le moins, merci !

Alice et Clotilde, les années d'internat n'auraient pas été les mêmes sans vous. Votre bonne humeur et vos idées folles adoucissaient les semaines meusiennes. Je suis heureuse de pouvoir partager avec vous, aussi bien les étapes importantes de nos vies, que les moments simples qui rendent belle l'amitié, alors merci !

Anne-Agathe, il y a des amitiés qui continuent de grandir malgré l'éloignement, la tienne en fait partie. Pour ta bonne humeur contagieuse, ta sensibilité, ton sourire qui te rend si belle et ton précieux soutien, merci !

À mes amis de Forbach

Julien, comme une double nationalité, tu es ami nancéien et forbachois. Pour nos vacances de lycéens, pour nos premières années nancéiennes de galère, pour les choses comme elles sont actuellement et pour le charme de chacune de ces époques, merci !

Élise, le plus beau sourire du monde ! Ta simplicité et ta joie de vivre me manquent, mais sont également une des raisons qui font que certaines choses ne changent pas totalement, alors merci !

À mes amis d'enfance

Anne-Sophie et Thomas, vous m'avez appris l'amitié. Nos souvenirs d'enfants font partie de moi et ont toute leur place ici, merci !

À mes amis-famille-et-puis-non-en-fait-amis-mais-au-final-on-s'en-fiche-parce-que-ça-ne-change-rien

Guillaume, Nadia, Inès, vous savez à quel point votre présence rime avec bonheur. Je n'oublierai jamais tous nos moments partagés, vos sourires et parfois vos larmes, et je ne me lasserai jamais de nos bonnes tables et de nos discussions enrichissantes. Merci d'être toujours là !

À vous tous que je croise de temps en temps, à vous qui avez laissé votre empreinte, à vous que j'ai toujours plaisir à voir : Jojo, Elo, Marco, Audrey, Bibi, le Tutorat of course, Anne-Cécile, PO, Justine et tous ceux que j'oublie, merci.

À ma famille

Papou, je suis fière des valeurs que tu as su me transmettre, de ta bienveillance et de l'originalité avec laquelle tu l'exprimes, ainsi que de ton humour parfois douteux dont j'ai hérité ! Pour ton amour sans limite, ton soutien inconditionnel et les indispensables soirées autour d'une bière et d'une pizza, merci !

Maman et Didier, vous avez toujours pensé à nous emmener au bout du monde. Pour m'avoir donné envie de découvrir le monde à ma façon, parce que « qui voyage ajoute à sa vie », et pour votre soutien, merci.

Thomas, les moments les plus marquants resteront ceux passés autour d'un verre à refaire le monde, ici ou là-bas ! Merci pour tous ces instants partagés.

À mes grands parents

Mamie Amélie, pour avoir fait de chacun de tes petits enfants un trésor, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée à ta manière, pour tous tes souvenirs de jeunesse racontés encore et encore, et pour avoir toujours su que je préférais la confiture de groseilles, merci !

Papy Claude et Mamie Anne-Marie, merci pour tous ces étés passés entre cousines dans les Gorges du Verdon.

Marie-Louise et Alain, parce que j'apprécie les instants passés avec vous, merci.

À mes oncles et tantes

Clarisse, Bernard, Thérèse, Jean-Paul, Jean-Claude, Christelle, Romy et Gérard, de près ou de loin, merci à chacun de vous pour votre soutien et l'intérêt que vous avez porté à ce projet.

Marion et Martial, pour avoir plus particulièrement suivi toutes mes péripéties, pour toutes nos vacances à la montagne, et surtout pour les fous rires assurés à vos côtés, un grand merci !

Gaby, créatrice du « Fan Club Massy 91 », j'aurais aimé que tu puisses partager ce moment avec nous tous.

À mes cousins et cousines

De près ou de loin, certains m'ont vue grandir, certaines ont grandi avec moi, et d'autres ont grandi sous mes yeux. Cyril, Anne-Gaëlle, Anne-Claire, Maxime, Candy, Colin, Mathieu, Elsa, Charlotte, Margaux : merci pour les bons moments partagés.

Charlotte et Margaux, après avoir juré solennellement que mes intentions étaient mauvaises, c'est un autre serment que je prête aujourd'hui ! J'aime votre façon d'être et de m'apprendre quelque chose à chaque rencontre, alors merci !

Anne-Claire, je ne parlerai pas ici du rut reptilien parce qu'en réfléchissant bien, les choses ont commencé bien avant, grâce aux quelques efforts que tu as du fournir pour avoir le droit de m'approcher et de toucher à mes cheveux (« huuuu »). Pour ta persévérance qui a permis tellement de bons moments, merci mon Croco !

Et puis à Toi !

Sylvain, comme promis, en une seule (longue) phrase : pour la simplicité de chaque moment passé avec toi, pour la sincérité de nos discussions, pour les surprises que tu sais faire, pour les cafés au soleil, pour les petits déjeuners qui n'en finissent plus, pour les brunchs finlandais, pour les footings sous la pluie, pour les dés et le tarot, pour ton sourire quand tu me vois, pour tes connaissances de pointe dans le milieu médical, pour les voyages que j'ai envie de faire avec toi, pour ce qu'on a vécu et pour ce qui reste à venir, et parce que tu me rends heureuse... Merci Bobun !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

SOMMAIRE	21
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	23
LISTE DES ABRÉVIATIONS	24
<i>I. Introduction</i>	26
A. Historique de l'utilisation du cannabis dans le monde	26
B. Composition	28
1. Terminologie	29
2. Médicaments disponibles sur le marché mondial	30
C. Pharmacologie	31
1. Le système endocannabinoïde	31
a) Récepteurs aux cannabinoïdes	31
b) Cannabinoïdes endogènes	32
2. Pharmacodynamie	35
3. Pharmacocinétique	37
4. Interactions médicamenteuses	38
5. Synthèse	39
a) Potentiel thérapeutique des cannabinoïdes	39
b) La prise en charge de la douleur, un domaine prometteur ?	39
<i>II. Aspects législatifs</i>	41
A. Législation en France	43
1. Définitions	43
2. Cannabis récréatif	44
3. Cannabis thérapeutique	45
4. Cadre légal de la prescription en France	45
a) Autorisation de mise sur le marché (AMM)	45
b) Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)	46
5. Cadre légal de délivrance et de remboursement en France	47
6. Ce qui va changer en France	48
B. Législation dans le reste du monde	49
1. Union Européenne	50
a) Cannabis récréatif	50
b) Cannabis thérapeutique	52
2. États-Unis	57
a) Cannabis thérapeutique	57
b) Cannabis récréatif	58
3. Canada	59
a) Cannabis thérapeutique	59
b) Cannabis récréatif	60
c) Implications futures	61
C. Synthèse	62
<i>III. Cannabis dans la littérature</i>	64
A. Cannabis récréatif	64

1.	Effets aigus du cannabis	64
2.	Conduite automobile	65
3.	Consommation chronique de cannabis	66
a)	Troubles de l'usage du cannabis	67
b)	Cannabis et santé mentale	68
c)	Fonctions cognitives	69
d)	Effets respiratoires	70
e)	Effets cardiovasculaires	70
4.	Cannabis et grossesse	71
5.	Le tabac et les polyaddictions, facteurs de confusion	71
B.	Cannabis thérapeutique	72
1.	Effets indésirables	72
a)	Effets indésirables à court terme	73
b)	Effets indésirables à long terme	74
2.	Contre-indications et précautions d'usage	75
3.	Considérations éthiques et pratiques	75
a)	Point de vue des prescripteurs	75
b)	En pratique	76
C.	Perspectives futures	77
<i>IV. Utilisations thérapeutiques du cannabis</i>		78
A.	Efficacité probable	78
1.	Spasticité liée à une sclérose en plaques ou à une lésion de la moelle épinière	78
2.	Douleurs chroniques	79
3.	Épilepsie	81
4.	Antiémétique	82
B.	Efficacité limitée	83
1.	Stimulant de l'appétit	83
2.	Soins palliatifs et cancer	84
C.	Pas d'efficacité démontrée	85
1.	Syndrome de la Tourette	86
2.	Maladie de Parkinson	86
3.	Dépression	86
4.	Anxiété	86
5.	Troubles du sommeil	86
6.	Syndrome de stress post-traumatique (PTSD)	87
7.	Schizophrénie et autres psychoses	88
8.	Glaucome	88
D.	Perspectives futures et orientations de la recherche	88
<i>V. Synthèse et discussion</i>		90
<i>VI. Conclusion</i>		92
BIBLIOGRAPHIE		93
ANNEXES		103

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Structure chimique des trois principaux cannabinoïdes	29
Figure 2 : Distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme	32
Figure 3 : Représentation schématique du fonctionnement du système endocannabinoïde dans le système nerveux	34
Figure 4 : Courbes concentration-réponse des différents cannabinoïdes sur CB1	36
Figure 5 : Législation sur l'usage du cannabis récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège)	52
Figure 6 : Législation sur le cannabis thérapeutique au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège)	54
Figure 7 : Législation sur le cannabis thérapeutique et récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège)	55
Figure 8 : Législation sur le cannabis thérapeutique et récréatif aux États-Unis	58
Figure 9 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis	66
Figure 10 : Polyconsommation régulière de tabac, alcool et cannabis chez les adolescents en 2014 (source ESCAPAD 2014, OFDT)	72
Tableau 1 : Diverses présentations possibles du cannabis et des cannabinoïdes à visée thérapeutique	30
Tableau 2 : Avantages et inconvénients des cannabinoïdes selon la voie d'administration	38
Tableau 3 : Fonctions principales des neurotransmetteurs sous contrôle des cannabinoïdes	39
Tableau 4 : Convention inaugurale de 1961 sur les stupéfiants, modifiée par le protocole de 1972	41
Tableau 5 : Convention de 1971 sur les substances psychotropes	42
Tableau 6 : Deux exemples d'ATU ayant déjà été délivrées en France	47
Tableau 7 : Tableau récapitulatif de la législation sur le cannabis thérapeutique et le cannabis récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège)	56
Tableau 8 : Effets secondaires à court terme des cannabinoïdes médicaux	74
Tableau 9 : Résumé des données issues de revues systématiques de la littérature sur l'utilisation des cannabinoïdes à visée thérapeutique	85
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des données actuelles et des perspectives futures sur les cannabinoïdes en médecine	90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2-AG	2-arachidonoylglycerol
AEM	Agence européenne du médicament
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBD	Cannabidiol
CIH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits à usage humain
CND	Commission on narcotic drug
CSP	Code de la santé publique
DAG	Diacylglycerol
DAGL	Diacylglycerol lipase
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
ECDD	Expert Comitee on Drug Dependance
FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase
FDA	Food and drug administration
HAS	Haute autorité de santé
NASEM	National academies of sciences, engineering, and medicine
NAPE	N-arachidonoylphosphatidylethanolamine
OFDT	Observatoire français des drogues et toxicomanies
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des nations unies
PLD	Phospholipase D
PUI	Pharmacie à usage intérieur
QI	Quotient intellectuel
RACFM	Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales
SEP	Sclérose en plaques
SFETD	Société française d'étude et de traitement de la douleur
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise

SMR	Service médical rendu
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
TEP	Tomographie par émission de positons
THC	Δ 9-tetrahydrocannabinol
UE	Union européenne

I. Introduction

A. Historique de l'utilisation du cannabis dans le monde

Depuis des millénaires, l'Homme utilise le chanvre (nom latin : *Cannabis Sativa L.*) pour ses fibres et ses graines (chènevis), en raison de ses vertus notamment médicinales, mais pas uniquement. On sait par exemple que les premiers papiers en Chine ont été fabriqués à partir de chanvre, technique ensuite utilisée lors de l'impression de la première Bible par Gutenberg au XV^{ème} siècle, sur du papier à base de chanvre et de lin. Matériau très résistant, les fibres de chanvre servaient également à la confection des voiles de bateaux ou de filets de pêche. Les propriétés psychotropes étaient également bien connues et utilisées lors de cérémonies de guérison ou de rites. Le chanvre est décrit comme une plante sacrée dans certains ouvrages indiens ou chinois.

Quant aux propriétés thérapeutiques aujourd'hui recherchées, elles étaient surtout connues en Asie centrale, qui semble être le berceau de l'utilisation du cannabis. Ceci constitue indéniablement le point de départ de la diffusion progressive du cannabis vers le bassin Méditerranéen et les autres continents.

En **Chine**, la première mention de l'utilisation de cannabis à visée médicinale est faite dans un traité de pharmacologie de médecine chinoise, le *Shen Nung Ben Ts'ao*, qui aurait été rédigé en 2737 avant Jésus Christ par l'empereur Shen Nung, père de la médecine chinoise. Cet ouvrage suggère que le cannabis était administré dans des indications extrêmement diversifiées : les douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, les absences mentales, les règles douloureuses, le paludisme ou encore le bériberi. Étant donné que le paludisme est souvent accompagné de céphalées et que le bériberi provoque des troubles neurologiques par carence en vitamine B1, il est tout à fait possible que le cannabis fût utile pour traiter ces symptômes. Le cannabis y est cité comme un des 365 médicaments fort en énergie Yin.

En **Inde** également, l'utilisation du cannabis a été retrouvée dans le livre des *Véda*, qui représente l'ensemble des textes religieux des traditions hindoues, entre 1500 et 1200 avant JC. Il y est question de *Bhang* (feuilles de cannabis séchées), susceptible de calmer la peur et de chasser les mauvais esprits. La médecine traditionnelle hindoue constituant encore aujourd'hui le principal système de soins en Inde (bien que la médecine ayurvédique ne soit pas reconnue par la communauté scientifique), le *Bhang* ainsi que la *Ganja* (fleurs et feuilles supérieures de la plante femelle) sont toujours utilisés et décrits comme des moyens efficaces de stimuler l'appétit, de traiter la lèpre, d'améliorer le sommeil, de retrouver la bonne humeur, et possèderaient des propriétés aphrodisiaques.

En **Egypte** ensuite, on a retrouvé dans les tombes d'Akinéton et de Ramsès II des fragments de cannabis, fibres et pollens, qui témoignent de son utilisation pour les cordages et la médecine.

En **Europe**, du Moyen Âge au XVIII^{ème} siècle, le cannabis est principalement utilisé sous forme de préparations cannabiques à usage externe. Il est souvent cité dans des manuels

d'herboristerie, et dans des traités de médecine, puis au XVIII^{ème} siècle le *New English Dispensatory* recommande l'application à même la peau de racines de chanvre sur les inflammations.

Il faudra attendre le milieu du XIX^{ème} siècle en Occident pour voir l'âge d'or de l'utilisation du cannabis à des fins médicales, allant de pair avec un intérêt croissant pour la plante de la part de nombreux artistes et écrivains.

C'est un irlandais, Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), alors médecin à Calcutta, qui s'intéressa au fort potentiel thérapeutique du cannabis. Il publia en 1839 une synthèse de ses expériences, témoin d'une réelle démarche scientifique puisqu'il alla jusqu'à administrer à des animaux des extraits de cannabis pour en vérifier l'innocuité avant de tester la plante sur des sujets malades. Des teintures de cannabis (extraits de cannabis dans un solvant d'alcool éthylique) furent prescrites à des patients atteints de rhumatismes, du tétanos, de la rage, d'épilepsie ou de *delirium tremens*. Dans son rapport, il affirme qu'en plus de ses propriétés analgésiques puissantes, le cannabis est le « *remède antispasmodique le plus précieux qui soit* ». Ses expériences auront aussi permis de décrire les premiers cas de tolérance, certains patients pour qui l'administration de teinture de cannabis n'ayant pas eu l'effet escompté avouant par la suite avoir déjà une consommation régulière de cannabis. C'est à la suite des conclusions de ce pionnier que l'utilisation du cannabis se développa en Europe et en Amérique où il devint un médicament largement reconnu. De façon plus anecdotique, c'est aussi de ce voyage que provient la dénomination bien connue de « chanvre indien ».

Le cannabis fut alors progressivement intégré aux pharmacopées de différents pays européens, et remplaça pendant un temps les opioïdes, en raison d'effets indésirables moindres. Il fut largement utilisé par de nombreux médecins, dans des indications variées. On sait par exemple que la reine Victoria l'utilisait en 1841 pour soulager ses règles douloureuses. Son médecin personnel, écrivait que « *le chanvre indien, à condition de l'administrer pur et avec précaution, est l'un des médicaments les plus précieux dont nous disposons* » pour soulager presque toute maladie qui s'accompagne de douleur, et notamment la névralgie du trijumeau ou la migraine.

C'est l'entreprise pharmaceutique allemande Merck qui dévoila les premières préparations à base de cannabis en Europe : *cannabinum tannicum* (1882), *cannabinon* (1884) et *cannabin* (1889). Ces médicaments furent prescrits comme somnifères, analgésiques, aphrodisiaques, antinévralgiques, antirhumatismaux ou antidépresseurs notamment. Parmi tous les médicaments à base de cannabis disponibles sur le marché à la fin du siècle, la majorité s'administrait par voie orale, certains étaient destinés à être utilisés par voie externe et quelques-uns seulement par voie inhalée.

Puis au début du XX^{ème} siècle, on vit apparaître un désintérêt progressif pour les plantes médicinales en général en Occident, préférant les molécules d'origine industrielle aux effets jugés plus rapides et plus reproductibles. Non seulement on se rend compte de nombreuses

différences interpersonnelles dans la réaction aux médicaments, mais également d'une grande variabilité de la composition chimique elle-même des extraits de cannabis. C'est également l'avènement de la forme injectable des médicaments ; le cannabis contenant des substances fortement lipophiles, et donc peu solubles, n'est pas adapté à la voie parentérale. On lui préfère alors souvent les opiacés.

En 1925, le cannabis est intégré à la Convention Internationale de l'Opium, premier traité international visant au contrôle des drogues signé en 1912 à La Haye. La plante est alors considérée de la même façon que les autres substances inscrites dans la Convention, à savoir l'opium, la morphine, l'héroïne et la cocaïne.

En 1937, à la suite de la croissance exponentielle de l'utilisation récréative du cannabis, est instaurée la *Marijuana Tax Act* aux Etats-Unis, équivalant à une prohibition mondiale du cannabis. Le cannabis est alors supprimé de la plupart des pharmacopées (Etats-Unis en 1941, France en 1953).

Parallèlement, les travaux de certains scientifiques suscitent tout de même un regain d'intérêt pour le cannabis, avec la découverte en 1942 du premier principe actif du cannabis, le THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol). C'est le médecin allemand Siegfried Walter Loewe, enseignant en pharmacologie, qui résume les connaissances de l'époque sur la chimie des cannabinoïdes dans un ouvrage intitulé *Les principes actifs du cannabis et la pharmacologie du cannabinol*. C'est également l'époque des premiers cannabinoïdes de synthèse, fabriqués et testés au cours d'études cliniques. Le pyrahexyl, utilisé en 1953 pour traiter les symptômes du syndrome de sevrage alcoolique, est le principal dérivé synthétique du THC.

Un nouvel élan et un regain d'intérêt viendront d'Israël en 1964 avec l'identification exacte de la structure chimique du delta-9-tetrahydrocannabinol, en abrégé delta-9-THC (Δ^9 -THC ou THC) par le Professeur Raphael Mechoulam et son équipe. La recherche dans ce domaine connaît alors un certain essor, cependant moindre comparé à celui observé dans les années 90, avec la découverte du système endocannabinoïde. C'est également le début d'une longue bataille entre patients qui réclament le droit à l'utilisation du cannabis, et les différents gouvernements aux approches plus ou moins prohibitives (1)(2).

B. Composition

Le cannabis est une plante qui fait partie de la famille des *Cannabaceae*.

Il existe trois variantes du cannabis : la plus répandue, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, et dans une moindre mesure, *Cannabis ruderalis*.

La plante contient au moins 750 substances chimiques dont des terpènes (responsables du goût) et des flavonoïdes, ainsi qu'une centaine de cannabinoïdes différents, dont les principaux sont le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN). Les cannabinoïdes sont des composés très lipophiles. Le THC représente le principal composé psychoactif en plus de ses autres effets pharmacologiques : hypothermie, anti-

inflammatoire et anti-nociceptif. Le CBD possède plutôt des effets anticonvulsivants et inducteurs de sommeil. Le CBN ne possède pas d'effets pharmacologiques importants connus à ce jour sur le système nerveux central (3). La constitution exacte de la plante n'est pas entièrement connue, et des modifications régulières sont apportées par les différentes études (4).

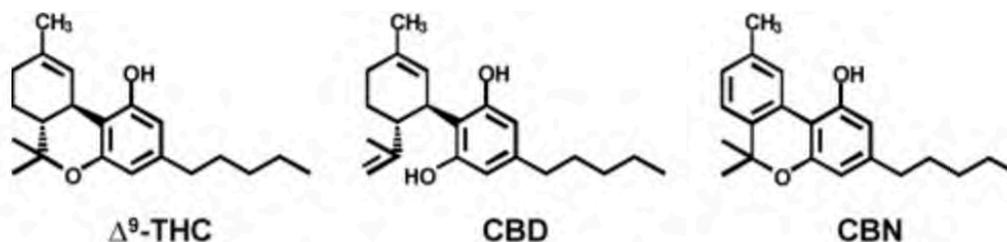


Figure 1 : Structure chimique des trois principaux cannabinoïdes

1. Terminologie

Le cannabis est le nom générique de la plante consommée sous forme d'herbe (Marijuana), de résine (haschisch) et parfois d'huile. La Marijuana est obtenue à partir des sommités florales et des feuilles de la plante, et le haschisch est un dérivé de la résine entourant ces fleurs. L'herbe et la résine se fument généralement sous forme de « joint », une cigarette roulée contenant également du tabac. Certains usagers inhalent la fumée du cannabis chauffé dans un « bang ». Le cannabis peut aussi être ingéré, souvent dans des gâteaux appelés « space-cakes » ou bu en infusion.

Dans la plante fraîche, les cannabinoïdes sont sous forme acide inactive. Leur dégradation, et donc leur activation, se fait par décarboxylation. La décarboxylation se fait par le chauffage de l'herbe.

Le terme « cannabis médical » fait référence à différentes substances, dont la définition de chacune comporte des implications juridiques et médicales diverses :

Le terme général « **préparations à base de cannabis** » désigne les produits dérivés de la plante de cannabis, et qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché pour usage médical. Leur composition peut considérablement varier selon le type de plante, les conditions de culture et de stockage notamment. On retrouve tout d'abord le *cannabis brut*, qui peut concerner toute partie de la plante du genre Cannabis (les sommités florales, la résine compressée ou haschisch). Les *extraits de cannabis* le sont généralement à partir de solvants organiques, et concernent les produits sous forme d'huile. Il existe également des préparations à base de cannabis comme les capsules molles, les teintures ou les produits comestibles. Les *préparations magistrales* sont des médicaments préparés en pharmacie conformément à une ordonnance médicale nominative pour un patient donné.

Exemples de préparations standardisées de cannabis :

- Bedrocan[®] : préparation de fleurs brutes de cannabis administrées par vaporisation
- Bediol[®] : fleurs de cannabis compressées en granules

- Tilray[®] : extrait d'huile de cannabis

Les **cannabinoïdes** représentent une classe de composés chimiques activant les récepteurs aux cannabinoïdes. Il en existe plus d'une centaine dans la plante de cannabis, dont le CBD et le THC sont à ce jour les plus connus. Il existe actuellement quelques cannabinoïdes synthétiques reconnus et approuvés comme médicaments à base de cannabis.

Le terme **médicament** se rapporte à des produits contenant des cannabinoïdes (dérivés de plantes ou de synthèse) bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

2. Médicaments disponibles sur le marché mondial

De plus en plus de pays autorisent l'utilisation de cannabis comme médicament, interdisant par ailleurs le cannabis sous forme de plante. Voici les médicaments à base de cannabinoïdes ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), au moins dans un pays :

- **Nabiximol** (Sativex[®]) : spray sublingual à base de cannabinoïdes (CBD et THC en quantités quasiment égales). L'indication première est le traitement de la spasticité secondaire à la sclérose en plaques, après échec des traitements habituels
- **Nabilone** (Cesamet[®] ou Canemes[®]) : gélules orales à base d'un cannabinoïde synthétique similaire au THC. Leur indication principale concerne les nausées et vomissements secondaires à un traitement par chimiothérapie
- **Dronabinol** (Marinol[®] ou Syndros[®]) : gélules orales contenant du Δ^9 -THC synthétique. Les indications concernent l'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints du SIDA, et les nausées ou vomissements secondaires à la chimiothérapie après échec des traitements conventionnels (5)

Beaucoup plus récemment, une autre molécule a obtenu une AMM européenne. Il s'agit de l'Epidiolex[®], médicament à base de cannabidiol indiqué dans le traitement des épilepsies réfractaires du syndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut. Son statut de médicament lui avait déjà été accordé en 2018 par la Food and Drug Administration (FDA) (6).

Tableau 1 : Diverses présentations possibles du cannabis et des cannabinoïdes à visée thérapeutique

Médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché				
Nom commercial	Cesamet [®] Canemes [®]	Marinol [®] Syndros [®]	Sativex [®]	Epidiolex [®]
Principe actif	nabilone THC de synthèse	dronabinol THC de synthèse	nabiximol Extraits de plantes (CBD et THC)	cannabidiol CBD d'origine végétale
Composition variable en THC et CBD				
Préparations à base de cannabis	Cannabis brut	Préparations standardisées de cannabis		Préparations magistrales

C. Pharmacologie

1. Le système endocannabinoïde

La découverte des principaux cannabinoïdes exogènes, leurs caractéristiques pharmacologiques et de leurs récepteurs spécifiques a permis de se poser la question de l'existence de composés endogènes pouvant interagir avec ces mêmes récepteurs : les endocannabinoïdes.

Le terme cannabinoïdes se réfère à un groupe très hétérogène, regroupant les ligands des récepteurs cannabinoïdes, qu'ils soient endogènes, d'origine végétale ou encore synthétiques.

Ces cannabinoïdes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire d'un vaste système cannabinoïde endogène, composé de ligands endogènes, de leurs récepteurs spécifiques, ainsi que des enzymes nécessaires à la dégradation des endocannabinoïdes (7). La multiplicité des effets thérapeutiques des cannabinoïdes correspond à la diversité de ses interactions avec l'ensemble des systèmes métaboliques et neuroendocriniens (8).

a) Récepteurs aux cannabinoïdes

Deux types de récepteurs aux cannabinoïdes ont été identifiés : **CB1** (récepteur cannabinoïde 1) isolé en 1990 à partir de cerveau de rat (Matsuda et coll., 1990) (9) et **CB2** (récepteur cannabinoïde 2) isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires (Munro et coll., 1993) (10). Ces découvertes ont permis de préciser le mécanisme d'action des cannabinoïdes.

Il s'agit de récepteurs couplés aux protéines G, récepteurs majoritaires dans l'organisme, permettant une réponse cellulaire appropriée par l'intermédiaire de différents signaux. L'activation des récepteurs CB1 et CB2 déclenche une cascade de signalisation dépendante des protéines G_i/G_o : inhibition de l'activité de l'adénylcyclase, diminution de la formation d'AMP cyclique avec une diminution correspondante de l'activité de la protéine kinase A. Ces réactions conduisent notamment à la régulation de l'expression des gènes (11). L'activation des récepteurs CB1 entraîne par ailleurs une inhibition de l'influx de calcium (Ca^{2+}) par la fermeture des canaux calciques, et l'ouverture des canaux potassiques (K^+), permettant alors de moduler la communication synaptique (8).

Les récepteurs CB1 font partie des récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants dans les systèmes nerveux central et périphérique. Ils sont essentiellement localisés dans les terminaisons neuronales des ganglions de la base (activité motrice), du cervelet (coordination motrice), de l'hippocampe (mémoire à court terme), du néocortex (pensée) et du cortex hypothalamique et limbique (appétit et mémoire). On les retrouve également, bien que dans une moindre mesure, dans la substance grise périaqueducule, zone de régulation importante des mécanismes de la douleur, ainsi que dans d'autres organes et tissus, tels que les adipocytes, la rate, le cœur et l'appareil digestif (12).

Les récepteurs CB2 quant à eux sont plutôt présents au sein des cellules immunitaires de l'organisme. Lorsqu'ils sont activés, ils peuvent donc affecter l'activité inflammatoire et immunosuppressive. Les récepteurs CB2 se retrouvent également dans le cerveau, sur la microglie, ce qui pourrait avoir un impact dans le traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (12).

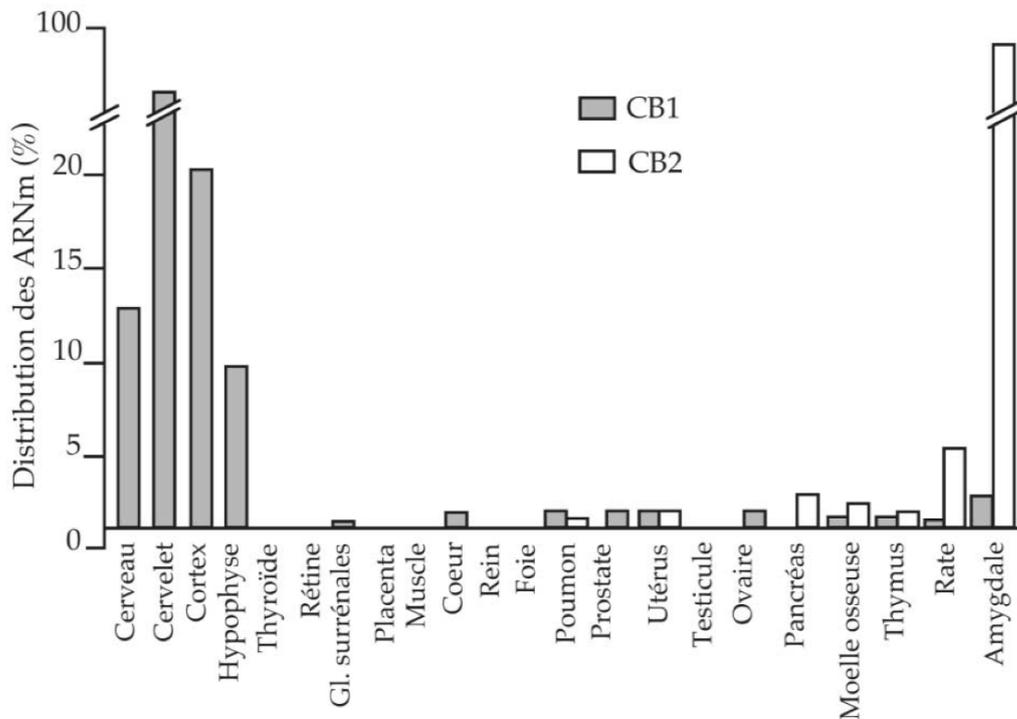


Figure 2 : Distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme (13)

Le récepteur CB1 est donc une cible privilégiée pour les effets psychoactifs des cannabinoïdes, tandis que l'immunomodulation induite par les cannabinoïdes dépend principalement de CB2 (14).

Schématiquement, l'activation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central (SNC) correspond à la suppression de la libération des neurotransmetteurs (GABA, glutamate, noradrénaline, acétylcholine par exemple) aussi bien au niveau des synapses activatrices qu'inhibitrices (8). Cette régulation s'effectue par un rétrocontrôle négatif : les endocannabinoïdes synthétisés au niveau de la membrane post-synaptique diffusent au travers de la fente synaptique pour venir se lier aux récepteurs CB1 pré-synaptiques et ainsi déclencher la cascade de signalisation décrite précédemment (voir figure 3).

Dans les cellules immunitaires en revanche, l'activation du récepteur CB2 provoque une modulation complexe du système immunitaire qui ne sera pas détaillée ici.

b) Cannabinoïdes endogènes

Les endocannabinoïdes sont des messagers lipidiques endogènes, dérivés de l'acide arachidonique, qui agissent sur les mêmes récepteurs que les composés actifs du cannabis. Ils

sont synthétisés « à la demande », par exemple à partir d'un potentiel d'action (dans le système nerveux), à partir de précurseurs des phospholipides membranaires (8).

Il en existe deux principaux : l'**anandamide** (arachidonylethanolamide, un amide d'acide gras) et le **2-arachydonoylglycerol** (2-AG, un ester d'acide gras). Ce sont les deux seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de mimer les effets pharmacologiques du THC.

Les endocannabinoïdes possèdent certaines caractéristiques des neurotransmetteurs ; ils fonctionnent comme des messagers synaptiques rétrogrades. Lorsqu'un neurone post-synaptique est activé, il synthétise et relâche des endocannabinoïdes dans la synapse qui vont alors se lier aux récepteurs CB1 pré-synaptiques et inhiber la libération de neurotransmetteurs : il s'agit d'un rétrocontrôle négatif (14). Ce rétrocontrôle est expliqué plus en détail grâce à la figure 3.

Les endocannabinoïdes sont impliqués dans la régulation des fonctions cognitives (circuits neuronaux du cortex), la mémoire (hippocampe), les émotions (amygdale) et dans la modulation de l'activité motrice (striatum). Les agonistes cannabinoïdes influencent également les voies de la douleur en interagissant avec les récepteurs CB1 dans la matière grise périaqueducale, la moelle épinière et le noyau trijumeau rachidien (15).

Anandamide

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Il existe une corrélation entre les niveaux les plus élevés, et les zones de forte expression du récepteur CB1 (hippocampe, striatum, cervelet et cortex).

L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 (affinité quatre fois supérieure que pour CB2). Il agit comme un *agoniste partiel* des récepteurs cannabinoïdes, mais on sait également qu'il peut se lier à d'autres récepteurs, tels que les récepteurs vanilloïdes (bien que cannabinoïdes et vanilloïdes exercent des effets pharmacologiques opposés, à savoir analgésie et hyperalgésie) (14).

Ces réactions induites par l'anandamide, principal endocannabinoïde, sont d'une importance capitale pour la compréhension du fonctionnement du cannabis. Dans les modèles animaux, les effets protecteurs des agonistes cannabinoïdes s'expliquent en partie par l'inhibition de la libération de glutamate. Cela fait d'eux des agents thérapeutiques potentiels dans le traitement des atteintes cérébrales résultant de maladies dégénératives, et plus particulièrement celles impliquant l'activité inflammatoire des cellules gliales (14).

2-arachidonoylglycérol (2-AG)

Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2 (avec semble-t-il une affinité légèrement plus élevée pour CB1), et reproduit les effets comportementaux du Δ^9 -THC, mais de manière moins puissante. Il semble avoir une puissance et une efficacité plus grandes que l'anandamide une fois lié aux récepteurs cannabinoïdes (8).

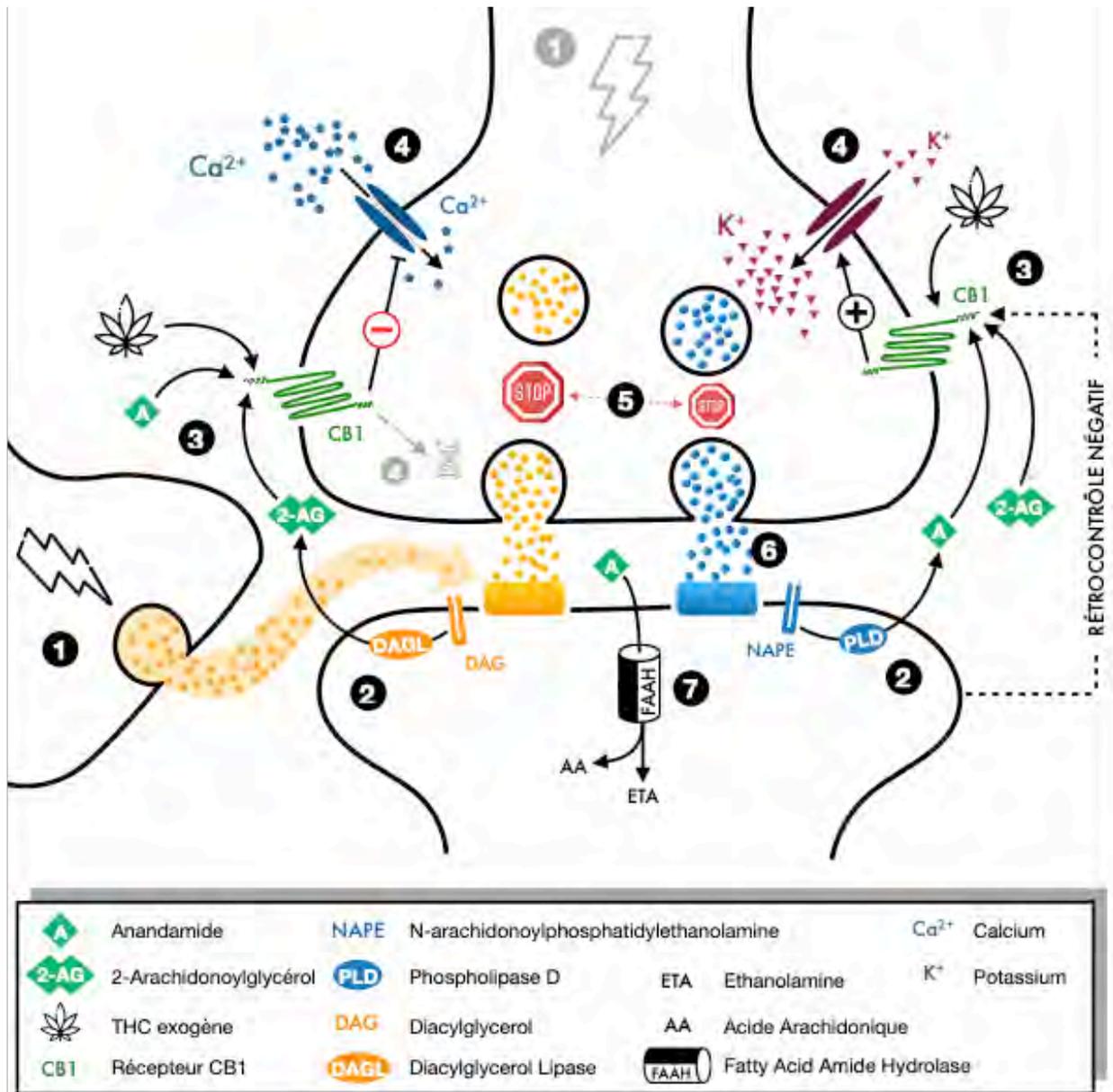


Figure 3 : Représentation schématique du fonctionnement du système endocannabinoïde dans le système nerveux (d'après (8)(11)(16))

1. Un potentiel d'action va libérer des neurotransmetteurs et activer leurs récepteurs spécifiques

2. En réponse à ce potentiel d'action, les endocannabinoïdes sont alors synthétisés *à la demande* dans les terminaisons nerveuses *post-synaptiques* par l'hydrolyse de lipides membranaires :
 - L'anandamide est dérivée du NAPE (N-arachidonoylphosphatidylethanolamine)
 - Le 2-AG provient du DAG (diacylglycerol)
3. Les endocannabinoïdes formés diffusent alors de façon rétrograde vers les terminaisons nerveuses *pré-synaptiques* pour se lier, et activer, les récepteurs CB1. Il s'agit d'un rétrocontrôle négatif.
Le THC exogène vient se lier et activer ces mêmes récepteurs CB1
4. La liaison des cannabinoïdes aux récepteurs CB1 déclenche alors une cascade de réactions :
 - Inhibition de l'activité de l'adénylcyclase et diminution de la formation d'AMP cyclique avec diminution correspondante de l'activité de la protéine kinase entraînant une régulation de l'expression génique
 - Inhibition de l'influx de Ca^{2+} par fermeture des canaux calciques et stimulation des canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation des terminaisons nerveuses pré-synaptiques
5. Il en résulte un *arrêt de la libération des neurotransmetteurs* excitateurs et inhibiteurs
6. Ceux qui ont été libérés vont se lier aux récepteurs post-synaptiques puis être désactivés
7. Les cannabinoïdes rejoignent alors les terminaisons nerveuses où ils sont détruits
 - L'anandamide est catabolisée par la FAAH pour donner de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine
 - Le 2-AG est catabolisé par la MAGL pour donner de l'acide arachidonique et du glycerol
 - Le THC exogène n'est pas métabolisé par les mêmes voies de dégradation que les endocannabinoïdes

2. Pharmacodynamie

Les nombreux cannabinoïdes présents dans le cannabis interagissent avec leurs récepteurs, et induisent des réponses variées (12).

Sur la figure 4, on remarque que le principal composé non psychotrope du cannabis, le CBD, agit comme un *agoniste inverse* ; il peut donc induire un effet opposé à celui de l'agoniste. Le THC agit quant à lui comme un *agoniste partiel* ; il pourra donc induire une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés. Ceci explique que le CBD puisse diminuer l'activité du THC, et donc l'activité psychotrope du cannabis. Sur cette même figure, l'*antagoniste* est représenté par un cannabinoïde synthétique étudié pour le contrôle du poids, le rimonabrant, et l'*agoniste complet* par un autre cannabinoïde de synthèse, HU-210.

Le CBD n'a pas d'affinité directe pour les récepteurs CB1 ou CB2, mais il augmente la concentration d'un cannabinoïde endogène, l'anandamide (12).

Le THC étant un agoniste cannabinoïde, son utilisation répétée produit une stimulation prolongée et excessive du récepteur CB1. Cette surstimulation de CB1 dans l'hippocampe, le cervelet, les noyaux gris centraux et le néocortex pourrait être responsable de bon nombre des effets cognitifs et moteurs du THC, tandis que sa stimulation dans les fibres nerveuses périphériques, le ganglion de la racine dorsale et la matière grise périaqueducale expliqueraient ses propriétés antalgiques (15).

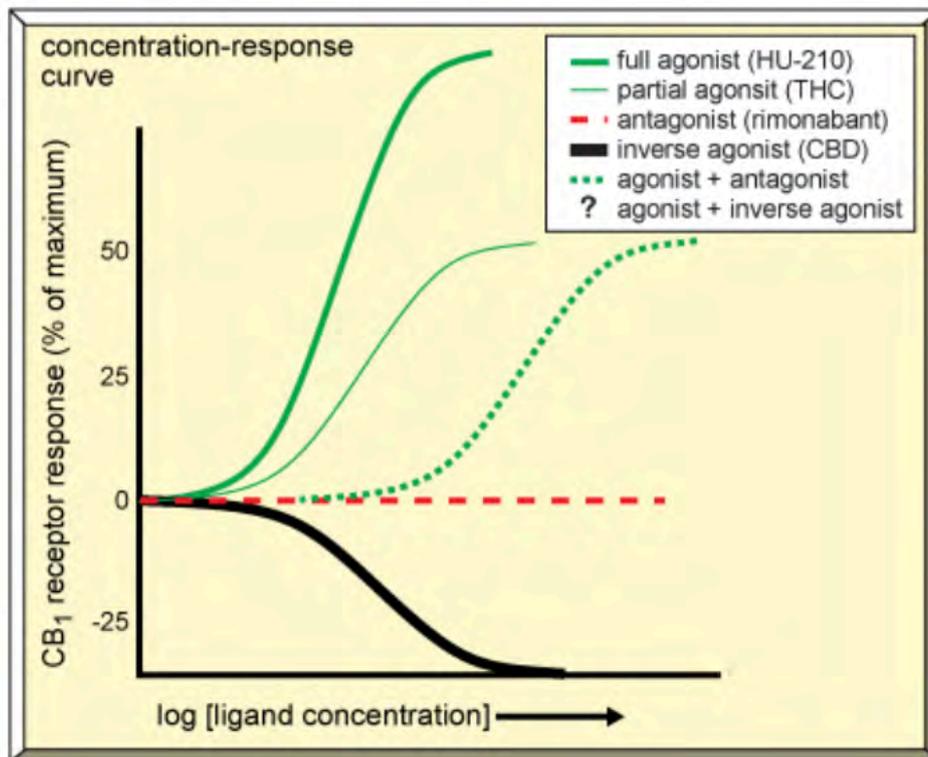


Figure 4 : Courbes concentration-réponse des différents cannabinoïdes sur le récepteur CB1 (12)

Dans les pays où le cannabis a été légalisé, non pas en tant que produit de synthèse, mais en tant que cannabis brut dans diverses préparations (herbe séchée pour être fumée, huiles ou autres) la production n'est pas réellement contrôlée. Les concentrations des différents cannabinoïdes sont donc très différentes d'un produit à l'autre, rendant très difficile la prédiction de la réponse pharmacologique que le produit entraînera. C'est le THC qui possède la meilleure efficacité relative parmi tous les cannabinoïdes connus (12).

On ne sait pas non plus quelle est la proportion exacte d'agonistes, d'agonistes inverses et d'antagonistes dans le cannabis, d'où la difficulté supplémentaire de prédire ses effets selon sa forme et les différentes combinaisons possibles. D'autres cibles de recherches dans la prise en charge de la douleur concernent également divers récepteurs couplés aux protéines G (comme les récepteurs opioïdes), ou encore les TRPV (*Transient Receptor Potential Vanilloïde*) qui sont des récepteurs activés par des substances telles que la capsaïcine (17).

3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité des cannabinoïdes dépend de la voie d'administration, du type de cannabinoïde, du profil de la personne et des éventuels traitements déjà entrepris.

Voie orale

Administré par voie orale, le THC a une biodisponibilité de 23 à 27% chez un consommateur chronique, et de 10 à 14% chez un consommateur occasionnel. L'absorption est lente et aléatoire, avec des concentrations maximales obtenues après une à six heures pour le THC oral. La demi-vie terminale est estimée entre 25 et 36 heures. Le CBD a un profil plasmatique comparable au THC, mais sa demi-vie terminale est plutôt de l'ordre de 9 heures (12).

Ces deux cannabinoïdes ont un profil lipophile semblable, entraînant une accumulation dans le tissu adipeux après une consommation répétée. Cet tissu graisseux devient donc un espace de stockage et implique donc une élimination lente dans l'organisme (18). Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la biodisponibilité des cannabinoïdes par voie orale, due également à l'effet du passage hépatique (12). L'efficacité clinique dépend de la concentration des cannabinoïdes au site d'action (système nerveux central par exemple) et non directement des concentrations plasmatiques, raison supplémentaire expliquant le décalage entre effets cliniques et concentrations maximales (18). C'est une voie d'administration qui convient plutôt aux maladies chroniques, et non aux symptômes aigus.

Voie fumée

Lorsque le cannabis est fumé, environ 30% est déjà détruit par la combustion. Le reste du THC se transforme alors en fumée qui sera inhalée. Jusqu'à 50% de cette fumée inhalée est ensuite expirée, le reste étant métabolisé directement dans les poumons. L'absorption est très rapide, et on estime la biodisponibilité d'une dose de THC fumé entre 10 et 25% (45% avec une pipe). Les effets sont rapides, avec un pic à 9 minutes (12). Ce mode d'administration évite également le métabolisme hépatique. Il existe tout de même une grande variabilité, selon la profondeur de l'inhalation ou encore la durée avant expiration de la fumée.

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des cannabinoïdes selon la voie d'administration (d'après (12)(18))

Voie d'administration	Fumé	Oral	Sublingual	Topique
Début (minutes)	5 à 10	60 à 180	15 à 45	Variable
Durée d'action (heures)	2 à 4	6 à 8	6 à 8	Variable
Avantages	- Efficacité rapide - Facilité d'utilisation	- Symptômes et maladies chroniques - Diversité des présentations (huiles, capsules) - Dosage précis des formes galéniques	- Facilité d'utilisation - Galénique approuvée pour le nabiximol	- Pas d'effets systémiques - Effets localisés (dermatologie, rhumatologie)
Inconvénients	- Effets secondaires - Combustion (perte de produit) - Association fréquente au tabac	- Métabolisme hépatique - Titration difficile - Hétérogénéité interindividuelle	- Prix élevé - Inégalité de disponibilité - Irritation des muqueuses	Peu de preuves d'efficacité

La plupart des études cliniques choisissent la voie orale comme mode d'administration des cannabinoïdes, et ce malgré les difficultés à prévoir la dose-réponse selon les individus. Car même si fumer le cannabis permet des effets plus rapides et entraîne des concentrations sanguines plus reproductibles en évitant le métabolisme hépatique, il est peu éthique de proposer cette voie d'administration et exposer les participants aux risques inhérents au tabagisme (19).

4. Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du THC et du CBD se fait dans le foie ; le THC est catalysé par les cytochromes P450 (CYP) 2C9 et 3A4 alors que le CBD est catalysé par le CYP3A4 seul (18). Il est donc possible que l'administration de cannabinoïdes entraîne des interactions médicamenteuses avec des traitements ou des toxiques métabolisés par ces mêmes enzymes.

En théorie, tout inhibiteur de ces cytochromes est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques de THC et de CBD. Les médicaments inhibiteurs typiques de ces enzymes sont l'acide valproïque, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou les macrolides. La prescription simultanée de telles substances devrait donc nécessiter la surveillance de la survenue d'effets indésirables, et de diminuer les posologies si nécessaire. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques les plus fréquemment rencontrés sont les anticonvulsivants (possiblement utilisés comme antalgiques) qui pourraient eux, diminuer les concentrations de THC et de CBD, et donc leur efficacité.

En pratique, ces effets inducteurs et inhibiteurs ont surtout été observés *in vitro*. Mais la grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des cannabinoïdes ne permet pas d'exclure de telles réactions (18).

5. Synthèse

a) *Potentiel thérapeutique des cannabinoïdes*

Le système endocannabinoïde est donc impliqué dans de nombreux domaines de régulation physiologique, et de l'homéostasie de l'organisme. La fonction principale du système endocannabinoïde étant de réguler la neurotransmission synaptique, il peut donc en théorie influencer de nombreuses fonctions de l'organisme. Il existe des preuves expérimentales de l'interaction des cannabinoïdes avec la plupart des neurotransmetteurs, mais des réactions paradoxales peuvent être observées ; soit en raison de l'emplacement du récepteur dans un circuit neuronal excitateur ou inhibiteur, soit en raison de la multiplicité des circuits neuronaux pouvant générer un même signe clinique. De nombreuses maladies neurologiques se produisent en raison de signaux neuronaux inappropriés, entraînant trop d'excitation, trop peu d'inhibition, ou inversement.

Un exemple de cette complexité concerne la production de dopamine dans le cerveau, molécule associée au plaisir, à la récompense mais également aux conduites à risque et à la dépendance. Un des modèles neurobiologiques admis permettant de rendre compte de la physiopathologie de la schizophrénie est représenté par un excès de dopamine au niveau de la voie méso limbique (symptômes positifs) et un déficit dopaminergique au niveau de la voie méso corticale (symptômes négatifs). On sait également que l'activité de la dopamine peut être freinée par la consommation de cannabinoïdes. De nombreuses études ont montré que des personnes atteintes de schizophrénie consommaient du cannabis (20). Consomment-ils du cannabis pour soulager les symptômes de leur maladie potentiellement induits par un excès de dopamine? Ou au contraire, ont-ils développé cette maladie en fumant du cannabis par hyperstimulation de leurs récepteurs cannabinoïdes (21)?

Le tableau 3 rend compte d'une partie de la diversité des effets potentiels des cannabinoïdes dans l'organisme, sans parler des interactions de ces différents systèmes entre eux.

Tableau 3 : Fonctions principales des neurotransmetteurs sous contrôle des cannabinoïdes

Neurotransmetteur	Implications cliniques
Glutamate (excitateur)	Douleur, épilepsie, mort cellulaire après AVC
GABA (inhibiteur)	Troubles moteurs (moelle épinière), épilepsie, anxiété
Sérotinine	Dépression, anxiété, migraine
Dopamine	Maladie de Parkinson, schizophrénie, vomissements, addictions
Acétylcholine	Troubles neuromusculaires, démence, épilepsie, sommeil
Neuropeptides	Douleur, mouvements, développement neuronal, anxiété

b) *La prise en charge de la douleur, un domaine prometteur ?*

Les modèles expérimentaux les plus nombreux concernent la prise en charge de la douleur. Les cannabinoïdes semblent inhiber la douleur via l'activation des récepteurs CB1 présents au niveau des voies nociceptives des systèmes nerveux périphérique et central, et des récepteurs

CB2 impliqués dans le contrôle des douleurs inflammatoires. Ces études précliniques suggèrent un fort potentiel analgésique des cannabinoïdes, particulièrement dans les douleurs neuropathiques, et les douleurs cancéreuses (22). Une efficacité a également été démontrée grâce à des substances inhibant la réabsorption des cannabinoïdes, augmentant ainsi leur concentration synaptique, ou encore en inhibant les enzymes dégradant les endocannabinoïdes dans la synapse (FAAH : *Fatty Acid Amide Hydrolase*) (23).

La connaissance de ce système endocannabinoïde est la justification biologique à l'administration de cannabinoïdes exogènes dans la prise en charge de nombreux symptômes. Mais les études actuelles ne permettent pas encore de prouver leur efficacité absolue ainsi que leur innocuité (24). Ces découvertes ne doivent pas être la promesse d'un traitement miraculeux, mais plutôt être considérées comme une ouverture vers d'autres études cliniques. Le champ d'application du système endocannabinoïde est tellement vaste, et prometteur, que le nombre de recherches cliniques a considérablement augmenté ces dernières années. Cependant les études cliniques restent trop rares, limitées probablement par le statut illégal du cannabis, et sont souvent d'une qualité méthodologique insuffisante (2).

II. Aspects législatifs

L'Organisation des Nations Unies (ONU) a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler l'usage des stupéfiants et des psychotropes au niveau mondial :

- la Convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée en 1972
- la Convention de 1971 sur les substances psychotropes
- la Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes

Ces trois conventions ont pour but, par le biais d'une intervention internationale coordonnée :

- de limiter la possession, la consommation, le commerce, la distribution, l'importation, l'exportation, la fabrication et la production de drogues uniquement à des *fins médicales et scientifiques*
- de lutter contre le *trafic de stupéfiants*

L'*OICS* (Organe International de Contrôle des Stupéfiants), branche de l'ONU, est chargé d'évaluer les substances relevant de la Convention de 1988. L'*OMS* (Organisation Mondiale de la Santé) doit évaluer le potentiel de dépendance et de dangerosité de chaque produit. Elle est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971. L'expertise est fondée sur des données pharmacologiques, toxicologiques et thérapeutiques.

Classement des stupéfiants

La Convention inaugurale de 1961 sur les stupéfiants, modifiée par le protocole de 1972 classe ces substances en quatre tableaux (25), permettant de différencier les substances considérées comme des stupéfiants en fonction de leur danger pour la santé, du risque d'abus qu'elles présentent et leur plus ou moins grande valeur thérapeutique.

Tableau 4 : Convention inaugurale de 1961 sur les stupéfiants, modifiée par le protocole de 1972 (25)

Convention de 1961			
Tableau I	Tableau II	Tableau III	Tableau IV
- Substances fortement addictives - Risque élevé d'abus	- Substances moins addictives que celles du tableau I - Susceptibles d'abus	- Préparations à faible taux de stupéfiants - Peu susceptibles d'abus - Pas de mesures de contrôle imposées aux drogues qu'elles contiennent	- Substances du tableau I - Risque élevé d'abus - Effets nocifs importants - Sans valeur thérapeutique notable
- Opium - Héroïne - Méthadone - Cocaïne - Cannabis (extraits et résines)	- Codéine - Dextropropoxyphène	- Codéine < 2,5% - Cocaïne < 0,1%	- Cannabis - Héroïne

Classement des psychotropes

L'inscription d'une substance à un tableau de la Convention de 1971 repose sur l'évaluation du potentiel de dépendance et de l'activité sur le système nerveux central, ou de l'existence d'un potentiel d'abus et d'effets nocifs comparables à ceux des substances déjà inscrites, ainsi que sur l'évaluation des risques de santé publique ou sociaux encourus. Elle classe également ces substances en quatre tableaux.

Tableau 5 : Convention de 1971 sur les substances psychotropes (26)

Convention de 1971			
Tableau I	Tableau II	Tableau III	Tableau IV
- Drogues dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique - Valeur thérapeutique faible	- Drogues dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique - Valeur thérapeutique faible à moyenne	- Drogues dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique - Valeur thérapeutique moyenne à grande	- Drogues dont le potentiel d'abus présente un faible risque pour la santé publique - Valeur thérapeutique faible à grande
- LSD - MDMA	- Dronabinol - Amphétamines	- Barbituriques - Buprénorphine	- Diazepam

Actuellement, au niveau international, on différencie donc :

- le cannabis, ses extraits et ses résines inscrits sur la **Convention de 1961** sur les **stupéfiants** (tableaux I et IV)
- le Δ^9 -THC synthétique (**dronabinol**) inscrit au tableau II de la **Convention de 1971** sur les **psychotropes**

Le cannabis n'avait encore jamais fait l'objet d'une réévaluation de son classement au sein des différents traités internationaux depuis leur création. Cependant, ces modalités de classement sont probablement sur le point de changer. Rappelons que c'est l'OMS qui est chargée d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de chaque produit et de proposer ensuite un classement à la Commission des stupéfiants de l'ONU (CND). Il ne peut y avoir de modification du classement des stupéfiants ou des psychotropes sans examen préalable du comité d'experts de l'OMS. Cet examen est basé sur des critères précis, et se déroule en deux temps : un examen préalable, puis un examen critique si le premier a montré qu'un classement était possible.

Les examens préalables du cannabis et de ses dérivés ont eu lieu lors du 40^{ème} comité d'experts de l'OMS sur la pharmacodépendance (ECDD), et ont notamment demandé, en attendant un examen critique, que les préparations considérées comme étant à base de CBD pur ne soient plus placées sous contrôle international en raison de leur absence de propriétés

psychoactives (27). En novembre 2018, les conclusions relatives aux examens critiques demandés, étaient les suivantes (27) :

- Retrait des plantes et résines de cannabis du tableau IV de la Convention sur les stupéfiants de 1961 car ils ne présentent pas les mêmes risques que les substances similaires de ce tableau, et que des études ont prouvé l'intérêt d'un usage médical. Elles ne figureraient donc plus qu'au tableau I de la Convention sur les stupéfiants de 1961
- Ajout du dronabinol au tableau I de la Convention sur les stupéfiants de 1961, et passage du tableau II au tableau III de la Convention sur les psychotropes de 1971 en raison du caractère psychoactif de son composé principal, le Δ^9 -THC, et des risques d'abus et de dépendance qui en découlent, tout en reconnaissant son potentiel thérapeutique
- Suppression des extraits et teintures de cannabis du tableau I de la Convention sur les stupéfiants de 1961
- Les préparations à base de CBD ne seront plus placées sous contrôle international à condition qu'elles ne contiennent pas plus de 0,2% de Δ^9 -THC (28)

Les conclusions définitives de l'OMS sont à ce jour toujours en attente.

A. Législation en France

1. Définitions

Les infractions liées aux stupéfiants sont nombreuses, et répondent à des définitions bien précises.

Délit de consommation de stupéfiants

C'est que l'on appelle l'**usage de stupéfiants**. L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants (dont le cannabis fait partie) est, selon les termes de la loi du 31 décembre 1970, passible d'une peine maximum d'un an d'*emprisonnement* et d'une *amende* de 3750 euros (article L. 3421-1 du Code de la santé publique) (29).

Délit de provocation à l'usage ou au trafic de stupéfiants

La frontière entre « consommateur » et « trafiquant » est mince. Même si elle n'est pas suivie d'une consommation, le délit de provocation à l'usage est passible de cinq ans d'emprisonnement et 75000 euros d'amende.

Transport, détention, offre, cession, acquisition, emploi illicite de stupéfiants

Il s'agit du **trafic de stupéfiants**, réprimé par l'article 222-37 du Code pénal.

« Le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants sont punis de dix ans d'emprisonnement et de 7 500 000 euros d'amende. Est puni des mêmes peines le fait de faciliter, par quelque moyen que ce soit, l'usage illicite de stupéfiants, de se faire délivrer des stupéfiants au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance, ou de délivrer des stupéfiants sur la présentation de telles ordonnances en connaissant leur caractère fictif ou complaisant » (30)

En France, il n'existe pas de définition légale précise permettant de différencier la détention pour usage personnel ou pour le trafic. En pratique, cette distinction est faite par les juges.

2. Cannabis récréatif

En France, le cannabis est donc toujours classé comme stupéfiant et soumis aux dispositions de l'article R. 5132-86 du CSP qui interdit sa consommation, ainsi que la production, la fabrication, la détention, l'importation et l'exportation (31).

En plus des sanctions décrites précédemment, les personnes coupables d'un délit d'usage de stupéfiants encourent également depuis 2007, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un *stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants* (article 131-35-1 du Code pénal) (32).

Cependant, depuis 2015 et l'instauration de la *transaction pénale* visant à éviter un passage systématique au tribunal aux auteurs de petits délits comme les usagers simples de cannabis, une simple amende forfaitaire peut être demandée, après accord du procureur de la République (29). S'il est majeur, l'utilisateur peut aussi se voir proposer diverses *mesures alternatives aux poursuites*, qui, si elles sont exécutées, entraînent l'arrêt des poursuites : amende, travaux d'intérêt général, remise du permis de conduire au tribunal, participation à un stage payant de sensibilisation aux dangers de l'usage de stupéfiants.

Si des poursuites sont ordonnées par le procureur de la République, un usager, même mineur, se verra imposer des soins, dans le cadre d'une *injonction thérapeutique*, définie par les articles L. 3413-1 à L. 3413-3 du code de la santé publique (33). Les poursuites sont alors suspendues, mais si l'utilisateur ne se plie pas à cette injonction, ou s'il est une nouvelle fois interpellé pour usage de stupéfiants, le procureur de la République peut alors décider de le traduire devant le tribunal correctionnel.

De plus, à tous les stades du processus pénal, les juges peuvent recourir à une mesure d'*obligation de soins*. Il s'agit d'une mesure judiciaire contraignante prévue par l'article 132-45 du code pénal (34). Elle se distingue de l'injonction thérapeutique par trois aspects : elle ne se limite pas aux usagers de stupéfiants, elle est réservée aux personnes présentant un problème de dépendance, quelle que soit l'infraction concernée, et elle peut être ordonnée par un juge ou un tribunal.

Actuellement en France, ce sont les mesures alternatives aux poursuites qui, dans la mesure du possible, sont privilégiées. Les poursuites sont réservées aux récidivistes ou aux usagers

refusant de se soumettre aux mesures alternatives citées. En pratique, 70% des affaires d'usage de stupéfiants traitées par les parquets font l'objet d'une mesure alternative aux poursuites (35).

3. Cannabis thérapeutique

Des dérogations aux dispositions de l'article R. 5132-86 du CSP peuvent cependant être accordées par l'ANSM : utilisation à des fins de recherche ou fabrication de dérivés autorisés. En 2013, une modification de la réglementation a permis la commercialisation de médicaments contenant du cannabis, dès lors qu'ils possédaient une autorisation de mise sur le marché (AMM) française ou européenne (31).

4. Cadre légal de la prescription en France

a) Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Le décret du 6 juin 2013 autorise ainsi la demande exceptionnelle d'une Autorisation de Mise sur le Marché de spécialités pharmaceutiques à base de cannabis.

Seule une demande a été déposée, et l'AMM obtenue en janvier 2014. Il s'agit du Sativex[®] (nabiximol) indiqué « dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial » (36). Lorsqu'il est indiqué, le médicament bénéficie de conditions particulières de prescription. Il s'agit d'un stupéfiant, sa prescription est donc limitée à 28 jours et doit se faire sur ordonnance sécurisée. La prescription initiale est réservée aux neurologues et aux médecins rééducateurs hospitaliers, mais son renouvellement n'est pas restreint.

Les traitements antispastiques de référence sont le baclofène per os (Lioresal[®], Service médical rendu (SMR) modéré) ou par voie intrathécale (Lioresal[®], SMR important), le dantrolène (Dantrium[®], SMR modéré), ou encore l'injection intramusculaire de toxine botulique (Botox[®], SMR important). Ils ne sont pourtant cités qu'à titre informatif ; le Sativex[®] étant un traitement d'appoint de ces thérapeutiques existantes, et devant être utilisé en association, il a été conclu qu'il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent dans son indication (36).

Ces trois études ont permis aux autorités de santé d'aboutir à ces conclusions :

- Une étude de supériorité (Novotna et coll., 2011), randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, comprenant une phase de pré-inclusion permettant de sélectionner les patients répondeurs au Sativex[®]. Au décours de la deuxième phase en double aveugle, le score moyen de spasticité (mesuré à l'aide d'échelles d'auto-évaluation) avait diminué. La différence entre le groupe placebo et traitement actif concernant la spasticité moyenne était de 0,84 points. Elle a été jugée significative

($p=0,0002$). Parmi les critères d'évaluation secondaires, une amélioration $\geq 30\%$ de la spasticité était également significativement plus élevée dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo (37).

- Une étude de supériorité (Collin et coll., 2007), randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo : il existait une différence significative de 0,52 points de la spasticité moyenne en faveur du groupe Sativex[®] entre les deux groupes de traitement. Cette différence restait cependant inférieure à l'hypothèse définie dans le protocole. Quarante pour cent des participants du groupe Sativex[®] ont ressenti une amélioration $\geq 30\%$ de la spasticité (38).
- Une étude de supériorité (Collin et coll., 2010), randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo n'a pas montré de résultats significatifs (39)

Au vu des données de la littérature, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a réitéré ses conclusions précédentes dans sa synthèse de janvier 2015. Elle émet un avis favorable pour le remboursement (à hauteur de 15%) du médicament malgré une efficacité cliniquement non démontrée du Sativex[®] contre la spasticité, un service médical rendu faible et une amélioration du service médical rendu inexistante, avec seulement 10% de patients répondeurs (40).

Toutefois, en 2020, le Sativex[®] n'est toujours pas disponible en pharmacie. Aucune officine ne le distribue aux patients, car le Conseil Economique sur les Produits de Santé (CEPS) n'a toujours pas fixé de prix pour le médicament, faute d'accord commercial avec le laboratoire distributeur du médicament.

b) Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, est conditionnée par l'obtention préalable d'une ATU. Ces Autorisations Temporaires d'Utilisation sont délivrées par l'ANSM dans certaines conditions :

- spécialités destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- pas de traitement approprié disponible sur le marché
- efficacité et sécurité d'emploi présumées d'après les connaissances scientifiques si la mise en œuvre du traitement ne peut être différée

On distingue deux types d'autorisations : les ATU de cohorte et les ATU nominatives.

ATU dite de cohorte (ATUc)

- Elle concerne les médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées
- Elle s'adresse à des patients traités et surveillés dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT)

ATU dite nominative (ATUn)

- Elle s'adresse à un seul patient, nommément désigné, et ne pouvant participer à une recherche biomédicale
- Elle concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles
- Elle est délivrée à la demande, et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient
- Cette prescription doit s'appuyer sur un référentiel qui recense la majorité des médicaments disponibles en ATU, leurs critères d'octroi et les conditions d'utilisation (41)

Tableau 6 : Deux exemples d'ATU ayant déjà été délivrées en France

Spécialité pharmaceutique	Marinol® 2,5mg	Epidiolex® 100mg/mL
Substance active	dronabinol	cannabidiol
Titulaire	Abbvie Inc (US)	GW Pharmaceuticals (UK)
Critères d'octroi	- Douleurs neuropathiques centrales et périphériques - Après échec des traitements de première ou de deuxième ligne - Prescription réservée aux médecins exerçant dans un centre antidouleur	- En adjuvant au clobazam dans les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet - Enfants âgés de 2 ans ou plus - Après échec des traitements antérieurs - En association avec au moins un traitement antiépileptique

Depuis 2019, la procédure de demande d'une ATU nominative a été simplifiée par l'ANSM qui a développé l'application e-Saturne dans le but d'optimiser les échanges entre les différents intervenants (médecin prescripteur, pharmacien, ANSM), de faciliter les demandes initiales ou de renouvellement et d'améliorer la traçabilité des demandes. Ce logiciel nécessite de disposer d'une carte de professionnel de santé (CPS) et d'un lecteur adapté (42).

Si le médicament concerné ne figure pas au sein du référentiel, ou si la situation clinique diffère par au moins un des critères d'octroi, le médecin prescripteur doit justifier sa demande, qui est ensuite automatiquement transmise à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) via l'application. Le pharmacien envoie ensuite la demande à l'ANSM après vérification de la prescription. Enfin, les ATU sont délivrées par l'ANSM (42).

5. Cadre légal de délivrance et de remboursement en France

Les produits dérivés du cannabis peuvent ainsi être *délivrés* :

- dans le cadre d'une ATU, uniquement dans les Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé autorisés
- dans le cadre d'une AMM, dans les officines de ville comme dans les PUI

- s'il s'agit d'une préparation magistrale, dans les officines de ville ou les PUI (cela nécessite une demande d'autorisation de production ou d'importation par la pharmacie selon l'article 5132-75 du CSP)
- accès libre pour les produits dérivés du chanvre qui contiennent moins de 0,2% de THC

Les produits dérivés du cannabis peuvent être *remboursés* :

- dans le cadre d'une préparation magistrale dévolue à traiter une pathologie grave ou orpheline (sécurité sociale)
- d'une ATU (sécurité sociale)
- d'une AMM (sécurité sociale et assurances privées)

Dans les autres cas, aucun remboursement n'est possible en France (43).

6. Ce qui va changer en France

Après avoir évalué l'intérêt thérapeutique du cannabis dans le traitement de symptômes de certaines pathologies et analysé les expériences d'autres pays, un comité d'experts désigné par l'ANSM a approuvé la mise en place d'une expérimentation à l'échelle nationale de mise à disposition de cannabis thérapeutique en France. L'Assemblée nationale a donné son feu vert à cette étude en octobre 2019 ; elle devrait débuter en 2020, pour une durée prévue de deux ans, concerner environ 3000 patients répartis sur le territoire, et initiée dans des centres hospitaliers de référence pour les pathologies concernées, sur la base du volontariat de chaque professionnel.

Seules cinq indications ont été retenues pour l'expérimentation, en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques conventionnelles déjà entreprises : douleurs neuropathiques réfractaires, certaines formes d'épilepsie sévères pharmacorésistantes, soins de support en oncologie (nausées, vomissements, anorexie), situations palliatives, spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central. L'unique contre-indication à l'initiation de ce traitement concerne les femmes enceintes ou qui allaitent. Une contraception efficace devra être mise en place pour les femmes en âge de procréer. Une mise en garde sur l'aptitude à la conduite automobile et l'utilisation de machines est obligatoire. La prescription sera par contre possible quel que soit l'âge si le bénéfice est supposé favorable compte tenu de la sévérité des symptômes.

Le traitement pourra être prescrit sous forme de fleurs séchées, d'huiles ou de tisanes, avec différents ratios THC/CBD selon les effets thérapeutiques souhaités (THC 1 : 1 CBD, THC 1 : 20 CBD, THC 1 : 50 CBD, THC 5 : 20 CBD, THC 20 : 1 CBD). La forme fumée est exclue de l'expérimentation. L'adaptation posologique se fera par titration, par le médecin jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace et/ou d'effets indésirables tolérables par le patient (51).

Les médecins prescripteurs devront suivre une formation préalable obligatoire, via une plateforme d'*e-learning*, puis une fois l'expérimentation lancée, renseigner de façon systématique le registre national de suivi des patients mis en place par l'ANSM. La dispensation pourra se faire dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) ou en officine. Un relai avec la médecine de ville sera ensuite possible, une fois le traitement stabilisé, et après accord préalable entre les deux médecins.

L'objectif principal de cette phase expérimentale sera d'évaluer en situation réelle le circuit de prescription et de délivrance, ainsi que l'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces conditions. Le cadre expérimental souhaité par l'ANSM vise à sécuriser au mieux la prescription et le suivi des patients :

- *Sécurisation de la prescription* : le traitement ne pourra être initié que par des médecins qui exercent dans des centres de référence et dans les indications visées sur tout le territoire. La participation se fera sur la base du volontariat, et les médecins prescripteurs devront obligatoirement avoir été formés au préalable pour pouvoir prescrire du cannabis
- *Sécurisation du suivi des patients* : mise en place d'un registre national électronique exhaustif qui recueillera également les premières données cliniques françaises d'efficacité et de sécurité (52).

Une interrogation subsiste tout de même : d'où viendra le cannabis thérapeutique nécessaire à cette expérimentation ? Car la législation actuelle interdit la culture de plants de cannabis en France, et plus précisément ceux contenant des taux supérieurs à 0,2% de THC. Dans un premier temps, les plantes et extraits devront donc être importés d'autres pays qui produisent déjà du cannabis à visée thérapeutique, comme le Canada, les Pays-Bas ou l'Allemagne. En effet, de nombreux pays étrangers ont déjà sauté le pas de la légalisation du cannabis thérapeutique, avec pourtant des spécificités propres à chacun. Il faut bien différencier les pays qui autorisent l'usage, voire la culture, de cannabis naturel pour les patients, et qui restent assez rares, de ceux qui autorisent la mise sur le marché de cannabis naturel ou de synthèse.

B. Législation dans le reste du monde

En dépit des conventions internationales relatives au contrôle des drogues, entre 2012 et aujourd'hui, plusieurs États américains, le Canada ainsi que d'autres pays ont mis en place des lois visant à légaliser le cannabis récréatif (46). Ces changements dans le statut légal du cannabis récréatif interviennent alors que tous en autorisaient déjà l'usage thérapeutique, selon différentes modalités. Seuls les situations aux États-Unis et au Canada seront étudiées ici.

Ces initiatives jusque-là inédites, et contraires aux règles du droit international, ont contribué à raviver les débats sur le statut légal du cannabis en Europe. Tolérée dans certains pays,

totallement interdite dans d'autres, la consommation de cannabis est régie par des lois extrêmement variées selon les pays de l'Union Européenne (47).

Il convient cependant de préciser la définition du terme légalisation, communément utilisé dans les débats publics. La *légalisation* est la reconnaissance juridique d'un comportement, qui implique la reconnaissance d'une liberté. Appliquée au cannabis, la légalisation signifie que la détention du produit est autorisée ; sa production et sa distribution peuvent cependant être contrôlées et encadrées par l'État. La légalisation laisse libre l'État de définir le niveau et les modalités de contrôle de l'usage ou de la distribution. Il peut ainsi intervenir sur le prix de vente via la fiscalité, ou peut limiter les conditions dans lesquelles la consommation est autorisée (restriction à certaines catégories de personnes uniquement, ou dans certains lieux). Plusieurs modèles de légalisation sont aujourd'hui appliqués à travers le monde, avec tout de même des points communs : usage réservé aux majeurs, définition stricte des quantités qui peuvent être vendues ou cultivées, et restriction de la publicité notamment (47).

Les deux principaux organismes responsables de l'évaluation et de l'approbation des médicaments sont l'Agence Européenne du Médicament (AEM) et la Food and Drug Administration (FDA). Ces deux institutions n'approuvent pas le cannabis thérapeutique sous forme d'herbe ou d'extraits (5).

1. Union Européenne

a) Cannabis récréatif

Les législations européennes, bien que présentant des similitudes, ne se positionnent pas de façon uniforme dans leur approche répressive concernant le cannabis.

Au sein de l'Union Européenne (ainsi que la Norvège et le Royaume-Uni), on distingue trois groupes de pays, selon leur manière de punir l'*usage* du cannabis :

- Infraction **pénale** dans **six pays de l'UE** : France, Grèce, Suède, Finlande, Chypre et Hongrie (et la Norvège). Tous prévoient la possibilité de peines de prison.
- Infraction **administrative** dans sept pays de l'UE : Portugal, Espagne (usage dans les lieux publics uniquement), Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie.
- Dans **quatorze pays de l'UE** (et le Royaume-Uni), l'usage de cannabis en tant que tel n'est pas interdit par la loi : seule **la détention de cannabis constitue une infraction pénale ou administrative** : Belgique, Danemark, Pays-Bas, Italie, Allemagne, Autriche, Royaume-Uni, Irlande, Malte, République Tchèque, Pologne, Croatie, Slovaquie, Slovénie et Roumanie (cas particulier car l'usage est prohibé mais aucune peine n'est prévue pour le sanctionner).

La *détention* de cannabis constitue une infraction pénale dans la plupart des pays de l'Union Européenne, sauf dans quelques-uns lorsqu'il s'agit de « petites quantités » destinées à l'usage personnel :

- Dans **neuf pays de l'UE**, la détention de « petites quantités » de cannabis pour usage personnel constitue une **infraction administrative** : Portugal, Italie (sanction à partir de la deuxième infraction), Espagne (lieu public), République Tchèque, Slovaquie, Estonie, Lettonie, Croatie, Malte. La sanction applicable varie selon les pays.
- Parmi les **vingt pays de l'UE** (et le Royaume-Uni) qui considèrent la détention de « petites quantités » de cannabis pour usage personnel comme une **infraction pénale**, **sept pays prévoient divers mécanismes juridiques permettant de ne pas la sanctionner** : Allemagne, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Danemark, Pologne, Royaume-Uni.

Les seuils déterminant les « petites quantités » de cannabis sont propres à chaque pays. Par exemple, pour la résine de cannabis, les seuils sont de 3 grammes en Belgique, 5 grammes en République Tchèque ou au Portugal, de 6 à 15 grammes en Allemagne et de 25 grammes en Espagne (47). Ces seuils peuvent avoir plusieurs implications : tout d'abord définir la nécessité ou non de poursuites judiciaires, mais aussi de déterminer la différence entre l'usage personnel, et l'offre qui s'apparente à du trafic.

Ainsi, au sein de l'Union Européenne, huit pays ne considèrent ni l'usage, ni la détention de « petites quantités » de cannabis comme des infractions pénales : Portugal, Espagne (lieux publics), Slovaquie, Estonie, République Tchèque, Italie, Lettonie et Croatie. À noter que les sanctions pénales sont quasiment inexistantes pour ce type de comportement au Luxembourg et en Belgique.



Figure 5 : Législation sur l'usage du cannabis récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège) (47)

Certains pays différencient le cannabis des autres stupéfiants, en ayant une législation moins sévère, alors qu'en France, le cannabis est considéré comme n'importe quel autre stupéfiant. Ces pays sont la Belgique, la Bulgarie, Chypre, l'Espagne, l'Irlande, le Luxembourg, les Pays-Bas, la République Tchèque, la Roumanie et le Royaume-Uni.

À noter également que la quasi-totalité des pays de l'Union Européenne (hormis Chypre et la Bulgarie) a opté pour l'intégration d'une prise en charge sanitaire et sociale pouvant intervenir soit en complément de la peine, soit comme une alternative. Ceci met en avant la représentation selon laquelle le consommateur de drogues en général, et de cannabis en particulier, est au moins en partie victime d'une dépendance qui le dépasse, et qui nécessite un accompagnement médico-social (48).

b) Cannabis thérapeutique

On peut dès lors tenter de comparer cette législation concernant le cannabis récréatif, aux mesures appliquées par chaque pays concernant le cannabis thérapeutique. Les informations suivantes proviennent de la littérature disponible actuellement. Cependant, la grande disparité

des législations au sein de l'Union Européenne et l'évolution rapide des lois rendent parfois difficile l'accès aux informations.

En Europe, il existe deux moyens d'obtenir une AMM pour un médicament : une procédure centralisée, via l'AEM, qui aboutit à une autorisation de mise sur le marché unique et valable dans toute l'Union Européenne, et une procédure décentralisée permettant des autorisations exceptionnelles délivrées par les autorités compétentes de chaque pays.

En théorie, les médicaments à base de cannabinoïdes, et notamment le nabiximol, ont été largement acceptés et leur utilisation est autorisée dans de nombreux pays de l'Union Européenne. Les autres médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques et les préparations magistrales sont beaucoup moins répandus. Cependant, les indications de prescription étant restreintes, et les autorisations nécessaires propres à chaque pays, la délivrance de tels traitements s'avère souvent difficile, bien que légalement autorisée (5)(49). L'obtention d'une AMM pour un médicament n'est pas pour autant synonyme de commercialisation, comme en témoigne l'absence de remboursement du Sativex[®] en France.

Dans les pays concernés, le nabiximol a été approuvé pour la *spasticité réfractaire* aux traitements conventionnels dans la SEP, le dronabinol a été approuvé dans certaines *situations palliatives*, et le nabilone pour les *nausées et vomissements réfractaires* après chimiothérapie chez des patients atteints de cancer. Chaque pays possède son propre système de soins et de remboursement des produits de santé, rendant quasiment impossible une uniformisation des indications de prescription (50).

À ce jour, il n'existe qu'un seul médicament à base de cannabinoïdes ayant bénéficié d'une AMM valable dans toute l'Europe. Il s'agit de l'Epidiolex[®]. Déjà approuvé par les autorités américaines depuis juin 2018, il est recommandé en traitement de seconde intention dans deux épilepsies infantiles sévères et pharmaco résistantes, les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet, chez les enfants de deux ans et plus, en association avec le clobazam, un médicament antiépileptique de la famille des benzodiazépines. Comme pour le Sativex[®] pourtant, il faudra attendre de passer l'étape de la négociation du prix pour qu'il puisse être disponible à la vente (51). Il est en attendant, toujours disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

On distingue trois catégories de pays au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège) :



Figure 6 : Législation sur le cannabis thérapeutique au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège) (5)

- Ceux qui autorisent uniquement les **médicaments** à base de cannabinoïdes

C'est le nabiximol qui est le plus largement autorisé dans chacun des pays suivants : la Belgique, l'Espagne, la France, la Finlande, l'Irlande, l'Islande, le Luxembourg, le Portugal, le Royaume-Uni, la Slovaquie et la Suède (5).

La Finlande peut exceptionnellement autoriser l'usage de cannabis à base de plantes avec l'autorisation spéciale de l'Agence finlandaise des médicaments. Il s'agit d'autorisations accordées de manière individuelle selon les besoins médicaux (5). L'Irlande peut également permettre de manière très exceptionnelle la délivrance d'un permis autorisant le médecin à prescrire et délivrer et le pharmacien à fabriquer, préparer et fournir du cannabis (5).

- Ceux qui autorisent les **préparations magistrales** à base de cannabis, ou l'**herbe brute**

L'Allemagne, l'Autriche, la Croatie, le Danemark, l'Estonie, l'Italie, la Norvège, les Pays-Bas, la Pologne et la Slovénie (5).

L'Estonie possède une législation un peu particulière. Les médicaments à base de cannabinoïdes sont considérés comme des produits non autorisés, mais des produits à base d'herbe brute peuvent être délivrés sur demande exceptionnelle auprès de l'agence estonienne du médicament. Les produits sont alors importés de l'étranger (5).

- Ceux qui n'autorisent le cannabis thérapeutique sous **aucune forme**

La Bulgarie, Chypre, la Grèce, la Hongrie, la Lettonie, la Lituanie et la Roumanie (5).

On constate donc qu'au sein de l'Union Européenne (+ Royaume-Uni et Norvège), on compte 21 pays autorisant le cannabis thérapeutique au moins sous une de ses formes. Parmi ces 21 pays ayant accepté le cannabis à usage médical, 14 d'entre eux autorisent également le cannabis récréatif (voir tableau 7). À part, la Roumanie quant à elle autorise le cannabis récréatif sans permettre l'utilisation de cannabis thérapeutique.

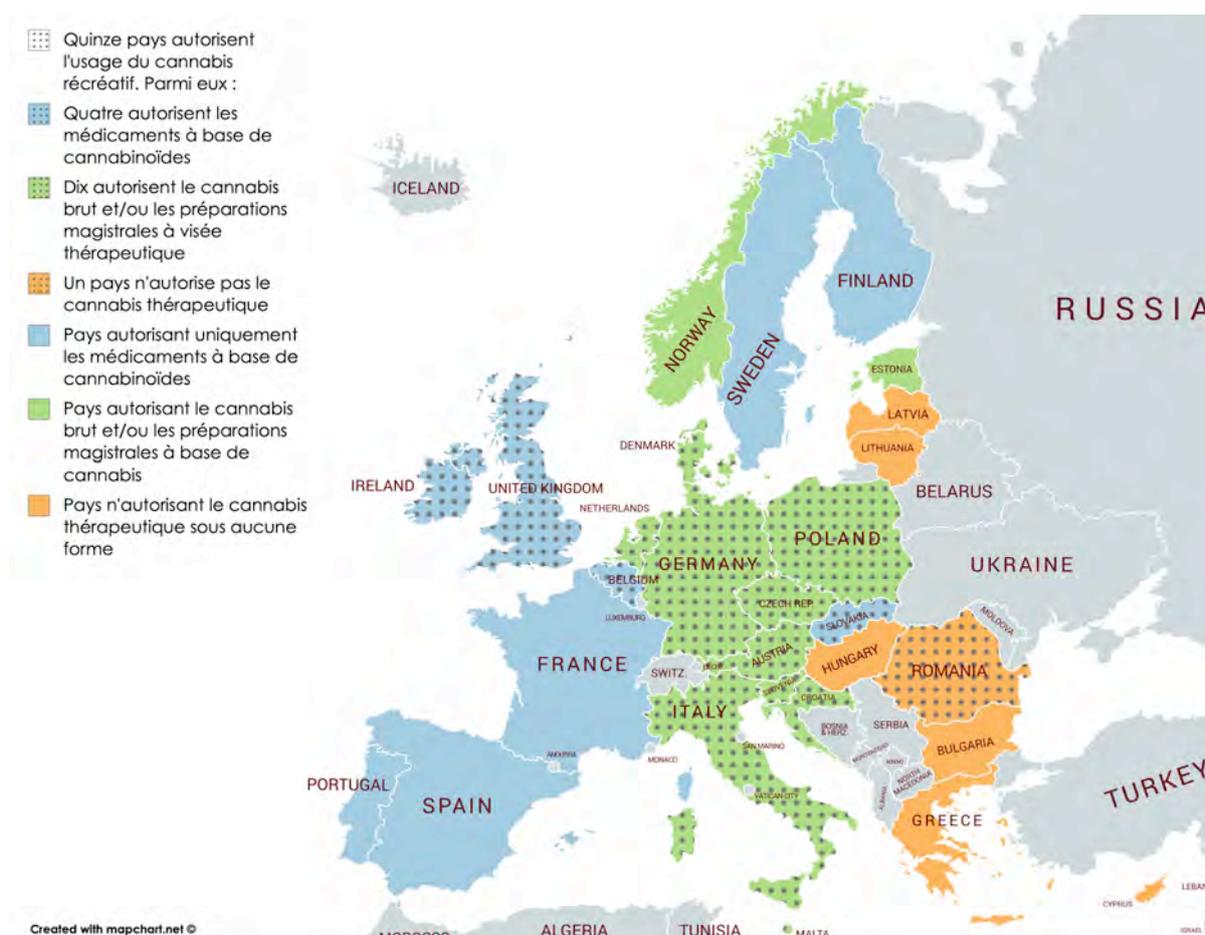


Figure 7 : Législation sur le cannabis thérapeutique et récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège) (5)(47)(49)

Tableau 7 : Tableau récapitulatif de la législation sur le cannabis thérapeutique et le cannabis récréatif au sein de l'UE (+ Royaume-Uni et Norvège) (5)(49)(50)

	Thérapeutique			Récréatif
	Cannabinoïdes synthétiques	Cannabis brut ou herbe	Préparations magistrales	Usage
Allemagne	nabiximol - nabilone	Oui	Oui	Oui
Autriche	nabiximol - nabilone (dronabinol en prépa. magistrale)	Non	Oui	Oui
Belgique	nabiximol	Non	Non	Oui
Bulgarie	Non	Non	Non	Infraction administrative
Croatie	nabiximol - nabilone - dronabinol (pas d'AMM mais importés)	Non	Oui	Oui
Chypre	Non	Non	Non	Infraction pénale
Danemark	nabiximol (nabilone et dronabinol à titre compassionnel)	Non	Oui	Oui
Espagne	nabiximol	Non	Non	Infraction administrative
Estonie	Non	Partiellement autorisé	Non	Infraction administrative
Finlande	nabiximol	Partiellement autorisé	Non	Infraction pénale
France	nabiximol (non commercialisé) dronabinol avec ATU	Non	Non	Infraction pénale
Grèce	Non	Non	Non	Infraction pénale
Hongrie	Non	Non	Non	Infraction pénale
Irlande	nabiximol	Partiellement autorisé	Non	Oui
Italie	nabiximol	Non	Oui	Oui
Lettonie	Non	Non	Non	Infraction administrative
Lituanie	nabiximol (essais cliniques)	Non	Non	Infraction administrative
Luxembourg	nabiximol	Non	Non	Infraction administrative
Malte	nabiximol	Non	Oui	Oui
Norvège	nabiximol (nabilone et dronabinol à titre compassionnel)	Non	Oui	Infraction pénale
Pays-Bas	nabiximol - dronabinol	Oui	Oui	Oui
Pologne	nabiximol	Non	Oui	Oui
Portugal	nabiximol	Non	Non	Infraction administrative
Rép. Tchèque	nabiximol	Non	Oui	Oui
Roumanie	Non	Non	Non	Oui
Royaume-Uni	nabiximol - nabilone	Non	Non	Oui
Slovaquie	nabiximol	Non	Non	Oui
Slovénie	Non	Non	Oui	Oui
Suède	nabiximol	Non	Non	Infraction pénale

2. États-Unis

a) Cannabis thérapeutique

Au niveau fédéral, le cannabis est toujours considéré comme une drogue selon la loi de 1970 sur la prévention de l'utilisation et de l'abus de drogues (*Controlled Substances Act*), et son usage est interdit sous quelque forme que ce soit. La *Drug Enforcement Agency* (DEA) définit le cannabis comme une substance inscrite à l'Annexe 1, c'est à dire sans usage médical acceptable et à fort potentiel d'abus.

Néanmoins, différents États ont adopté leurs propres lois, et la plupart autorisent actuellement l'utilisation du cannabis à des fins médicales dans certaines situations. La Californie a été le premier État à l'autoriser en 1996 ; bien d'autres ont suivi depuis, chacun appliquant sa propre réglementation (5).

Actuellement, 33 États (dont 3 depuis novembre 2018) et le district de Columbia ont adopté des lois légalisant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques (*Medical Marijuana Law* : MML). Ces lois ont en commun d'autoriser l'utilisation légale du cannabis à partir du moment où l'utilisateur a obtenu une autorisation médicale. Cependant, les conditions permettant de bénéficier de cannabis varient fortement d'un État à l'autre, que ce soit en raison de la spécificité des indications médicales autorisées, des voies d'administration autorisées, des dispositions relatives à la distribution par le biais de dispensaires ou encore les quantités autorisées par patient (52).

Les médecins n'ont pas besoin d'une spécialité particulière pour prescrire du cannabis, mais la plupart des États exigent d'eux un enregistrement officiel avant de faire de telles prescriptions. Certains États (New-York et Massachussets par exemple) exigent des médecins qu'ils suivent un court programme d'éducation thérapeutique sur le cannabis médical avant de pouvoir en prescrire (53). Le cannabis, sous différentes formes d'administration selon les États, est fourni aux patients via des dispensaires. Les voies d'administration privilégiées sont l'huile, la vaporisation et les gélules. Dans la plupart des cas, fumer du cannabis à des fins médicales est interdit, ainsi que les formes comestibles (54).

La FDA n'a à ce jour approuvé aucune demande de commercialisation d'un médicament contenant du cannabis à base de plantes, ou dérivé directement de cette dernière. Elle a par contre approuvé l'utilisation de Cesamet[®], Marinol[®] et Syndros[®], qui rappelons le, sont des dérivés synthétiques des cannabinoïdes (5) :

- Le dronabinol (Marinol[®] ou Syndros[®]) est autorisé depuis 1985 pour le traitement des nausées et vomissements secondaires à une chimiothérapie après échec des thérapeutiques habituelles, et depuis 1992 pour traiter l'anorexie chez des patients atteints du SIDA (51)(56).
- Le nabilone (Cesamet[®]), analogue synthétique du THC, a reçu une première autorisation pour le traitement des nausées et vomissements sous chimiothérapie en 1985 (57)

- Plus récemment, en 2018, un médicament à base de CBD naturel a lui aussi été autorisé (Epidiolex®) pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants de deux ans ou plus atteints du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut (58)

b) Cannabis récréatif

L'autorisation par certains États du cannabis récréatif s'est fait dans un second temps.

Parmi les 33 États et le district de Columbia autorisant le cannabis thérapeutique, ils sont 12 à avoir légalisé également le cannabis récréatif. En 2012, le Colorado et l'État de Washington ont été les premiers à adopter des lois sur la Marijuana à des fins récréatives. Depuis ce moment, d'autres États ont suivi et ont adopté le même type de loi (*Recreational Marijuana Law* : RML) : Alaska, Oregon et Washington DC en 2014, Californie, Nevada, Massachussets et Maine en 2016, et enfin Vermont et Michigan en 2018. À noter que chaque État ayant adopté des lois sur le cannabis récréatif bénéficiait déjà de lois sur le cannabis médical (52).

Ces lois permettent la vente et l'utilisation légales de cannabis, sans autorisation ou justification médicale. On commence à peine à mesurer l'impact sur la santé publique de l'extension de ces lois à l'usage récréatif du cannabis.

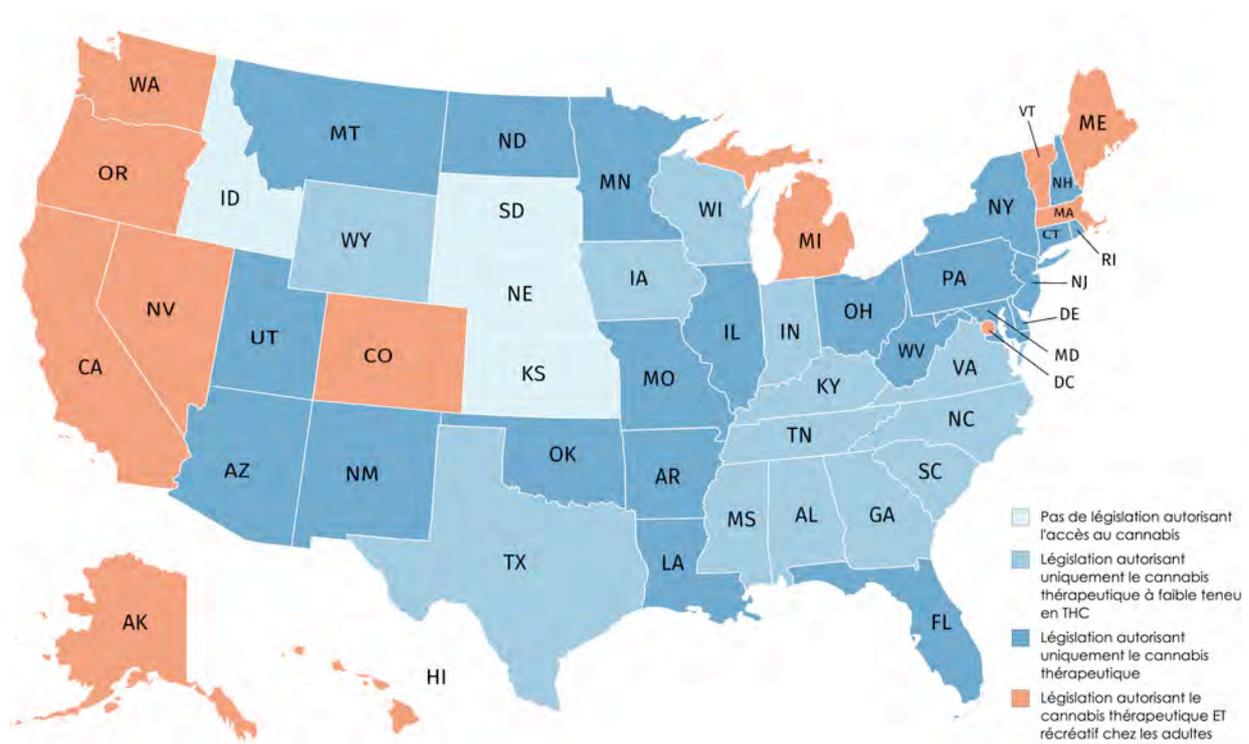


Figure 8 : Législation sur le cannabis thérapeutique et récréatif aux États-Unis (Avril 2019) (54)

3. Canada

Le Canada représente un pays pionnier dans la légalisation du cannabis à usage médical (2001). Depuis 2018, il s'agit également du premier pays membre du G7 à légaliser la production, la distribution et la détention de cannabis à usage récréatif.

a) *Cannabis thérapeutique*

L'usage de certains médicaments à base de cannabinoïdes a été autorisé depuis 2001. Par ailleurs, le système légal d'accès au cannabis médical présente des singularités et repose sur un système original de mise à disposition des produits. Les patients doivent être titulaires d'une « autorisation de possession » délivrée par Santé Canada sur la base d'une recommandation médicale, et ne peuvent ensuite se procurer du cannabis que par voie postale auprès de fournisseurs agréés par Santé Canada, ou en bénéficiant d'une licence de production (59).

On différencie donc les cannabinoïdes autorisés sur *prescription* : dronabinol (Marinol[®]) et nabilone (Cesamet[®]) distribués sous forme de comprimés, nabiximol (Sativex[®]) vendu sous forme de vaporisateur sublingual, et un autre système d'approvisionnement plus complexe basé sur une *recommandation* (plutôt qu'une prescription ou une ordonnance) et disponible exclusivement en vente par correspondance (60).

Concernant les *médicaments* autorisés, le Sativex[®] est approuvé pour le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques, mais également dans d'autres indications : traitement d'appoint pour soulager les douleurs neuropathiques chez des adultes atteints de sclérose en plaques et traitement antalgique d'appoint chez des patients adultes atteints d'un cancer avancé et éprouvant une douleur de fond persistante non soulagée par un traitement opioïde à dose maximale tolérée. Le Cesamet[®] est accessible pour le traitement des nausées et des vomissements sévères secondaires à une chimiothérapie, et le Marinol[®] a été approuvé pour l'anorexie chez des patients atteints de SIDA et pour lutter contre les nausées et vomissements des chimiothérapies anticancéreuses (5).

Concernant *l'usage médical du cannabis*, un nouveau Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales (RACFM) est entré en vigueur en 2016 prévoyant trois possibilités d'accès au cannabis à usage médical pour les patients titulaires d'une recommandation médicale :

- acheter le produit auprès de producteurs privés agréés par Santé Canada
- obtenir un permis pour le produire soi-même
- obtenir un permis pour désigner un producteur-fournisseur

Santé Canada et les entreprises productrices titulaires d'une licence peuvent alors vendre du cannabis à distance (vente en ligne) et les patients peuvent en acheter avec une simple recommandation d'un professionnel de santé dès lors qu'ils sont atteints d'une pathologie reconnue par Santé Canada (SEP, lésions de la moelle épinière, cancer, SIDA, épilepsie) et qu'ils n'ont pas d'antécédents judiciaires. Quand ces conditions sont respectées, dans la

plupart des provinces, les patients peuvent bénéficier d'un remboursement de l'achat ou du prix des semences, au titre du crédit d'impôts (60).

Depuis le mois d'octobre 2018 et la nouvelle loi sur le cannabis, une nouvelle réglementation permet aux patients de bénéficier d'un meilleur accès au cannabis médical, avec notamment une gamme plus large de produits autorisés, une augmentation du nombre de producteurs autorisés par Santé Canada allant de pair avec des prix plus concurrentiels et une meilleure disponibilité des produits (59).

Parallèlement à ce système légal de production et d'autoproduction contrôlé par l'État, on retrouve des « dispensaires », encore appelés « clubs de compassion », où le cannabis médical est délivré à titre « compassionnel » à des patients titulaires d'un justificatif médical pour des pathologies non reconnues par Santé Canada (migraines, douleurs etc.). Le but de ces structures est de fournir du cannabis de haute qualité à des personnes nécessitant des soins médicaux. Des études semblent indiquer que les patients se fournissant au sein de ces dispensaires sont plus satisfaits notamment parce que de cette manière, ils ont le choix de la souche qu'ils souhaitent utiliser. Il semblerait également que ces mêmes patients utilisent des quantités plus importantes de cannabis : facilité d'accès ? Utilisation des dispensaires en complément d'une autre source de cannabis (54) ?

b) Cannabis récréatif

Depuis le 17 octobre 2018, la loi C-45 permet l'usage récréatif du cannabis de façon légale au Canada.

Cette légalisation s'effectue selon un modèle de régulation décentralisé du cannabis. Les lois fédérales en application se concentrent sur la santé publique et la sécurité, en établissant un cadre juridique strict concernant la production, la distribution et la possession de cannabis au Canada. D'un autre côté, chaque province ou territoire est en charge de l'organisation de la vente de cannabis, et peut ainsi établir ses propres règles s'agissant de l'âge minimum, les lieux autorisés de consommation ou d'achat, et les quantités autorisées (60).

Cette loi prend le parti de légaliser pour mieux encadrer, grâce à différents objectifs :

- **Protéger les plus jeunes** contre le cannabis en réduisant leur incitation à consommer

Avant cette loi, le cannabis représentait la substance illicite la plus consommée au Canada, et notamment chez les jeunes adultes (20-24 ans) chez qui la prévalence de consommation atteint quasiment 30%, ainsi que chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans (20,6%)

- **Préserver la santé et la sécurité publiques** en régulant l'accès au cannabis, en instaurant un contrôle de la qualité des produits

Avant cette réforme, le Canada possédait déjà une politique de réduction des risques liés aux drogues, avec l'ouverture de « salles de consommation à moindre risque ». La décision de légaliser le cannabis récréatif intervient après plusieurs années de débats politiques.

C'est également un choix qui devrait permettre à l'État de reprendre la main sur le marché du cannabis thérapeutique, dont une partie profitait sans doute aux usagers récréatifs, créant ainsi un marché parallèle échappant totalement au contrôle de l'État.

- **Réduire les activités criminelles** en assurant une production légale de cannabis, et en renforçant la criminalisation du trafic de produits stupéfiants
- **Réduire le coût du système pénal** lié aux interpellations associées au cannabis
- **Développer et diversifier l'économie** du pays par la production et l'exportation du cannabis
- **Réguler la filière du cannabis**, de l'offre à la demande, à travers un système global et centralisé : accès au cannabis, contrôle du marché, orientation vers les soins et la prise en charge, prévention, surveillance du marché

Elle permet donc aux adultes de plus de 18 ans :

- de posséder jusqu'à 30 grammes de cannabis légal
- d'acheter du cannabis sous forme d'herbe (séchée ou fraîche) ou d'huile, soit auprès d'un détaillant agréé par la province, soit en ligne selon les modalités définies par les provinces et les territoires
- de cultiver à des fins personnelles jusqu'à quatre plants à domicile (à partir de semences de source légale) (60)

c) Implications futures

De la même façon que pour les autres pays ayant légalisé le cannabis récréatif après le cannabis à visée thérapeutique, il est encore trop tôt pour mesurer les effets réels sur la santé publique. Des questions importantes restent momentanément en suspens.

Quels seront les effets réels sur la santé publique ?

La crainte d'une hausse de la consommation par un accès rendu plus facile fait toujours débat, ainsi que le risque de banalisation de la consommation et un regain du tabagisme en parallèle. Cette appréhension est surtout présente dans les provinces ayant fait le choix de confier la vente à des sociétés privées, dont les intérêts personnels tendraient plutôt vers une optimisation de leurs profits, au détriment peut-être des objectifs de santé publique ?

La légalisation du cannabis a déjà été présentée comme une solution contre la « crise des opioïdes » qui touche l'Amérique du Nord, en espérant un transfert des consommations ; s'agit-il d'une réelle opportunité ou d'une manière de contourner le problème ?

Quelles conséquences sur le plan de la sécurité routière ?

Afin de prévenir les effets négatifs en terme de sécurité routière, le gouvernement canadien a complété la loi sur le cannabis par la loi C-46, qui définit de nouvelles infractions, interdit la conduite avec des « facultés affaiblies » et donne le droit à la police d'effectuer des tests salivaires aléatoires avant de réclamer un échantillon de sang (62). Mais nous savons également que les scientifiques ne sont pas tous d'accord sur le seuil de concentration sanguine de THC entraînant un affaiblissement dangereux des capacités de conduite. Autre subtilité : le gouvernement canadien interdit la conduite dans les deux heures suivant une consommation de cannabis. Or, la durée de détection de cannabis dans la salive peut atteindre six heures. L'enjeu des prochains mois sera de pouvoir répondre à ces questions et d'améliorer les pratiques futures.

C. Synthèse

D'une manière générale, les préparations magistrales et surtout l'utilisation d'herbe brute à visée thérapeutique sont encore peu admises en Europe. En revanche, au Canada et dans près de la moitié des États des États-Unis autorisant le cannabis thérapeutique, la consommation de cannabis, même sous forme brute, est autorisée.

Les médicaments à base de cannabinoïdes sont quant à eux largement répandus, mais il s'agit souvent d'autorisations presque théoriques, et leur utilisation reste marginale. En effet, qu'il s'agisse de raisons médicales (indications de prescriptions restreintes, efficacité jugée plus faible par les patients), ou des motifs administratifs et économiques (pas de commercialisation malgré l'autorisation de mise sur le marché, demandes exceptionnelles), l'accès aux cannabinoïdes médicaux reste difficile et très inégal. Il existe un décalage remarquable entre les autorisations officielles et l'accès réel à ce genre de produit.

Les législations de chaque pays ont rapidement évolué au cours des dernières décennies, et il y a fort à parier qu'elles continueront d'évoluer avec la progression des débats au sein de la communauté médicale et scientifique, l'intérêt croissant du public et les enjeux politiques.

Il semblerait qu'une des grandes limites au développement de la recherche soit le statut légal du cannabis au niveau mondial. Le fait d'être toujours considéré comme stupéfiant ne facilite pas le développement d'études de qualité suffisante. De plus, ce statut prohibitif incite chaque pays à établir ses propres lois concernant l'usage des cannabinoïdes à visée thérapeutique, avec toute la diversité que cela implique. Il en résulte une certaine hétérogénéité, au niveau mondial, et même à des échelles plus restreintes (États-Unis, Union Européenne).

Sans vouloir mêler deux débats, l'un concernant le cannabis récréatif, l'autre le cannabis thérapeutique, une prise de position formelle et actualisée des autorités internationales

pourrait favoriser la reconnaissance d'un statut juridique unique pour les cannabinoïdes médicaux, et simplifier les débats futurs.

En attendant, il revient à chaque pays la responsabilité de décider quels médicaments, ou quels produits à base de cannabinoïdes seront disponibles, sous quelle(s) forme(s), et par quel(s) moyen(s). Ils doivent aussi décider pour quelles pathologies ces traitements seront autorisés : faut-il se limiter aux indications pour lesquelles les études ont montré la preuve d'une efficacité, même faible, ou faut-il aussi tolérer l'usage compassionnel et permettre à des patients de pouvoir en bénéficier du moment qu'ils en ressentent un bénéfice ?

III. Cannabis dans la littérature

A. Cannabis récréatif

Le cannabis possède des effets euphorisants, désinhibants et relaxants. Sa consommation régulière peut induire une dépendance chez certains usagers, qui se traduit par des signes physiques de sevrage à l'arrêt, auxquels peuvent s'ajouter les symptômes d'un sevrage en tabac.

On parle ici de cannabis fumé, comme usage récréatif principal.

Le cannabis est le produit stupéfiant le plus consommé en Europe et dans le monde. La France fait partie des pays d'Europe où la prévalence de la consommation est la plus élevée, chez les adolescents et chez les adultes (63). En 2019, 45% des adultes âgés de 18 à 64 ans ont déclaré avoir déjà expérimenté du cannabis au cours de leur vie. On distingue l'usage régulier (au moins dix consommations par mois), occasionnel, et l'expérimentation. Un usage régulier est déclaré par 3,6% de la population. Cette consommation semble toutefois rester stable depuis plusieurs années, après une forte augmentation de la prévalence entre 2010 et 2014 (63). Les adolescents aussi représentent une part de la population particulièrement exposée : en 2014, un collégien sur dix déclarait avoir déjà consommé du cannabis (enquête ESCAPAD 2017) (64).

1. Effets aigus du cannabis

Les effets du cannabis dépendent de la dose reçue, du mode d'administration, de l'intoxication antérieure, et même des attentes et de l'humeur de l'utilisateur au moment de la consommation. Les effets se produisent généralement 30 minutes après avoir fumé, et peuvent durer une à deux heures (65).

Effets psychiques

C'est le THC qui représente le principal composant psychoactif du cannabis. Chez un consommateur occasionnel, une dose de 2 à 3 mg de THC suffira à atteindre l'effet « high » souhaité. Chez les consommateurs réguliers, cette dose devra être augmentée en raison du développement d'une tolérance, mais aussi la recherche d'effets plus puissants (65). La raison principale de la consommation de cannabis est la volonté de ressentir cette « ivresse cannabique ». Elle est caractérisée sur le plan neuropsychique par une euphorie, et un sentiment de bien-être pouvant être suivis d'une sédation.

Mais tous les effets aigus ne sont pas agréables et recherchés. En effet, à cette sensation espérée de bien-être peuvent s'ajouter des troubles du jugement, un retrait social temporaire voire une anxiété pouvant aller jusqu'à des troubles paranoïaques. Une sensation subjective de ralentissement psychomoteur, une altération des perceptions sensorielles, une distorsion temporelle, une intensification des expériences voire des hallucinations peuvent également

être présentes. On note aussi des troubles de la coordination motrice, des pertes de mémoire à court terme et des troubles de l'attention.

Ces effets sont confirmés par la littérature récente sur le sujet, qui souligne le fait que l'administration aiguë de THC altère l'attention, la concentration, la mémoire et l'apprentissage (66).

Effets systémiques

Sur le plan physique, on observe une hyperhémie conjonctivale, une hyperphagie, une sensation de bouche sèche et une tachycardie.

2. Conduite automobile

Des études expérimentales ont montré que les personnes ayant fumé des doses faibles à modérées de cannabis présentaient une altération claire, bien que modeste, de leurs capacités de conduite. Ils semblent en revanche être beaucoup moins agressifs au volant, plus prudents et conscients de leur défaillance que les usagers d'alcool par exemple. Les altérations de la conduite sous l'influence de cannabis semblent ainsi être contrebalancées par cet excès de prudence (65). Des études ont émis une hypothèse supplémentaire pouvant expliquer l'augmentation du risque d'accidents, par le ralentissement du traitement de l'information visuelle au niveau rétinien chez les consommateurs réguliers de cannabis (67). La difficulté d'établir une causalité réside dans le fait qu'il n'existe pas de relation synchrone entre un changement de comportement et la concentration sanguine ou urinaire de THC.

De nombreuses études ont voulu évaluer de façon rétrospective si le fait d'avoir eu un accident de la route pouvait être corrélé à la présence de THC ou de ses métabolites dans le sang ou dans les urines. Mais ces études se heurtent à un gros problème d'interprétation des résultats : en effet, on sait que les métabolites du cannabis peuvent persister dans les urines plusieurs jours après la consommation, de sorte qu'un test positif ne permet pas de prouver que la personne était réellement sous l'influence du cannabis au moment de l'accident (68).

On pourrait imaginer que la mesure de la concentration sanguine de THC serait plus informative, mais il s'agit d'une procédure invasive pour laquelle le consentement du sujet est indispensable. De plus le passage rapide du THC dans le sang vers le cerveau et les autres tissus empêche d'établir précisément une relation entre concentration sanguine et altération des fonctions cognitives. Comme illustré sur la figure 9, bien que la concentration sanguine de THC diminue rapidement, on retrouve tout de même ce dernier dans le cerveau des utilisateurs. Les modélisations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des effets du THC après inhalation ont constaté un délai entre le pic sérique de la concentration et les effets sur le système nerveux central (plus de 30 minutes). Le THC s'accumule ensuite dans le cerveau et les concentrations sanguines ne sont pas corrélées avec les effets retrouvés. Il est donc difficile d'établir une corrélation exacte entre une concentration sanguine et un effet physiologique attendu ou une altération de l'état du consommateur (12).

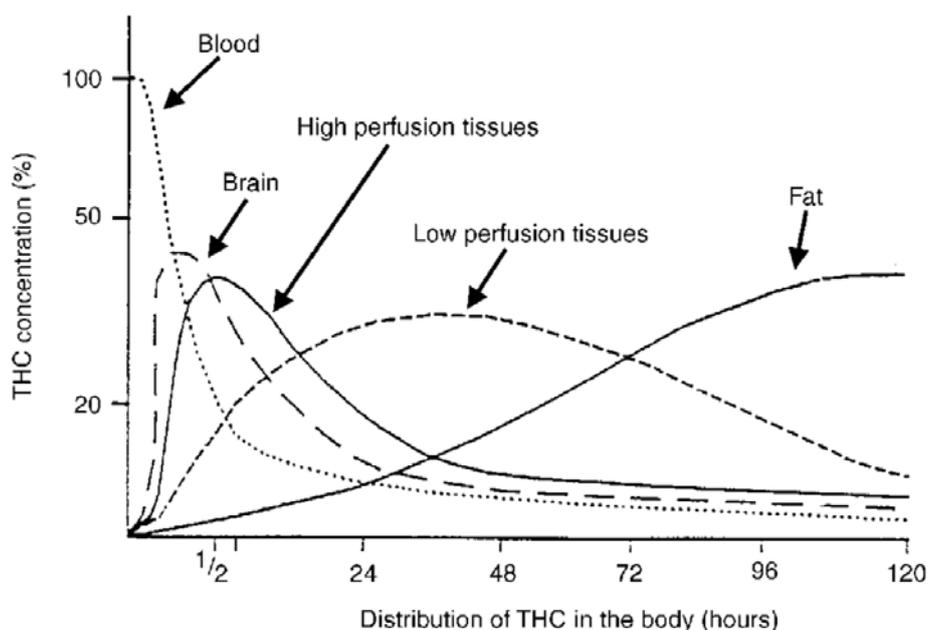


Figure 9 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis (69)

Une étude cas-témoins multicentrique a été menée dans des hôpitaux français et a comparé 900 conducteurs blessés à la suite d'un accident de la route à 900 sujets hospitalisés pour des motifs non traumatiques afin de déterminer la prévalence d'alcool, de cannabis et d'autres drogues dans le sang. Les résultats montrent une prévalence plus élevée d'alcool, de cannabis, et d'une combinaison des deux chez les patients impliqués dans ces accidents de la route ce qui suggère un lien de causalité entre les deux (70).

Une autre étude cas-témoin a évalué le risque d'être responsable d'un accident de la route fatal sous l'influence du cannabis. Parmi 6766 conducteurs décédés d'un accident de la route fautif, 681 étaient positifs au cannabis (concentration sanguine de THC > 1ng/mL), dont 285 avaient également un taux d'alcool illégal dans le sang (0,5g/L). Le fait d'avoir un test positif au cannabis était significativement associé au surrisque d'avoir un accident responsable, avec un effet de dose. Dans cette étude, l'effet du cannabis reste positif, même après ajustement du cofacteur alcool. En raison de cette fréquente association avec l'alcool, il reste difficile d'estimer sa part exacte de responsabilité dans les accidents de la route (68), cependant les auteurs ont estimé qu'en France, 2 à 5% des accidents mortels pouvaient être attribués au cannabis, et 29% à l'alcool (71). En cas de consommation conjointe de cannabis et d'alcool, le risque d'être responsable d'un accident mortel serait multiplié par 29 (63).

Un des objectifs futurs sera de déterminer de façon plus précise la concentration (sanguine ? salivaire ? autre ?) de THC altérant les capacités de conduite chez les usagers.

3. Consommation chronique de cannabis

La dose exacte de THC reçue quotidiennement par les consommateurs réguliers est difficilement mesurable. La consommation chronique est donc définie comme un usage

quotidien, ou quasi quotidien. La dépendance est rare en l'absence de diagnostic préalable d'abus du cannabis ; elle n'apparaît pas de façon brutale, mais s'installe progressivement avec l'évolution de la consommation (68).

a) Troubles de l'usage du cannabis

Toute consommation de cannabis ne constitue pas un trouble psychiatrique et ne relève pas d'un problème d'addiction.

Les troubles de l'usage du cannabis regroupent un ensemble de critères psychologiques, sociaux et physiologiques permettant de définir les effets secondaires de la surconsommation, la perte de contrôle et les symptômes de sevrage liés à la consommation de cannabis. Ils sont décrits dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (cinquième version, DSM-5) et sont divisés en plusieurs parties : trouble de l'usage du cannabis, intoxication au cannabis, sevrage au cannabis, autres troubles induits par le cannabis et trouble non spécifique lié au cannabis (72).

Trouble de l'usage du cannabis

Il s'agit d'un mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins deux des manifestations décrites dans le DSM-5, durant une période de 12 mois (annexe 2) (72).

La plupart des études citées ici sont antérieures à 2013, et se basent sur le DSM-4, voire DSM-3 pour certaines, et ne mentionnent donc que la dépendance et le sevrage. Dans le DSM-5, les notions de dépendance et d'abus de substance sont maintenant regroupées sous ce terme : « trouble d'utilisation d'une substance ».

Dépendance

Une dépendance peut survenir chez environ 7 à 10% des usagers réguliers de cannabis. Cependant, on ne sait pas exactement pour quelles raisons certains usagers réguliers vont la développer tandis que d'autres non. Plus la consommation est précoce et régulière, plus le risque de dépendance est grand (68). Dans une étude prospective menée sur trois ans, en plus du jeune âge déjà cité, le sexe masculin, une situation financière défavorisée et la dépendance à d'autres substances semblent aussi être des facteurs de risque de dépendance (73). Dans cette même étude, les auteurs ont estimé qu'un utilisateur régulier sur trois a développé des signes de dépendance.

Sevrage

Pour poser le diagnostic de syndrome de sevrage, la personne doit présenter au moins deux symptômes psychiques (par exemple irritabilité, agitation, anxiété, dépression, agressivité,

perte d'appétit, troubles du sommeil) et au moins un symptôme physique (par exemple douleur, tremblements, sueurs, frissons).

Le tableau typique du sevrage commence généralement entre un et trois jours après l'arrêt de l'utilisation, culmine entre le deuxième et le sixième jour, et peut durer de quatre à quatorze jours. Ce sont essentiellement ces signes de sevrage qui rendent l'abstinence difficile et poussent les utilisateurs à reprendre leur consommation habituelle (74).

Il existe un outil de repérage de l'usage problématique de cannabis, le Cannabis Abuse Screening Test (CAST, voir annexe 3). Selon cet outil, 25% des usagers actuels de cannabis ayant entre 18 et 64 ans présentent un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance (63). Cette proportion a progressé depuis quelques années, et concerne au total 3% des 18-64 ans, un peu plus d'un million de personnes (63). Chez les adolescents âgés de 14 à 17 ans aussi la fréquence de l'usage problématique progresse, et concerne 7% de cette partie de la population, soit environ 60000 jeunes de cet âge (63).

b) Cannabis et santé mentale

Schizophrénie

La plus grande interrogation concerne le risque de schizophrénie et de troubles psychotiques de façon plus générale. La prévalence d'un usage régulier de cannabis semble être plus élevée chez les patients atteints de schizophrénie que dans la population générale (20).

Une étude de suivi ancienne auprès de 45570 conscrits suédois a trouvé que ceux ayant commencé à fumer du cannabis à l'âge de 18 ans avaient 2,3 fois plus de risques de développer une schizophrénie que ceux qui ne fumaient pas de cannabis. Le suivi a été réalisé durant quinze ans, et les résultats sont restés significatifs même après ajustement sur les facteurs de confusion (75). D'autres auteurs ont ensuite suivi cette même cohorte, et ont conclu qu'il existait une relation dose-réponse entre la fréquence de consommation à l'âge de 18 ans, et le risque de développer une schizophrénie pendant le suivi, même après ajustement pour d'autres drogues (76). Cependant, bien qu'un lien semble exister, les auteurs d'une revue systématique de la littérature ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves tangibles pour alerter les adolescents fumant du cannabis d'un éventuel risque de développer un trouble psychotique dans leur vie future (77).

D'autres auteurs ont émis l'hypothèse de la possibilité d'un lien de causalité inverse pouvant expliquer cette association : les personnes souffrant de schizophrénie seraient plus susceptibles de fumer du cannabis pour soulager les symptômes de leur maladie. Mais cette éventualité est censée être écartée par les ajustements statistiques les critères d'exclusion de chaque étude. Une autre possibilité évoquée était que cette association entre cannabis et schizophrénie pouvait être expliquée par des facteurs génétiques ou des événements de vie traumatisants, mais les études ne parviennent pas à expliquer pleinement l'association entre cannabis et troubles psychotiques (78).

Tous les mécanismes ne sont aujourd'hui pas encore compris, et bien que la plupart des études soulignent un risque de développer un trouble psychotique après une exposition précoce et intense au cannabis, il ne faut pas oublier que tous les consommateurs de cannabis ne vont pas développer une schizophrénie, et beaucoup de patients étant suivis pour une schizophrénie n'ont jamais fumé de cannabis de leur vie (78).

L'exposition au cannabis, même précoce, n'est donc ni nécessaire, ni suffisante pour expliquer l'apparition d'une schizophrénie. Néanmoins, il semble indéniable qu'elle puisse contribuer au développement de la maladie, en association avec d'autres facteurs génétiques et socio-environnementaux.

Autres troubles de la santé mentale

Il existe une forte prévalence de comorbidités psychiatriques telles que la dépression, l'anxiété, les troubles du comportement alimentaires ou les troubles de la personnalité parmi les consommateurs de cannabis. De façon plus générale, ces affections se retrouvent chez la plupart des personnes ayant un trouble de l'usage des substances, et inversement. Mais jusqu'à présent, aucun lien de causalité n'a pu être établi pour expliquer ces associations (4) (74).

c) Fonctions cognitives

Déficiences cognitives

Les premières études réalisées ont souvent trouvé une déficience cognitive plus importante chez les consommateurs réguliers de cannabis, mais il était difficile de déterminer si cette déficience était uniquement liée à un niveau d'éducation plus faible, ou si la consommation avait joué un rôle aggravant (74).

Des essais croisés plus récents confirment l'existence d'un déficit dans l'apprentissage verbal, de la mémoire et de l'attention chez les consommateurs réguliers de cannabis. Ces déficits étaient généralement, mais pas exclusivement, liés à la durée et à la fréquence de consommation de cannabis, à l'âge de l'initiation et à la dose cumulée de THC. Les troubles de la mémoire semblent être plus prononcés chez les adolescents que chez les adultes (66). Une cohorte néozélandaise a étudié les changements de QI à 13 ans (avant le début de la consommation de cannabis) et à 38 ans. Elle confirme qu'il existait une baisse du QI d'autant plus marquée que la consommation était précoce et intensive, et se poursuivait à l'âge adulte. À noter également, bien qu'il s'agisse de données déclaratives, que pour les proches de ces gros consommateurs, les effets négatifs semblaient évidents, avec des troubles de la mémoire et de l'attention dans la vie de tous les jours (63).

On ne sait pas encore précisément si les fonctions cognitives se rétablissent après arrêt d'une intoxication à long terme ou non. On ne sait pas non plus si dans le cas de troubles persistants, ceux-ci sont liés à des effets résiduels de la consommation de cannabis ancienne, ou à des modifications plus durables de la fonction cérébrale produites par un effet cumulatif de

l'exposition au THC. À noter également que l'exposition conjointe à d'autres substances telles que la nicotine ou l'alcool peut fausser les résultats de ces effets à long terme (66).

Imagerie cérébrale

L'imagerie fonctionnelle par TEP a montré une régulation négative des récepteurs cannabinoïdes chez les utilisateurs réguliers de cannabis, pouvant persister jusqu'à un mois après abstinence. D'autres études utilisant l'imagerie fonctionnelle chez des consommateurs chroniques de cannabis ont montré une activité réduite dans les régions du cerveau impliquées dans la mémoire et l'attention, et ce, même après 28 jours d'abstinence (74).

d) Effets respiratoires

On sait déjà que l'utilisation de cannabis est très souvent associée à la consommation de tabac. Toutes deux, par la combustion et par l'inhalation de la fumée, ont des caractéristiques communes en termes d'irritation ou de cancérogenèse. Pourtant, les résultats des études actuelles sont discordants et ne parviennent pas à déterminer précisément le risque de cancer broncho-pulmonaire ou de BPCO chez les patients fumant régulièrement du cannabis. Certaines études estiment que l'inhalation chronique de fumée de cannabis augmente probablement le risque relatif de développer un cancer bronchique, mais des suivis de cohorte sur la durée sont nécessaires pour confirmer ce lien. Malgré un effet bronchodilatateur aigu du cannabis, l'inhalation régulière de la fumée ne semble pas être associée à un surrisque d'hyperréactivité bronchique ou de BPCO. Les fumeurs de cannabis à long terme souffrent plutôt de toux chronique, d'augmentation des expectorations ou de respiration sifflante (79). Mais comme pour le cancer, les études de suivi à long terme manquent et ne permettent pas une réponse catégorique (74).

Une des hypothèses de ces effets discordants pourrait être l'effet anti-inflammatoire induit par le CBD qui modifierait l'action délétère de la fumée de cannabis (80). Une autre hypothèse serait le nombre insuffisant actuellement de « gros consommateurs » de cannabis ; certains estiment que ce nombre va augmenter avec la légalisation de plus en plus étendue du cannabis à travers le monde, facilitant ainsi l'accès au cannabis, et donc à une consommation plus importante et plus longue. Seules des futures études de suivi à long terme permettront d'y voir plus clair.

e) Effets cardiovasculaires

Les cannabinoïdes entraînent une tachycardie dose-dépendante, pour laquelle une tolérance va normalement rapidement s'installer. On constate également une augmentation de la pression artérielle, et parfois une hypotension orthostatique. À première vue, ces effets ne paraissent pas être délétères chez de jeunes adultes en bonne santé, sans autre facteur de risque.

Un essai croisé réalisé auprès de 3882 adultes ayant eu un infarctus du myocarde a révélé que la consommation de cannabis dans l'heure précédant l'attaque avait quadruplé le risque de faire un infarctus du myocarde. Ce risque diminuait rapidement par la suite (81).

La tolérance et l'adaptation du risque cardiaque se font plus facilement chez les sujets jeunes. D'une façon générale, les effets du cannabis doivent surtout attirer l'attention chez les patients plus âgés, ou ayant des comorbidités cardiovasculaires. Mais une étude française met en garde contre ces mêmes effets chez de jeunes utilisateurs sans pathologie cardiovasculaire sous-jacente connue, et sans facteur de risque autre que le cannabis fumé. En effet, des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, parfois fatal, chez des sujets jeunes et apparemment en bonne santé ont été recensés. Ces résultats doivent encourager la recherche sur ces effets secondaires graves et souvent négligés (82).

4. Cannabis et grossesse

Développement du fœtus et naissance

Une méta-analyse a évalué les risques, maternels et fœtaux, de la consommation de cannabis pendant la grossesse. Les enfants ayant été exposés in utero au cannabis avaient un plus petit poids de naissance par rapport aux enfants non exposés au cannabis. Ils avaient également plus de risques d'être placés dans un service de soins intensifs à la naissance. Il n'y avait pas de lien avec un risque de malformation quelconque (83). Il existe beaucoup de facteurs confusionnels dans ces études, tels que le faible niveau social et la consommation associée d'alcool et de tabac.

Suivi post-natal

Suite à ces résultats, des suivis de cohorte chez des enfants et adolescents exposés au cannabis in utero ont été réalisées aux âges de 3, 12 et 14 ans. À l'âge de trois ans, les scores des échelles verbales et de mémoire étaient inférieurs à ceux des enfants non exposés aux toxiques pendant la grossesse (84). À l'âge de dix ans, la consommation de cannabis à n'importe quel stade de la grossesse était associée à un surrisque de délinquance et de troubles du comportement, et à de moins bons résultats aux tests de lecture et d'orthographe (85). Enfin, à l'âge de quatorze ans, ces résultats se sont confirmés avec la persistance de moins bons résultats scolaires, des troubles de l'attention et de l'humeur. Il faut toutefois noter que ces résultats ne concernent que des enfants exposés au cannabis in utero, et issus d'un milieu social défavorisé, ce qui ne permet donc pas d'extrapoler ces résultats à la population générale (86).

Dans ces deux exemples, l'incertitude demeure en raison de facteurs confusionnels difficiles à maîtriser, et la consommation simultanée de différentes drogues pendant la grossesse. Cependant, il semble prudent de déconseiller aux femmes enceintes l'usage de cannabis.

5. Le tabac et les polyaddictions, facteurs de confusion

Nous l'avons dit, le tabac représente un important facteur de confusion dans chaque étude citée précédemment. En France, la polyconsommation de substances psychoactives est fréquente, notamment chez les adolescents : en 2014, l'enquête ESCAPAD a montré qu'elle concernait 12,8% des adolescents. L'association tabac et cannabis concerne à elle seule 5%

des adolescents (figure 10). Ces addictions croisées persistent ensuite à l'âge adulte. Le cannabis étant essentiellement consommé sous forme de joints, ces derniers sont dans la grande majorité des cas associés au tabac, renforçant la dépendance engendrée.

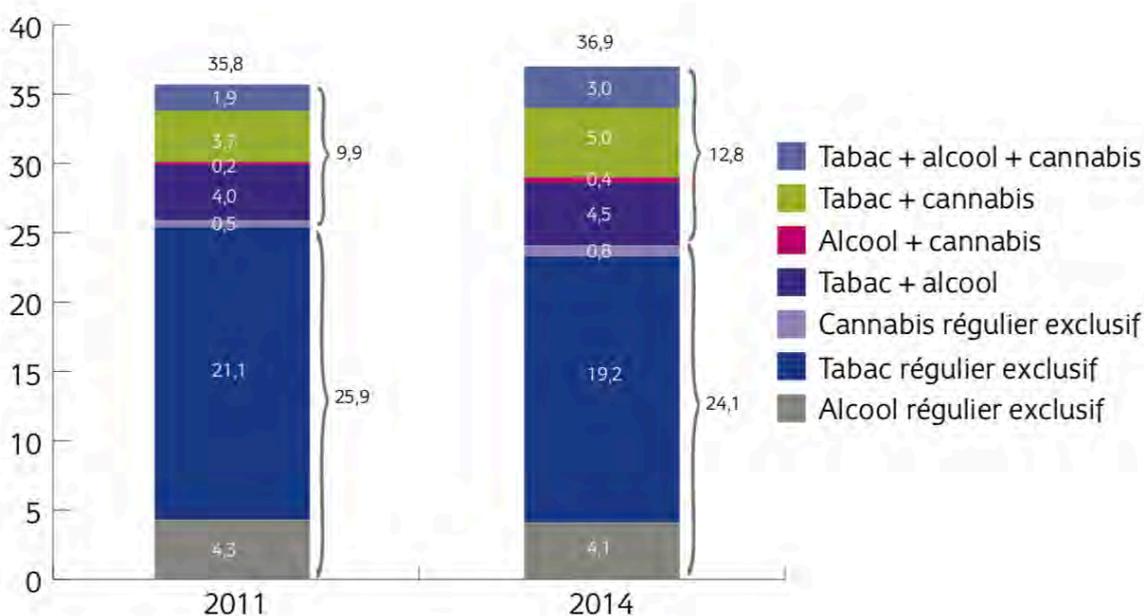


Figure 10 : Polyconsommation régulière de tabac, alcool et cannabis chez les adolescents en 2014 (source ESCAPAD 2014, OFDT) (88)

On pense actuellement que la consommation conjointe de cannabis et de tabac décuple les effets secondaires précédemment décrits, tant sur le plan somatique que psychosocial. Au-delà du fait que cette association rend difficile l'interprétation des résultats de chaque étude, il s'agit d'un grave problème de santé publique à prendre en considération (87).

B. Cannabis thérapeutique

Il existe peu d'études traitant des effets secondaires des cannabinoïdes utilisés à visée thérapeutique. La plupart des données proviennent des études concernant le cannabis récréatif, souvent utilisé par voie fumée.

1. Effets indésirables

Les effets secondaires ont été classés en « graves » et « non graves » d'après les définitions recommandées par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). Très peu d'effets indésirables graves ont été constatés jusqu'à présent chez les patients traités par des cannabinoïdes. Les études se concentrent surtout sur les conséquences à court et à long terme de l'utilisation du cannabis thérapeutique.

a) *Effets indésirables à court terme*

Dans les études disponibles, les effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients traités par cannabinoïdes. Il semble tout de même important de noter que ces effets ne différaient pas de ceux décrits avec les traitements habituels, et qu'il s'agissait de symptômes non graves : vertiges, nausées, bouche sèche, somnolence et désorientation. Les effets indésirables graves étaient rares.

Une revue de la littérature a regroupé 31 études dans lesquelles la sûreté du cannabis médical a été évaluée (23 essais contrôlés randomisés, 8 études observationnelles). Les études évaluant les cannabinoïdes d'origine synthétique (par exemple, nabilone) ont été volontairement exclues, ainsi que le cannabis fumé. À l'exception d'un essai portant sur des volontaires sains, toutes les études ont été réalisées chez des patients malades (cancer ou sclérose en plaques essentiellement). Les auteurs n'ont pas identifié de différence statistiquement significative d'incidence d'effets indésirables graves entre ces deux groupes. Parmi ces effets indésirables graves, les plus fréquents concernaient l'appareil respiratoire, l'appareil digestif et le système nerveux. Quinze décès ont été signalés dans le groupe cannabinoïdes, et trois dans le groupe contrôle sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre les deux. En revanche, les effets indésirables non graves ont été statistiquement plus élevés chez les utilisateurs de cannabinoïdes. Les plus fréquemment retrouvés étaient des troubles oculaires (vision floue), des troubles gastro-intestinaux (bouche sèche, nausées), une asthénie, des spasmes musculaires, des troubles du système nerveux (troubles de la coordination, vertiges, somnolence), et des troubles psychiatriques (anxiété, confusion, euphorie, altération de l'humeur). La plupart du temps, ces effets secondaires n'étaient pas différents de ceux observés avec les thérapeutiques habituelles. Une analyse en sous-groupes a été menée, pour comparer les différents cannabinoïdes entre eux. Il y avait statistiquement plus d'effets indésirables avec le THC-CBD sublingual et le THC oral, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le groupe témoin chez les personnes traitées par THC-CBD oral. Les limites de cette étude sont tout de même nombreuses. Beaucoup d'effets secondaires décrits émanaient d'études observationnelles, sans groupe contrôle et sans ajustement sur d'éventuels facteurs de confusion. Cette étude ne concernant pas les cannabinoïdes synthétiques, les résultats obtenus ici ne peuvent être extrapolés à tous les cannabinoïdes. Enfin, certaines données émanaient d'études à très court terme (moins de deux semaines), ce qui n'était pas suffisant pour prouver la sûreté d'utilisation des cannabinoïdes (89).

Whiting et coll. (2015) ont mis en évidence que les cannabinoïdes avaient statistiquement plus de risque d'entraîner des effets indésirables, graves ou non, à court terme. Les plus fréquemment signalés par les patients étaient : vertiges, sécheresse de la bouche, somnolence, désorientation, nausées et fatigue. Les effets indésirables graves correspondant à des hallucinations, des épisodes de paranoïa ou de psychose étaient quant à eux bien plus rares (90).

A l'heure actuelle, les risques à court terme de l'utilisation de cannabis médical semblent être similaires à ceux des thérapeutiques habituelles, à savoir vertiges, sécheresse de la bouche, désorientation, nausées, confusion et somnolence. Les effets indésirables graves semblent beaucoup plus rares. Les cannabinoïdes auraient donc un profil de sûreté thérapeutique assez intéressant, si l'on en croit les études actuelles, avec toutes les limites qu'elles comportent (petits échantillons, durée de suivi limitée, populations hétérogènes).

Tableau 8 : Effets secondaires à court terme des cannabinoïdes médicaux (d'après (89)(91)(94))

Fréquents	Modérés	Rares
<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue/somnolence - Vertiges - Bouche sèche - Toux (forme fumée uniquement) - Anxiété - Troubles du comportement 	<ul style="list-style-type: none"> - Vision floue - Euphorie - Céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique - Troubles de l'humeur - Symptômes psychotiques - Troubles de la coordination - Diarrhée - Hyperémèse

b) Effets indésirables à long terme

Peu d'études ont évalué le risque d'utilisation des cannabinoïdes à long terme. Les données actuelles ne semblent pas montrer d'effets indésirables autres que ceux décrits dans les études à court terme. Il n'y avait pas non plus d'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves (91)(92).

Une particularité rare, mais à connaître, peut être rencontrée chez les utilisateurs réguliers de cannabis. Le syndrome d'hyperémèse cannabique regroupe trois caractéristiques typiques : consommation chronique de cannabis, nausées et vomissements cycliques sévères, et envie irrésistible de prendre des bains chauds. Cet effet secondaire souvent méconnu peut entraîner un retard diagnostique, alors que le traitement qui repose sur le sevrage en cannabis semble pourtant accessible. Des cas ont été notés chez des patients polymédiqués, en soins palliatifs, pour qui le diagnostic n'est pas toujours aisé (les nausées et vomissements sont des symptômes fréquents dans cette population, et l'accès à une douche chaude n'est pas toujours aisé en raison des diverses limitations fonctionnelles). On ne connaît pas la physiopathologie exacte de ce syndrome, ses causes exactes (type de cannabinoïde ? voie d'administration ?) ou s'il peut être modifié par les traitements adjuvants (effet inducteur ou inhibiteur enzymatique ?). Par ailleurs, l'envie irrésistible de prendre une douche chaude ou un bain chaud pourrait s'expliquer par le besoin de contrebalancer l'hypothermie induite par la consommation régulière de cannabinoïdes (93).

Si l'on exclut les risques inhérents à la consommation de cannabis par voie fumée, des interrogations persistent tout de même sur le risque de dépendance à long terme, sur le développement cérébral des enfants et adolescents utilisant des cannabinoïdes (Epidiolex®) et sur la conduite automobile. Il semble urgent de mener des essais contrôlés sur des durées plus

longues afin d'évaluer la sûreté, la tolérance, les effets secondaires rares, les troubles du comportement ou cognitifs chez les utilisateurs de cannabis à visée thérapeutique (89).

2. Contre-indications et précautions d'usage

Bien qu'il existe encore des controverses, et parfois des preuves insuffisantes, les cannabinoïdes sont généralement contre-indiqués :

- en cas de grossesse ou d'allaitement
- en cas de psychose (à l'exception des préparations majoritaires en CBD)
- en cas d'asthme ou de BPCO

Les cannabinoïdes doivent faire l'objet d'une attention particulière :

- chez les patients ayant une pathologie cardiaque instable (angor)
- chez les enfants et les adolescents

La question de la conduite automobile demeure intacte. Nous avons vu les effets du cannabis récréatif sur la celle-ci. Cependant, depuis la simplification de la consommation du cannabis au Canada et aux États-Unis notamment, de plus en plus de patients y ont accès, mais ont du mal à abandonner totalement la conduite automobile. Comme pour n'importe quel médicament, il est important d'évaluer l'environnement social d'un patient, s'il travaille loin de son domicile, s'il a accès à des engins mécaniques ou s'occupe d'enfants avant toute prescription. Personne ne devrait conduire avant de s'être habitué à son traitement, et avoir développé une certaine tolérance. Des études ont montré que des patients atteints de SEP et traités par cannabinoïdes présentaient une altération minimale, voire nulle, de leurs facultés de conduite, une fois leur traitement stabilisé (83).

3. Considérations éthiques et pratiques

a) *Point de vue des prescripteurs*

Dans les pays où le cannabis thérapeutique est maintenant autorisé, les médecins prescripteurs sont confrontés à des situations déconcertantes et inhabituelles. On attend d'eux qu'ils prescrivent des thérapeutiques pour lesquelles on connaît mal les effets indésirables à long terme, et qui restent considérées comme des produits stupéfiants à faible utilité thérapeutique selon les organismes internationaux de la santé.

Des études ont montré que la plupart des praticiens semblaient d'accord avec le potentiel que peuvent offrir les cannabinoïdes dans le soulagement d'un large éventail de symptômes mais étaient pourtant réticents à en prescrire (95). Cet écart entre les croyances et les prescriptions réelles est peut-être le reflet de la crainte d'effets indésirables pouvant dépasser les bénéfices tant attendus. Cela va de pair avec une volonté de ne pas nuire au patient, ainsi qu'avec le manque de recommandations précises sur l'utilisation des cannabinoïdes. La crainte de voir se développer un marché parallèle, de faciliter les risques d'abus ou de mésusage sont des hypothèses à ne pas négliger pour les prescripteurs actuels et futurs.

Actuellement dans certains états des États-Unis où le cannabis thérapeutique est facilement accessible, la perception de la dangerosité du produit a diminué, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes. Des chercheurs ont examiné la consommation de cannabis avant et après 2013, première année suivant la légalisation du cannabis dans le Colorado et l'État de Washington. L'étude a montré que l'expérimentation du cannabis avait presque doublé chez les jeunes étudiants à l'université depuis l'accès facilité au cannabis. Cependant, il est encore trop tôt pour savoir si cette consommation restera occasionnelle ou si elle va se poursuivre (96). Près de la moitié des adolescents en consommant ont déclaré avoir reçu de la Marijuana auprès d'une personne détenant une licence de cannabis médical, preuve qu'il existe des détournements du produit (97). D'autres études suggèrent déjà que cette augmentation de la consommation n'a pas de lien avec la légalisation du cannabis dans ces mêmes États, qu'il soit médical ou récréatif (98). Bien que la situation ne soit pas tout à fait similaire en France, les résultats des études à venir sur l'évolution de la consommation de cannabis dans les pays où il a été légalisé seront suivis avec intérêt.

b) En pratique

En pratique, un des grands principes sur l'initiation d'un traitement par cannabis thérapeutique qui semble réduire les effets secondaires, à court terme en tout cas, est « *start low, go slow, stay low* ». Cette allégation semble toutefois logique et pleine de bon sens, et s'applique pour la plupart des thérapeutiques antalgiques. Des études ont permis de démontrer que le nabiximol administré rapidement et à forte dose provoquait plus d'effets secondaires que lors d'une titration plus lente associée à une dose plafonnée (37)(94).

L'information des patients, et la formation des professionnels de santé seront la clé d'une expérimentation réussie et d'une minimisation du risque de dérives. Les patients et les médecins prescripteurs devront savoir qu'il n'est pas nécessaire de ressentir des signes d'euphorie pour bénéficier des effets positifs du cannabis médical. D'ailleurs, il semblerait que les utilisateurs préfèrent spontanément le CBD au THC qui évite les effets psychoactifs (94). Comme n'importe quel traitement, il s'agira d'établir des prescriptions personnalisées, et réévaluées. L'existence d'un cadre légal et juridique solide devrait suffire à limiter les dérives et les consommations abusives (94).

Dans la mesure du raisonnable, l'avis des utilisateurs devrait aussi être pris en considération. Il semblerait que le cannabis sous forme fumée apporte une plus grande satisfaction aux patients : peut-être en raison de la simplicité d'utilisation ? Ou encore de l'effet rapide des effets bénéfiques attendus ? Mais cela semble peu éthique de favoriser ce mode de consommation quand on sait qu'il est très fréquemment associé au tabac. Sachant qu'une partie des effets secondaires néfastes provient de la combustion, une alternative intéressante semble avoir été trouvée. Elle permet de consommer le cannabis par voie inhalée, par l'intermédiaire d'un vaporisateur. Le cannabis provient d'herbe séchée (par exemple, Bedrocan®). La vaporisation se crée à des températures moindres mais suffisantes pour induire la décarboxylation des cannabinoïdes afin de les transformer en composés actifs, tout en évitant la combustion et ses effets néfastes sur la santé. Elle permet également une biodisponibilité plus grande, en évitant les 30% de perte de produits induits par la

combustion. Par ailleurs, les avantages sont les mêmes que la forme fumée traditionnelle, avec un pic d'effet rapide compris entre 5 et 10 minutes, et une durée d'action de l'ordre de deux à quatre heures (99). Une étude a été réalisée en Israël afin d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'un système de vaporisation du cannabis : *Syqe Inhaler*[®]. L'étude a été réalisée chez des patients utilisant déjà du cannabis à visée thérapeutique. Après une formation sur l'utilisation de l'inhalateur, les patients décrivaient peu d'effets secondaires, et semblaient satisfaits. Il ne s'agissait pas d'une étude d'efficacité, mais les patients ont tout de même rapporté une diminution significative de leur douleur. Il s'agissait d'une étude non contrôlée, et réalisée avec de petites doses de cannabis. Des études plus larges seront nécessaires pour confirmer ces résultats (100). D'autres dispositifs existent, par exemple *Volcano Medic*[®], ou *Arizer Solo*[®] (99). Ce mode de consommation possède en revanche un effet renforçateur, et donc un risque d'addiction non négligeable.

Cette méthode de consommation est à différencier de l'usage de la cigarette électronique, ou *e-cigarette*, beaucoup plus utilisée dans le domaine récréatif. Ce mode d'utilisation appelé vapotage nécessite l'utilisation de solvants, dont on ne connaît pas les effets sur la santé. Aux États-Unis, il existe actuellement une importante augmentation de la consommation de cannabis par cette méthode, spécifiquement chez les adolescents et les jeunes adultes. Qu'il s'agisse d'un effet de mode ou d'une banalisation de l'utilisation du cannabis, cette nouvelle façon de consommer inquiète. Bien que cela évite la combustion propre aux formes fumées, on ne connaît ni les effets secondaires à long terme du cannabis, ni de l'utilisation des solvants. Une recrudescence de « lésions pulmonaires liées au vapotage » chez des utilisateurs de cigarettes électroniques a été découverte, sans que l'on connaisse l'origine exacte de ces lésions (101).

C. Perspectives futures

Bien que tentant, il est discutable, voire impossible, de vouloir étendre aux cannabinoïdes médicaux les résultats des recherches sur le cannabis récréatif, pourtant bien plus abondantes. En effet, les voies d'administration, les quantités administrées et les populations cibles sont complètement différentes. Par exemple, consommer des cannabinoïdes sous forme d'huile ou de gélules ne pourra pas entraîner d'effets sur les voies respiratoires. De la même façon, l'utilisation de la vaporisation devrait limiter les risques liés à la combustion, mais on ne sait pas encore quel sera l'impact d'une telle voie d'administration.

A l'heure actuelle, les risques à court terme d'une utilisation de cannabis médical semblent être similaires à ceux des thérapeutiques habituelles, à savoir vertiges, sécheresse de la bouche, désorientation, nausées, confusion et somnolence. Les effets indésirables graves semblent quant à eux beaucoup plus rares.

La plus grande interrogation porte aujourd'hui sur les risques à long terme de l'utilisation des cannabinoïdes, particulièrement concernant le développement cérébral des enfants et des adolescents et les risques de dépendance. La priorité sera de mener des essais contrôlés sur le long terme afin d'évaluer la sûreté, la tolérance, les effets secondaires rares, les troubles du comportement ou cognitifs chez les utilisateurs de cannabis à visée thérapeutique (89).

IV. Utilisations thérapeutiques du cannabis

La littérature actuelle regroupe de nombreuses études tentant de résumer les propriétés médicinales du cannabis et des cannabinoïdes. La disponibilité de ces données scientifiques a rapidement évolué ces dernières années, dans des essais cliniques de qualité méthodologique variable, rendant le recueil et l'interprétation parfois difficiles. Les faiblesses méthodologiques les plus souvent retrouvées étaient la mauvaise gestion de l'interprétation des retraits dans les études, la sélection des résultats et une description parfois floue des méthodes de randomisation ou d'aveuglement. Une autre source de confusion était la taille très réduite des échantillons dans certaines indications (90).

Une difficulté supplémentaire résidait également dans le fait que les produits et préparations à base de cannabis utilisés dans ces essais n'étaient pas standardisés, ainsi que les voies d'administration. Les comparateurs actifs étaient eux aussi différents d'une étude à l'autre, voire inexistant car le comparateur pouvait être un placebo.

Nous allons tenter de résumer ici les données scientifiques relatives au cannabis thérapeutique, dans ses différentes indications, et selon leur niveau de preuve.

A. Efficacité probable

1. Spasticité liée à une sclérose en plaques ou à une lésion de la moelle épinière

Le produit le plus souvent testé dans les essais visant à évaluer l'efficacité des cannabinoïdes contre la spasticité était le nabiximol (Sativex[®]), un spray buccal contenant des quantités approximativement égales de CBD et de THC. Il semblerait alors que les patients puissent ressentir une amélioration subjective de leurs symptômes.

Plusieurs revues systématiques de la littérature récentes ont étudié l'efficacité des cannabinoïdes sur la spasticité. En 2015, Whiting et coll. ont identifié 11 études incluant des patients atteints de sclérose en plaques, et 3 études incluant des patients paraplégiques par la suite d'une lésion de la moelle épinière. Les cannabinoïdes ont été testés sous différentes formes (nabiximol, dronabinol, nabilone, diverses associations de THC/CBD et THC fumé) et ont systématiquement été comparés à un placebo (et non une substance active). Deux études étaient à faible risque de biais, cinq avaient un risque de biais incertain et sept étaient à haut risque. Seules les études concernant les patients avec une sclérose en plaques ont permis d'obtenir des données suffisantes. Ces études suggéraient une amélioration de la spasticité mesurée sur l'échelle d'Ashworth (annexe 1) quel que soit le type de cannabinoïde utilisé, mais sans pour autant atteindre un seuil de significativité acceptable. Lorsque l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impression globale d'amélioration du patient (et non des mesures objectives de la spasticité par des échelles validées), le nabiximol semblait être plus efficace que le placebo (97).

Une autre revue systématique de la littérature (Koppel et coll., 2014) s'est concentrée sur la spasticité liée à la SEP et en tirait des conclusions semblables. Le nabiximol et le THC administrés par voie orale seraient « probablement efficaces » pour réduire les scores de spasticité déclarés par les patients. À l'inverse, les auteurs ont conclu que le nabiximol et le THC étaient « probablement inefficaces » pour réduire les mesures objectives de la spasticité à court terme (102).

Un essai clinique multicentrique (Zajicek et coll., 2003) a voulu évaluer le changement de score de spasticité sur l'échelle d'Ashworth chez des patients traités par des cannabinoïdes. Les résultats de cette étude montraient qu'il n'existait pas d'effet thérapeutique des cannabinoïdes (THC ou extraits de cannabis) sur la spasticité, telle que mesurée par l'échelle d'Ashworth. Néanmoins, parmi les critères d'évaluation secondaires, on retrouvait le temps de marche, qui lui, a été significativement amélioré. Les patients traités par cannabinoïdes ont également ressenti un bien-être et une amélioration de leur perception de la spasticité. Ces différences peuvent s'expliquer par les limites mêmes de l'échelle d'Ashworth : est-elle trop peu sensible pour permettre d'identifier des effets cliniques mineurs mais pourtant significatifs pour les patients (19)?

Bien que certains patients puissent ressentir un bénéfice, les données purement scientifiques quant à elles font plutôt état d'une diminution marginale de la spasticité, prouvée par des études de qualité jugée moyenne.

2. Douleurs chroniques

Les résultats les plus encourageants concernent les douleurs neuropathiques et les douleurs cancéreuses.

Une étude STOPNET (Study of the Prevalence of Neuropathic Pain) réalisée en France en 2004 a estimé la prévalence des douleurs chroniques et des douleurs neuropathiques dans la population générale. Selon cette étude, 31,7% des français déclarent souffrir de douleur chronique (définie comme une douleur quotidienne depuis plus de trois mois) (103). Les douleurs chroniques non cancéreuses correspondent également au premier argument aux États-Unis pour l'utilisation du cannabis thérapeutique, et ce malgré la position contraire de la FDA. Cela inclut les douleurs neuropathiques, l'arthrite, les maux de tête, et les douleurs dorsales et cervicales (104).

La revue de Whiting et coll. (2015), a identifié 28 études regroupant 2454 participants. Les études ont évalué du nabiximol (13 études), du THC fumé (4 études), du nabilone (5 études), un spray sublingual de THC (3 études), du dronabinol (2 études), du cannabis vaporisé (1 étude), un dérivé synthétique de THC, l'acide ajulemic sous forme de capsules (1 étude) et du THC oral (1 étude). Une seule étude a comparé le nabilone à un antalgique de la famille des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), toutes les autres ont été contrôlées par un placebo. La cause de la douleur chronique était le plus souvent liée à une neuropathie (d'origine centrale ou périphérique); les autres causes comprenaient les douleurs cancéreuses, la fibromyalgie ou encore les douleurs rhumatismales. Deux études seulement ont été

considérées à faible risque de biais, 9 avaient un risque de biais indéterminé, et 17 étaient à haut risque. Souvent, les résultats suggéraient une amélioration de la douleur avec les cannabinoïdes, mais sans atteindre de significativité statistique suffisante. Par exemple, 8 études avaient comme critère de jugement principal une réduction de 30% de la douleur ; le nombre moyen de patients ayant ressenti une telle diminution de la douleur était plus élevé avec le nabiximol. C'est avec le THC fumé que les meilleurs résultats ont été obtenus. Il n'y avait pas de différence évidente selon le type de douleur, bien que les études ne bénéficiaient pas d'une puissance statistique suffisante permettant d'affirmer une telle différence (90).

Une méta-analyse bayésienne (Andreae et coll., 2015) a regroupé des données concernant 178 patients souffrant de douleurs neuropathiques variées, à partir de cinq essais contrôlés randomisés. En plus de leurs traitements habituels, ils ont été testés avec du cannabis, sous forme fumée ou vaporisée, versus placebo. La durée d'exposition était courte, au maximum de deux semaines. Les patients ayant consommé du cannabis sous forme vaporisée avaient trois fois plus de chances de ressentir une diminution de 30% de leur douleur neuropathique par rapport au placebo (*odds ratio* 3,2). Ces résultats doivent tout de même être nuancés. Tout d'abord, la biodisponibilité du cannabis fumé ou inhalé est très variable d'une personne à l'autre, rendant ainsi difficile l'estimation de la dose nécessaire. En effet, la population incluse était très hétérogène, tant sur le plan de la douleur (différents types de douleurs neuropathiques : VIH, diabète, post-traumatique, syndrome douloureux régional complexe...) que sur l'exposition antérieure aux cannabinoïdes. De plus, les patients, ainsi que le nombre d'études inclus étaient peu nombreux, renforçant ainsi la probabilité que les résultats obtenus soient dus au hasard. Ces résultats concernent une période d'observation très courte, et l'extrapolation de ces données ne peut se faire sans des études sur le plus long terme. Et enfin, peut-on réellement exposer les patients à la fumée de cannabis et ses potentiels effets secondaires (105) ?

Une revue de la littérature regroupant 16 études et 1750 patients (Mücke et coll., 2018) a comparé l'efficacité des cannabinoïdes pour réduire l'intensité de douleurs neuropathiques chroniques de l'adulte. Les études ont duré de 2 à 26 semaines, et ont comparé un spray sublingual de THC/CBD (dix études), du nabilone (deux études), du cannabis sous forme de plante inhalé (deux études) et du dronabinol (deux études) à un placebo dans la grande majorité des cas, et à un antalgique dans une étude. Les auteurs ont estimé que deux études étaient de qualité faible, douze études de qualité moyenne et deux études de qualité élevée. Des patients ont signalé une diminution d'au moins 30% de leur douleur avec un traitement par cannabinoïdes (39% versus 33% avec placebo) dans des études jugées comme étant de qualité moyenne, avec RR 0,09 (IC95% 0,03 à 0,15). Il y a eu plus d'arrêt de traitement à la suite d'effets indésirables dans le groupe traité par cannabinoïdes que dans le groupe placebo.

La plus récente des revues de la littérature (Stockings et coll., 2018) a fait un état des lieux des essais cliniques contrôlés randomisés (47 dont 24 en groupes parallèles et 23 en groupes croisés) et des études observationnelles (57 études) ayant comparé différents types de cannabinoïdes à un placebo, pour le traitement de diverses douleurs chroniques non cancéreuses. Les causes de la douleur chronique étaient les douleurs neuropathiques (48

études), la fibromyalgie (7 études), la polyarthrite rhumatoïde (1 étude), et d'autres types de douleurs non détaillées (48 études). Les résultats ont rapporté une diminution de 30% de la douleur chez 29% des patients traités par des cannabinoïdes, et chez presque 26% des patients ayant reçu un placebo. Ces résultats étaient statistiquement significatifs, mais peu significatifs d'un point de vue clinique : cela représentait une baisse de 0,3 points de plus par rapport au placebo sur une échelle de la douleur allant de 0 à 10. De plus, l'interprétation des résultats est rendue difficile par la courte durée des études et le nombre peu élevé de patients inclus dans les études. Les résultats les plus significatifs restaient ceux en faveur des douleurs neuropathiques et des douleurs liées à la SEP. Les preuves semblaient beaucoup plus faibles pour les douleurs telles que les lombalgies, la fibromyalgie ou encore les migraines. Des résultats sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme manquent toujours. Les auteurs ont conclu à des preuves peu nombreuses permettant de recommander l'usage des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses (106).

Au vu de ces résultats, l'Académie américaine de médecine (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) a conclu en 2017 qu'il existait des preuves substantielles en faveur de l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique, mais que des études supplémentaires devaient être menées afin d'en savoir plus sur les doses nécessaires, la meilleure voie d'administration et les effets secondaires (104). En France, la position de la SFETD reste plus prudente. Selon elle le cannabis semble présenter une action antalgique modeste, mais son efficacité résiderait plutôt dans son action sur l'anxiété et les troubles du sommeil. Des études complémentaires sont là encore nécessaires (107).

Un point de vue intéressant serait que les cannabinoïdes puissent être utilisés comme un traitement adjuvant, et non pas comme antalgique unique. Des études auprès de patients utilisant du cannabis pour soulager une douleur chronique ont montré que l'utilisation de cannabis était associée à une diminution de la consommation d'opioïdes ainsi que d'autres antalgiques traditionnels, à une amélioration de leur qualité de vie et à une diminution des effets secondaires des thérapeutiques en cours (108)(109).

3. Épilepsie

Le CBD est utilisé depuis plusieurs années, sur la base de données empiriques, par les parents d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire aux traitements habituels, notamment le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Jusqu'à présent, les preuves de l'efficacité des cannabinoïdes dans l'épilepsie infantile étaient basées sur des données auto-déclarées, et des études rétrospectives ayant un faible niveau de preuve (115). Les résultats d'études récentes semblent être encourageants, et pourraient confirmer ce qu'on ne pouvait jusqu'alors que supposer.

Une revue systématique récente de la littérature (Stockings et coll., 2018) a révélé que l'ajout de CBD aux antiépileptiques classiques réduisait considérablement la fréquence des crises chez ces enfants atteints du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut. Deux études en particulier sortent du lot, et apportent des résultats significatifs avec un faible risque de biais. Un essai contrôlé par placebo, randomisé en double-aveugle mené sur 120 enfants

atteints du syndrome de Dravet a démontré qu'une dose quotidienne de CBD (20mg/kg) a permis une disparition totale des crises chez trois enfants, et une diminution de plus de 50% des crises chez 26 d'entre eux pendant la durée du traitement (14 jours). Les parents ont également constaté une amélioration globale de l'état général de leur enfant avec le CBD (116). Une seconde étude similaire menée sur 171 enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut a comparé un traitement adjuvant par CBD (20mg/kg) pendant 14 jours à un placebo : 44% des patients traités par CBD ont diminué la fréquence de leurs crises de plus de 50% (24% avec placebo) (117). Ces résultats sont bien sûr encourageants, mais menés sur de petites cohortes et pendant des durées très courtes, ne permettant pas de généraliser ces résultats (118).

Ces résultats ne s'appliquent pas aux autres formes d'épilepsie, pour lesquelles des études complémentaires sont nécessaires (118). Une revue systématique de la littérature (Koppel et coll., 2014) n'a identifié aucun essai randomisé de qualité suffisante permettant de soutenir ou de réfuter l'efficacité des cannabinoïdes pour réduire l'intensité ou la fréquence des crises (102).

4. Antiémétique

Le traitement des nausées et des vomissements secondaires à une chimiothérapie fait partie des premières indications de prescription des cannabinoïdes médicaux. Des preuves de leur efficacité ont été avancées, mais la plupart des données scientifiques sont anciennes, et ne correspondent plus aux référentiels actuels.

Différents essais cliniques contrôlés randomisés ont comparé les effets antiémétiques du THC administré par voie orale à ceux d'un placebo, ou d'un autre médicament antiémétique chez des patients présentant des nausées ou des vomissements secondaires à une chimiothérapie anticancéreuse.

Les revues systématiques de la littérature citées ici (Smith et coll., 2015 ; NASEM, 2017 ; Whiting et coll., 2015) ont conclu que les cannabinoïdes avaient une meilleure efficacité que le placebo, et une efficacité semblable aux autres médicaments antiémétiques auxquels ils étaient comparés, mais présentaient également plus d'effets indésirables. Il faut surtout noter que les auteurs de ces revues systématiques ont jugé la qualité de ces essais comme trop faible, et manquant de puissance statistique.

Une analyse Cochrane (Smith et coll., 2015) met en évidence des limites dans la conception des études et du risque important de biais. Cette méta-analyse comprenait 23 essais menés entre 1975 et 1991. Les patients inclus souffraient de symptômes réfractaires aux traitements habituels. Le cannabinoïde utilisé était le dronabinol (administré par voie orale) et semblait efficace en complément des thérapeutiques habituellement utilisées. La plupart de ces essais sont anciens, et comparent les cannabinoïdes non seulement à des protocoles de chimiothérapie à fort potentiel émétisant qui ne sont plus forcément utilisés aujourd'hui, mais également à des antiémétiques de première génération, et ne tiennent pas compte des thérapeutiques actuelles que l'on sait plus efficaces (113).

Une autre revue de la littérature (Whiting et coll., 2015) comprenant 28 études concernaient les nausées et vomissements secondaires à une chimiothérapie (dont 1/3 a été publié avant 1990). Elle relève les faiblesses méthodologiques de nombreuses études, notamment dans leur conception et dans l'analyse du suivi des patients (90).

Les limites de ces essais apparaissent alors clairement. On retrouve une grande hétérogénéité entre eux, qu'il s'agisse des molécules utilisées, ou des protocoles de traitement. Il s'agit pour une grande majorité d'études anciennes utilisant des traitements aujourd'hui considérés comme obsolètes. Très peu d'études ont comparé les cannabinoïdes aux molécules antiémétiques actuelles.

Malgré ces données, l'Académie américaine de médecine (NASEM) fait état de preuves concluantes de l'efficacité des cannabinoïdes oraux dans le traitement des nausées et vomissements liées à une chimiothérapie, tout en insistant sur la nécessité de mener de nouvelles études plus adaptées (104).

B. Efficacité limitée

1. Stimulant de l'appétit

Le dronabinol (Marinol®) a été commercialisé à partir de 1985 aux États-Unis, et son indication étendue comme stimulant de l'appétit chez des patients cachectiques atteints du SIDA en 1992 (55).

Les différentes revues systématiques ont conclu que les essais ayant permis une telle approbation étaient de trop petite taille, trop peu nombreux et de qualité méthodologique insuffisante, renforçant le risque de biais.

Whiting et coll., a retenu quatre études évaluant la stimulation de l'appétit chez des patients atteints de SIDA, regroupant 255 participants au total. Toutes ces études ont évalué le dronabinol, dont trois contre placebo et une contre acétate de mégestrol (autre médicament devant entraîner un gain de poids chez des patients cachectiques atteints de cancer ou de SIDA, mais n'ayant pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication) mais présentaient un risque élevé de biais (90).

Une seconde revue de la littérature (Lutge et coll., 2013), dont l'objectif principal était de déterminer si l'utilisation de cannabinoïdes pouvait diminuer la morbi-mortalité des patients atteints du VIH a conclu que, bien que le dronabinol soit préconisé dans cette indication par certaines autorités de réglementation du médicament, les preuves concernant l'efficacité et l'innocuité du cannabis et des cannabinoïdes chez les patients atteints de VIH ou de SIDA étaient insuffisantes. Les sept études menées entre 1993 et 2009 étaient de courte durée, avec des cohortes réduites et privilégiaient les mesures d'efficacité à court terme (114).

À ce jour, et grâce aux traitements spécifiques, peu de patients atteints du VIH souffrent encore de cachexie s'ils suivent une trithérapie adaptée. Ce n'est donc plus une priorité de

stimuler l'appétit chez ces patients. En revanche, d'autres causes d'anorexie existent (anorexie mentale, cancer...) pour lesquelles les données scientifiques sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt de la prise de cannabinoïdes pour stimuler l'appétit (104).

2. Soins palliatifs et cancer

L'usage médical du cannabis a été souvent évoqué pour les patients atteints de cancer en phase terminale ou en situation palliative, en raison peut-être du nombre important de symptômes inconfortables dont ils souffrent. Les cannabinoïdes peuvent être utilisés pour le soulagement de la douleur, pour stimuler l'appétit, diminuer l'anxiété ou encore améliorer le sommeil.

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse de l'efficacité des cannabinoïdes en médecine palliative (Mücke et coll., 2018) a permis d'analyser neuf études réalisées auprès de 1561 participants ; elle a été jugée à risque modéré de biais. Les cannabinoïdes testés étaient le nabiximol, le dronabinol et du cannabis sous forme de plante (*C. sativa*). Chez les patients souffrant d'un cancer en phase terminale, aucune différence significative entre les cannabinoïdes et le placebo n'a été retrouvée concernant l'amélioration de l'apport calorique, de l'appétit, des nausées ou des vomissements, des douleurs ou du sommeil. La validité de ces conclusions était tout de même limitée par le peu d'études disponibles et la petite taille des échantillons, diminuant ainsi la probabilité d'identifier des différences en faveur des cannabinoïdes (110).

Dans un essai randomisé en double-aveugle, et contrôlé par placebo, l'utilisation du nabiximol à différentes doses a été étudiée chez des patients atteints d'un cancer, ayant une douleur réfractaire aux opioïdes. L'analyse primaire n'a pas montré de supériorité du nabiximol par rapport au placebo. Par contre, une analyse continue de la « douleur moyenne » a permis de mettre en évidence une analgésie plus marquée avec des doses faibles de nabiximol (<10 sprays/jour) (111).

Un autre essai multicentrique randomisé, en double-aveugle, contre placebo, a étudié l'efficacité, la sûreté et la tolérance des cannabinoïdes sous différentes formes chez des patients ayant des douleurs réfractaires liées à leur maladie cancéreuse. Les résultats montraient des résultats plus encourageants pour l'association THC-CBD sur la douleur que pour le THC seul. Il n'y avait pas de différence significative concernant les nausées et les vomissements. Cette différence est-elle liée à l'effet anti-inflammatoire du CBD ? Ou à l'effet antagoniste du CBD sur les récepteurs CB1 qui permettrait de moduler les effets indésirables du THC (112)?

Ces résultats sont insuffisants pour affirmer que les cannabinoïdes sont efficaces pour traiter les douleurs cancéreuses réfractaires. Sous réserve de ses potentielles interactions médicamenteuses, peut-être pourrait-il faire partie de l'arsenal thérapeutique de ce que l'on appelle les soins de support, à défaut d'être un antalgique direct et unique.

Le tableau 9 résume les dernières données issues de revues systématiques de la littérature concernant l'usage des cannabinoïdes. Cela permet de mettre en évidence les lacunes des études actuellement menées, la diversité des produits utilisés, l'hétérogénéité et la petite taille des échantillons, ainsi que la nécessité d'études de suivi à long terme.

Tableau 9 : Résumé des données issues de revues systématiques de la littérature sur l'utilisation des cannabinoïdes à visée thérapeutique (d'après (90)(104)(105)(106)(110)(113)(114)(118)(119))

	Indication	Type de cannabinoïde	Validité des études	Limites
Efficacité probable	Spasticité	nabiximol	Modérée	- Amélioration subjective ressentie par les patients, non mesurée par les échelles objectives
	Douleurs chroniques	Cannabinoïdes*	Modérée	- Manque de puissance statistique - THC fumé semble être plus efficace mais peu éthique et risque d'effets secondaires
	Epilepsie réfractaire chez l'enfant	CBD	Modérée	- Efficacité limitée aux syndromes de Dravet et de Lennox Gastaut - Etudes complémentaires pour autres formes d'épilepsie
	Antiémétique	Cannabinoïdes*	Faible	- Manque d'études évaluant les antiémétiques actuels - Nouveaux protocoles de chimiothérapie moins émétisants
Efficacité limitée	Stimulant de l'appétit	THC/dronabinol	Faible	- Peu d'études, de petite taille et de courte durée - Nombre de cas de cachexie liés au SIDA réduits - Peu de preuves dans les autres affections entraînant une anorexie
	Soins palliatifs et cancer	Cannabinoïdes*	Insuffisante	- Essais de petite taille et de qualité insuffisante
	Autres utilisations sans preuve d'efficacité	Cannabis ou cannabinoïdes*	Insuffisante	- Effets possibles à court terme (troubles du sommeil) - Etudes mieux conçues et suivi plus long nécessaires

* Le terme cannabinoïde comprend divers cannabinoïdes ayant été testés, preuve de l'hétérogénéité des études

C. Pas d'efficacité démontrée

De façon plus isolée, voire anecdotique, des patients et des médecins peuvent être amenés à tester les cannabinoïdes dans des indications aujourd'hui non officiellement retenues. Ces pathologies variées incluent l'anxiété, le syndrome de stress post-traumatique, les syndromes dépressifs, les troubles du sommeil, d'autres types de douleur chronique qui n'ont pas été inclus jusqu'à présent dans les essais cliniques, les maladies neurodégénératives ou inflammatoires.

Mais pour la grande majorité, aucune preuve statistique n'a pu démontrer l'efficacité des cannabinoïdes dans ces indications. Soit les essais contrôlés randomisés n'ont pas apporté de preuve suffisante, soit les études sont à trop grand risque de biais en raison de la petite taille des échantillons, ou encore de l'absence de contrôle par un placebo ou une substance active

(90). Il faut tout de même noter que parmi ces indications n'ayant que peu de preuves, deux semblent tout de même prometteuses : l'anxiété et les troubles du sommeil.

1. **Syndrome de la Tourette**

Caractérisé par des tics moteurs et sonores, il n'y a à ce jour pas de traitement spécifique de cette maladie. Quatre essais ont comparé des capsules orales de THC à un placebo pour diminuer la sévérité des tics sur une période de 6 semaines. Les résultats suggéraient que le THC oral pouvait améliorer les symptômes, mais les études n'étaient pas de qualité suffisante pour pouvoir établir un lien entre cette amélioration et les cannabinoïdes (90).

2. **Maladie de Parkinson**

Des études sur des petits échantillons ont testé les cannabinoïdes (CBD ou nabilone) pour diminuer les dyskinésies liées à la prise de levodopa. Les résultats étaient contradictoires, et issus d'essais de qualité méthodologique insuffisante pour permettre d'affirmer que les cannabinoïdes étaient efficaces contre les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, ou des dyskinésies induites par le traitement (102).

3. **Dépression**

Dans la revue de la littérature de Whiting et coll., les études concernant l'utilisation des cannabinoïdes comme traitement de la dépression ne remplissaient pas les critères d'inclusion. En revanche, parmi cinq études concernant la douleur chronique (4 études) ou la spasticité (1 étude), les participants ont déclaré des symptômes dépressifs. Toutes avaient un risque indéterminé, voire élevé de biais. Ces études ne permettaient pas de mettre en évidence de différence entre les cannabinoïdes (nabiximol, dronabinol et nabilone) et le placebo pour les symptômes dépressifs chez les patients souffrant de douleur chronique ou de spasticité liée à la sclérose en plaques (90).

4. **Anxiété**

Un essai unique en groupes parallèles croisés ayant inclus 24 participants souffrant d'un trouble d'anxiété sociale a été retenu par Whiting et coll. pour évaluer l'effet des cannabinoïdes contre un placebo. L'étude était à haut risque de biais. L'anxiété a été mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique de l'humeur validée (*VAMS Visual Analog Mood Scale*) après un test de prise de parole en public simulé. Les résultats suggéraient que le CBD était associé à une amélioration plus importante de l'anxiété ainsi mesurée (120). D'autres données issues de quatre études réalisées chez des patients souffrant de douleur chronique suggéraient également une amélioration de l'anxiété avec les cannabinoïdes (nabiximol, dronabinol et nabilone), mais celles-ci n'étaient pas conçues pour évaluer spécifiquement l'anxiété (90).

5. **Troubles du sommeil**

Le terme troubles du sommeil comprend un grand nombre de perturbations différentes, et pourtant rassemblées sous ce même terme dans les études suivantes.

Dans la revue de Whiting et coll., deux études ont évalué spécifiquement les cannabinoïdes dans les troubles du sommeil, et plus spécifiquement le nabilone. Le premier était un essai en groupes parallèles, jugé à haut risque de biais, dans lequel le nabilone semblait supérieur au placebo sur l'index d'apnée/hypopnée chez des patients souffrant d'un SAOS (syndrome d'apnées obstructives du sommeil). Le second essai concernait des patients atteints de fibromyalgie, pour qui les troubles du sommeil retenus relevaient de l'insomnie. Il a été jugé à faible risque de biais, et a utilisé un comparateur actif, l'amitriptyline, contre le nabilone. Le nabilone semblait améliorer efficacement le sommeil des patients atteints de fibromyalgie ; une faible dose au moment du coucher pourrait être une alternative à l'amitriptyline, mais des essais sur une durée plus longue seront nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats (90).

D'autres essais contrôlés par placebo ont évalué le sommeil comme critère de jugement secondaire. Dans ces études, les cannabinoïdes, et notamment le nabiximol, semblaient avoir un impact positif sur la qualité du sommeil (90).

Ces résultats suggèrent que les cannabinoïdes pourraient être efficaces pour améliorer les troubles du sommeil dans les indications citées. Cependant, ces résultats ne concernent que des études à court terme ; des études avec un suivi plus long sont nécessaires. De plus, ces essais n'explorent qu'une infime partie des troubles du sommeil, rendant difficile l'extrapolation de ces résultats.

6. **Syndrome de stress post-traumatique (PTSD)**

L'intérêt porté aux effets thérapeutiques du cannabis dans le PTSD s'est développé à partir de plusieurs observations : premièrement, les individus atteints de PTSD sont plus susceptibles de consommer du cannabis (121), notamment pour tenter de soulager leurs symptômes, et deuxièmement, les patients atteints de PTSD ont une plus grande disponibilité des récepteurs aux cannabinoïdes que ceux n'ayant pas de PTSD (122).

Un essai randomisé en double-aveugle a testé l'efficacité du nabilone contre placebo pour le traitement du PTSD associé à des cauchemars chez d'anciens vétérans canadiens pour qui les traitements habituels étaient inefficaces. Dans cette petite cohorte de 10 patients, le nabilone semblait diminuer significativement les cauchemars (mesure par une échelle spécifique : CAPS Clinician-Adminstrated PTSD Scale). Certains résultats auto-déclarés comme l'impression globale de changement semblaient également être en faveur du nabilone (123).

Les résultats d'un essai randomisé réalisé auprès de 76 vétérans souffrant de PTSD sont attendus. Les participants ont fumé du THC, du CBD, une association de THC et de CBD, ou un placebo (124). Une autre étude, actuellement suspendue, doit évaluer la sûreté et l'efficacité du cannabis vaporisé chez des patients souffrant de PTSD résistant aux thérapeutiques habituelles (125). Les résultats de ces études sont attendus, afin de pouvoir enrichir le peu de données accessibles jusqu'à présent, mais des essais de plus grande envergure seront également nécessaires avant de bénéficier de conclusions certaines.

Il est actuellement difficile de conclure sur l'efficacité des cannabinoïdes pour traiter les multiples symptômes du PTSD.

7. Schizophrénie et autres psychoses

Dans la revue systématique de Whiting et coll., deux études jugées à haut risque de biais ont évalué le bénéfice de l'utilisation des cannabinoïdes dans la psychose. L'une a comparé le CBD à un placebo, et l'autre à l'amisulpride, un neuroleptique atypique indiqué dans le traitement de la schizophrénie. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les différents groupes de traitement (90).

D'autres études ont prouvé que la consommation de cannabis était susceptible d'augmenter le risque de développement de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie, avec un effet de dose : plus la consommation augmente, plus le risque semble élevé (126). À l'inverse, les patients souffrant de troubles psychotiques seraient plus à risque d'avoir un trouble de la consommation de substances en général, et de cannabis en particulier (127). Ces études ne concernent pas les cannabinoïdes utilisés à visée thérapeutique, mais l'utilisation récréative de cannabis fumé.

L'explication précise de ce lien de causalité entre troubles psychotiques et l'usage de cannabis n'est pas encore connue, et mérite de s'y pencher de façon plus approfondie.

8. Glaucome

Un unique essai de petite envergure (6 participants), jugé à risque indéterminé de biais, a été inclus dans la revue de la littérature de Whiting et coll. pour le traitement du glaucome. Un placebo a été comparé à du THC ou du CBD sublingual à différentes doses. La mesure de la pression intraoculaire était significativement plus basse deux heures après administration de THC sublingual, mais a retrouvé son niveau initial quatre heures plus tard (90). Le CBD à dose élevée (40mg) réagirait quant à lui de façon inverse, entraînant une augmentation de la pression intraoculaire (128).

Il n'y a donc actuellement aucune preuve que les cannabinoïdes puissent être une thérapeutique dans le traitement du glaucome.

D. Perspectives futures et orientations de la recherche

Les avancées futures dans le domaine du cannabis thérapeutique semblent suspendues d'une part au statut légal des cannabinoïdes, et d'autre part au développement de la recherche sur le système endocannabinoïde.

Un phénomène semble récurrent lorsqu'on s'intéresse aux propriétés thérapeutiques du cannabis : les études sur le sujet restent de qualité méthodologique variable, testant des produits différents, sur des populations distinctes, et pendant des durées souvent jugées trop courtes. L'intérêt croissant pour ces thérapeutiques ainsi que les changements permanents des lois entourant le cannabis devraient permettre de développer la recherche dans le bon sens.

D'autre part, il est surprenant de se trouver face à une telle discordance entre les nombreuses données précliniques suggérant une efficacité des agonistes des récepteurs CB1 et CB2 comme analgésiques, aussi bien dans les états douloureux inflammatoires que dans les douleurs neuropathiques ou cancéreuses, et les preuves réelles, plutôt décevantes, des cannabinoïdes dans ces mêmes indications. Une partie de l'explication vient peut-être de la pharmacologie des substances utilisées : dans les études précliniques, les résultats ont été obtenus grâce à des agonistes sélectifs, alors que les études cliniques utilisent des produits variés ayant une moins grande affinité pour les récepteurs cannabinoïdes (22) ? Une autre contradiction réside dans la discordance entre les essais contrôlés randomisés qui manquaient de preuves solides d'un effet antalgique des cannabinoïdes, alors que la plupart des études ouvertes ou rétrospectives étaient associées à une amélioration de la douleur, probablement par un effet positif sur le bien-être ou l'humeur (23).

Il est difficile d'imaginer qu'un système régulateur endogène qui semble si puissant ne puisse offrir plus d'opportunités thérapeutiques. De nouvelles pistes de recherche sur l'utilisation des cannabinoïdes semblent nécessaires, pour pouvoir justifier pleinement l'utilisation des cannabinoïdes dans diverses indications (22).

V. Synthèse et discussion

Le sujet est vaste et n'a certainement pas fini de faire débat. Le tableau 10 permet de différencier les données acquises des perspectives futures, et de soulever des interrogations nécessaires à la poursuite de la recherche.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des données actuelles et des perspectives futures sur les cannabinoïdes en médecine

	Acquis	Perspectives futures
Preuves scientifiques	Modestes	- Meilleure qualité méthodologique des études - Études à long terme
	Quatre principales	Deux prometteuses
Indications	- Spasticité dans la SEP - Douleur chronique - Épilepsie réfractaire de l'enfant - Nausées et vomissements secondaires à une chimiothérapie	- Anxiété - Troubles du sommeil
Effets indésirables	- Plus fréquents - Pas graves (vertiges, somnolence, bouche sèche, somnolence)	- Nécessité d'évaluer les effets indésirables à long terme - Développement cérébral enfants et adolescents
Voie d'administration	Biodisponibilité variable	Exclusion du cannabis fumé
Usage	- Exceptionnel en France (AMM ou ATU) - Expérimentation à venir	Probable traitement d'appoint
Législation	- Cannabis = stupéfiant dans les traités internationaux - Hétérogénéité de la législation	- Réévaluation du statut de stupéfiant de certains cannabinoïdes

S'il existe bel et bien quelques indications pour lesquelles le cannabis thérapeutique semble être bénéfique, force est de constater que les preuves scientifiques restent modestes. Les auteurs des différentes revues de la littérature sont unanimes, les études disponibles actuellement manquent de puissance statistique, et les patients devraient être suivis sur des durées plus longues, afin de mesurer l'efficacité, et de mettre en évidence d'éventuels effets indésirables. Est-ce ce manque de puissance statistique qui ne suffit pas à prouver l'efficacité du cannabis décrite par de nombreux patients ? Ou est-ce que les études telles qu'elles existent ne sont pas adaptées à des traitements comme les cannabinoïdes ? En effet, il semblerait plutôt que les cannabinoïdes puissent servir de traitement d'appoint, et les bénéfices décrits par les patients sont fréquemment liés à une sensation de « bien-être », ou d'« amélioration globale », qui sont des notions subjectives bien difficiles à mesurer, et pourtant d'une importance capitale.

Une autre question fondamentale se pose, relative au mode d'administration du cannabis. Si la forme fumée semble obtenir l'adhésion de nombreux patients, probablement en raison de son action rapide, les futures recommandations n'iront probablement pas dans ce sens. Une

première raison, évidente, se rapporte essentiellement aux risques du tabagisme associé. Mais il ne faut pas oublier que la biodisponibilité si aléatoire (chez un même individu, ou interindividuelle) de la forme fumée rend ses conséquences tout aussi imprévisibles. Sachant cela, le cannabis fumé peut difficilement être considéré comme un médicament, et à fortiori, être prescrit par un médecin.

Dans les pays où le cannabis thérapeutique est maintenant autorisé, les médecins prescripteurs sont confrontés à des situations déconcertantes et inhabituelles. Si l'on sait qu'une grande partie du corps médical semble au fait du potentiel thérapeutique des cannabinoïdes, il n'est pas acquis que tous s'autoriseront à en prescrire, s'en remettant ainsi à l'un des principes fondateurs de la profession, *primum non nocere*. Bien qu'il semble admis par tous que les effets secondaires à court terme des cannabinoïdes sont plus fréquents qu'avec les traitements habituels, ils ne sont cependant pas graves. La plus grande crainte concerne les effets indésirables à long terme, qu'on ne peut pour le moment que supposer, en faisant un parallèle probablement douteux avec les effets du cannabis récréatif. Il s'agit là d'une priorité, principalement pour étudier les risques sur le développement cérébral des enfants et des adolescents, et pour le risque de dépendance future.

La crainte de voir se développer un marché parallèle, de faciliter les risques d'abus ou de mésusage sont des hypothèses à ne pas négliger par les prescripteurs et par les décideurs politiques. La grande hétérogénéité du statut légal du cannabis et des cannabinoïdes à travers le monde, alors même que les conventions internationales le considèrent toujours comme stupéfiant, ne facilite pas les choses. Les conclusions de l'OMS sur ce dernier point sont en attente, et pourraient peut-être faciliter les futures études, en permettant de bien dissocier le cannabis et ses propriétés psychoactives, des médicaments à base de cannabinoïdes. Cela rejoint une autre interrogation latente ; est-il réellement pertinent d'associer le débat sur l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes à celui sur les conséquences du cannabis récréatif ? Car tant du point de vue des produits utilisés que des populations cibles, il ne semble pas y avoir tant de points communs que ce que l'on pourrait imaginer.

VI. Conclusion

À la lumière de toutes ces données, on peut affirmer que l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes est aujourd'hui un domaine de recherche plus que pertinent.

Bien qu'il ne soit pas exhaustif, ce travail rend compte de l'ensemble des possibilités thérapeutiques actuelles et futures que peuvent offrir les cannabinoïdes en médecine. Bien sûr, il reste de nombreuses questions en suspens, tant sur le plan législatif que sur les risques de l'utilisation à long terme, notamment sur le développement cérébral des enfants et des adolescents. Ces interrogations latentes devront encourager la poursuite de la recherche dans les prochaines décennies.

On a mis en évidence que les niveaux de preuve de l'efficacité du cannabis thérapeutique apportés par la littérature étaient à ce jour modestes. Il est toutefois difficile de s'en tenir à ces conclusions quand on sait l'importance du potentiel que peut offrir le système endocannabinoïde. On ne peut pas non plus se désintéresser totalement de l'Histoire, qui témoigne de réels bénéfices thérapeutiques de l'utilisation du cannabis, ou encore des bénéfices décrits par de nombreux patients.

Peut-être que la grande variabilité méthodologique décrite unanimement par les auteurs de précédentes revues de la littérature explique en partie la difficulté d'apporter des preuves irréfutables ? Peut-être aussi que les études scientifiques menées jusqu'à présent ne sont pas en mesure de mettre en évidence des éléments si subjectifs qu'une sensation de bien-être ou une impression d'amélioration globale fréquemment décrites ? L'anxiété est un symptôme associé à de nombreuses pathologies pour lesquelles les cannabinoïdes sont utilisés. Les essais sur le sujet étant prometteurs, il s'agit probablement d'une piste intéressante à prendre en considération.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grotenhermen F. Cannabis en médecine. ed. Indica. 2004[Internet]. [cité 7 avr 2019].
2. Ingold FR, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2015;173(5):453-9.
3. Yamaori S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 1 juin 2010;79(11):1691-8.
4. World Health Organization. Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (The). World Health Organization; 2016.
5. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med.* 1 mars 2018;49:2-6.
6. Vemuri VK, Makriyannis A. Medicinal chemistry of cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(6):553-8.
7. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47.
8. Health Canada. Information for Health Care Professionals : Cannabis and cannabinoids [Internet]. aem. 2018 [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>
9. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 9 Août 1990;346(6284):561-4.
10. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 2 Sept 1993;365(6441):61-5.
11. Marzo VD, Bifulco M, Petrocellis LD. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* Sept 2004;3(9):771-84.
12. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 Fév 2013;33(2):195-209.
13. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes [Internet]. [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>
14. Grundy RI, Rabuffetti M, Beltramo M. Cannabinoids and neuroprotection. *Mol Neurobiol.* 1 Août 2001;24(1):29-51.

15. Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 Août 2011;35(8):1779-87.
16. Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. Deer T. et al. (eds) *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches.* Springer, New York, NY, 2013 [Internet]. [cité 3 mars 2020]
17. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 1 Jan 2006;147(S1):S163-71.
18. Ing Lorenzini K, Broers B, Lalive PH. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse* [Internet]. 24 Juin 2015, Vol n°11. 1390-1394 [cité 21 juin 2019].
19. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 8 Nov 2003;362(9395):1517-26.
20. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry.* Mar 2016;50(3):208-19.
21. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 1 Mai 2003;2(5):291-8.
22. Brown MRD, Farquhar-Smith WP. Cannabinoids and cancer pain: A new hope or a false dawn? *Eur J Intern Med.* 1 Mar 2018;49:30-6.
23. Lötsch J, Weyer-Menkhoff I, Tegeder I. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *Eur J Pain.* 1 Mar 2018;22(3):471-84.
24. Kevin P. Hill, Matthew D. Palastro, Brian Johnson, Joseph W. Ditre. Cannabis and Pain: A Clinical Review | Cannabis and Cannabinoid Research [Internet]. 1089 [cité 14 juin 2019].
25. Nations Unies. Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf
26. Nations Unies. Convention de 1971 sur les Substances Psychotropes [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
27. WHO | World Health Organization [Internet]. WHO. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/
28. WHO | World Health Organization. Rapport de la quarante-et-unième réunion du Comité d'experts de la pharmacodépendance : Cannabis et substances apparentées [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/access/controlled->

substances/French_Annex_1_41_ECDD_Recommendations_cannabis.pdf?ua=1

29. Code de la santé publique - Article L3421-1. Code de la santé publique.
30. Code pénal - Article 222-37. Code pénal.
31. Code de la santé publique - Article R5132-86. Code de la santé publique.
32. Code pénal - Article 131-35-1. Code pénal.
33. Code de la santé publique - Article L3413-1. Code de la santé publique.
34. Code pénal - Article 132-45. Code pénal.
35. Obradovic I. Trente ans de réponse pénale à l'usage de stupéfiants. Tendances n°103, octobre 2015, OFDT [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/trente-ans-de-reponse-penale-lusage-de-stupefiants-tendances-103-octobre-2015/>
36. HAS. Commission de la transparence Sativex [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
37. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. Sept 2011;18(9):1122-31.
38. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-6.
39. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 1 Juin 2010;32(5):451-9.
40. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Sativex [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/sativex_sapub_ct13520.pdf
41. ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
42. ANSM. e-saturne : demande d'ATU nominative - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/1)
43. NORML. Cadre de prescription et de délivrance [Internet]. NORML France. [cité 24

juill 2019]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/cannabinoïdes-sur-ordonnance/>

44. ANSM. Cannabis à visée thérapeutique en France : l'ANSM souscrit au cadre de la phase expérimentale de mise à disposition proposé par le Comité d'experts - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-l-ANSM-souscrit-au-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-propose-par-le-Comite-d-experts-Point-d-information>

45. ANSM. Cannabis à visée thérapeutique : Projet d'expérimentation [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/40b3f540be28210b9133495b85bd6b82.pdf

46. Obradovic I. Cannabis : état des lieux des législations européennes sur l'usage. Psychotropes [Internet]. 10 nov 2016 [cité 23 août 2019];Vol. 22(2):61-79.

47. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <http://www.mondialisations.org/medias/pdf/legislationcannabiseurope.pdf>

48. Protais C. Législations relatives aux stupéfiants en Europe en 2016 : points communs et divergences [Internet]. [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxcpwc.pdf>

49. Bramness JG, Dom G, Gual A, Mann K, Wurst FM. A Survey on the Medical Use of Cannabis in Europe: A Position Paper. Eur Addict Res. 2018;24(4):201-5.

50. Krcevski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. Eur J Pain. 2018;22(3):440-54.

51. Un médicament à base de cannabis autorisé contre deux épilepsies infantiles [Internet]. 2019 [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/un-medicament-a-base-de-cannabis-autorise-contre-deux-epilepsies-infantiles/>

52. Hasin DS. US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. Neuropsychopharmacology. Jan 2018;43(1):195-212.

53. Guidance for Physicians Regarding the Medical Use of Marijuana Revised. The Commonwealth of Massachusetts. 9 juin 2015. [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.mass.gov/files/documents/2016/07/rw/physician-guidance-2015-06-09.pdf>

54. Obradovic I. La légalisation du cannabis aux États-Unis Vers une régulation du marché ? [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxioz6.pdf>

55. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use, CIII Initial U.S. Approval: 1985 [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf

56. SYNDROS (dronabinol) oral solution, CX Initial U.S. Approval: 1985 [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s000lbl.pdf

57. CESAMET (nabilone) Capsules For Oral Administration [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf

58. EPIDIOLEX (cannabidiol) Oral Solution [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf

59. Gouvernement du Canada. Le cannabis à des fins médicales en vertu de la Loi sur le cannabis : renseignements et améliorations. Canada.ca [Internet]. [cité 15 nov 2019].

Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/usage-cannabis-fins-medicales.html>

60. Obradovic I. La légalisation du cannabis au Canada, genèse et enjeux de la réforme [Internet]. [cité 15 nov 2019]. Disponible sur:

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxioya.pdf>

61. Capler R, Walsh Z, Crosby K, Belle-Isle L, Holtzman S, Lucas P, et al. Are dispensaries indispensable? Patient experiences of access to cannabis from medical cannabis dispensaries in Canada. *Int J Drug Policy*. 1 Sept 2017;47:1-8.

62. Parlement du Canada. Projet de loi émanant du Gouvernement (Chambre des communes) C-46 (42-1) - Sanction royale - Loi modifiant le Code criminel (infractions relatives aux moyens de transport) et apportant des modifications corrélatives à d'autres lois - Parlement du Canada [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur:

<https://www.parl.ca/DocumentViewer/fr/42-1/projet-loi/C-46/sanction-royal>

63. OFDT. Drogues, chiffres clés [Internet]. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur:

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

64. OFDT. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 11 sept 2019].

Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>

65. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*. 1 janv 2009;374(9698):1383-91.

66. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychol Rev*. Juin 201;233(2):117-37.

67. Thomas Schwitzer. Évaluation de l'impact de l'usage régulier de cannabis sur le fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2016. Français. NNT : 2016LORR0163 . tel-01501693 [Internet]. [cité 31 janv 2020].

68. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1 Août 2004;28(5):849-63.

69. Heather Ashton C. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *BJPsych*. Fév 2001;178(2):101-106.

70. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int*. 23 Avr 2003;133(1):79-85.

71. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 8 Déc 2005;331(7529):1371.

72. DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013e éd. In.

73. Van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: A three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 1 Déc 2013;133(2):352-9.

74. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*. 1 Jan 2015;110(1):19-35.

75. Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet*. 26 Déc 1987;330(8574):1483-6.

76. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 23 Nov 2002;325(7374):1199.

77. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*. 28 Jul 2007;370(9584):319-28.

78. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 Oct 2009;259(7):413-31.

79. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 12 Fév 2007;167(3):221-8.

80. Urban T, Hureauux J. Cannabis et poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas. *Revue de Pneumologie Clinique*. Déc 2017;73(6):283-289.

81. Mittleman M., Lewis R., Maclure M, Sherwood J, Muller J. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*. 12 Juin 2001;103(23):2805-9.

82. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol*. Mai 2011;71(5):758-65.

83. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 Avr 2016;6(4).
84. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, et al. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol*. 1 Mar 1994;16(2):169-75.
85. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 1 Mai 2000;22(3):325-36.
86. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol*. 1 Jan 2012;34(1):161-7.
87. Schwitzer T, Gillet C, Bisch M, Di Patrizio P, Schwan R, Laprevote V. Consommations conjointes de cannabis et de tabac : connaissances cliniques et perspectives thérapeutiques. *Thérapies*. 1 Juin 2016;71(3):315-22.
88. Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014 [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssv5.pdf>
89. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 17 Juin 2008;178(13):1669-78.
90. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Nisio MD, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 Juin 2015;313(24):2456-73.
91. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, Boulanger A, Esdaile JM, et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 1 Déc 2015;16(12):1233-42.
92. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 15 Déc 2007;133(1-3):210-20.
93. Howard I. Cannabis Hyperemesis Syndrome in Palliative Care: A Case Study and Narrative Review. *J Palliat Med*. 14 Mai 2019;22(10):1227-1231.
94. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 1 Mar 2018;49:12-9.
95. Luba R, Earleywine M, Farmer S, Slavin M. Cannabis in End-of-Life Care: Examining Attitudes and Practices of Palliative Care Providers. *J Psychoactive Drugs*. Oct 2018;50(4):348-54.
96. Miech RA, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. The Influence of College

Attendance on Risk for Marijuana Initiation in the United States: 1977 to 2015. *Am J Public Health*. Juin 2017;107(6):996-1002.

97. Thurstone C, Lieberman SA, Schmiede SJ. Medical marijuana diversion and associated problems in adolescent substance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 1 Nov 2011;118(2):489-92.

98. Harper S, Strumpf EC, Kaufman JS. Do Medical Marijuana Laws Increase Marijuana Use? Replication Study and Extension. *Ann Epidemiol*. 1 Mar 2012;22(3):207-12.

99. Lanz C, Mattsson J, Soydaner U, Brenneisen R. Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS one*. 19 Jan 2016;11(1).

100. Vulfsons S, Ognitz M, Bar-Sela G, Raz-Pasteur A, Eisenberg E. Cannabis treatment in hospitalized patients using the SYQE inhaler: Results of a pilot open-label study. *Palliat Support Care*. 2019;1-6.

101. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med*. 31 Oct 2019;381(18):1780-1.

102. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology*. 29 Avr 2014;82(17):1556-63.

103. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 15 Juin 2008;136(3):380-7.

104. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med*. 1 Mar 2018;49:7-11.

105. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*. 1 Déc 2015;16(12):1221-32.

106. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. Oct 2018;159(10):1932–1954.

107. ANSM. Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » - Synthèse de la séance du 10 octobre 2018. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>

108. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With

Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 1 Juin 2016;17(6):739-44.

109. Vigil JM, Stith SS, Adams IM, Reeve AP. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study. *PLoS one*. 16 Nov 2017;12(11).

110. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):220-34.

111. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *J Pain*. 1 Mai 2012;13(5):438-49.

112. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage*. 1 Fév 2010;39(2):167-79.

113. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 Nov 2015;2015(11).

114. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4).

115. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 1 Avr 2015;45:49-52.

116. Devinsky O, Helen Cross J. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. Mai 2017;376:2011-2020.

117. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 17 Mar 2018;391(10125):1085-96.

118. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 Juil 2018;89(7):741-53.

119. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(3).

120. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. Mai 2011;36(6):1219-26.

121. Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K, Carney DM, Roberson-Nay R, Berenz EC. Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol Addict Behav.* 2015;29(3):633-8.
122. Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarrro-Anton A, et al. Elevated brain cannabinoid CB 1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.* Sept 2013;18(9):1034-40.
123. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology.* 1 Jan 2015;51:585-8.
124. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. Study of Four Different Potencies of Smoked Marijuana in 76 Veterans With PTSD - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759185>
125. Tilray. Evaluating Safety and Efficacy of Cannabis in Participants With Chronic Posttraumatic Stress Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02517424>
126. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* 1 Sept 2016;42(5):1262-9.
127. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* 1 Mar 2015;2(3):233-8.
128. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee R, Robson P. Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study. *J Glaucoma.* Oct 2006;15(5):349-53.

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle d'Ashworth modifiée

Échelle d'Ashworth modifiée	
0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1+	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

Annexe 2 : Trouble de l'usage du cannabis d'après le DSM-5

Mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins deux des manifestations décrites dans le DSM-5, durant une période de 12 mois :

Trouble de l'usage du cannabis	
1	Le cannabis est souvent pris en plus grande quantité ou sur une période de temps plus longue que prévue initialement
2	Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux d'arrêter ou de contrôler l'usage du cannabis
3	Une grande partie du temps est dédiée aux activités nécessaires pour obtenir du cannabis, consommer du cannabis ou récupérer des effets du cannabis
4	Il existe un besoin, un fort désir ou une envie de consommer du cannabis
5	Des consommations régulières de cannabis sont responsables d'un manquement pour accomplir les principales obligations au travail, à l'école ou à la maison
6	Il existe une consommation continue de cannabis malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents causés ou exacerbés par les effets du cannabis
7	Les principales activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou diminuées à cause de l'usage du cannabis
8	Il existe des usages récurrents du cannabis dans des situations où cela est physiquement dangereux
9	L'usage de cannabis est poursuivi malgré la connaissance d'avoir un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis
10	Il existe une tolérance définie par l'une ou l'autre des propositions suivantes : a. Un besoin d'augmenter considérablement les quantités de cannabis pour avoir une intoxication ou les mêmes effets b. Des effets considérablement diminués avec une utilisation continue de la même quantité de cannabis
11	Il existe un sevrage au cannabis défini par l'une ou l'autre des propositions suivantes : a. Le syndrome de sevrage caractéristique au cannabis b. Le cannabis (ou une substance similaire) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Annexe 3 : Questionnaire CAST

Évaluer sa consommation de cannabis

« Ce test doit vous permettre d'évaluer rapidement et par vous-même votre consommation de cannabis. Il ne s'agit pas d'un diagnostic mais si votre score est supérieur ou égal à 7 vous rencontrez très probablement des problèmes liés à votre consommation »

Au cours des 12 derniers mois, avez-vous fumé du cannabis ?

Non

Oui

Au cours des 12 derniers mois...	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
Une seule réponse par ligne					
Score	0	1	2	3	4
1 Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre de réponse(s)	<input type="text" value="_ x 0"/>	+ <input type="text" value="_ x 1"/>	+ <input type="text" value="_ x 2"/>	+ <input type="text" value="_ x 3"/>	+ <input type="text" value="_ x 4"/>
Total					<input type="text"/>

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cannabis est utilisé depuis des millénaires pour ses diverses propriétés thérapeutiques, et psychoactives. Au-delà des preuves empiriques de son utilisation médicale, la découverte des cannabinoïdes et de leurs récepteurs endogènes permet de rendre compte du potentiel considérable que peuvent offrir les cannabinoïdes en médecine. Mais malgré la progression constante de la recherche scientifique de ces dernières décennies, les preuves restent souvent équivoques, contrastant avec la certitude de la part des patients de pouvoir bénéficier d'un traitement révolutionnaire. Trois domaines sont plus prometteurs que d'autres : la spasticité liée à la sclérose en plaques, les douleurs chroniques et certaines formes d'épilepsies réfractaires de l'enfant. Les données concernant les nausées et vomissements secondaires à une chimiothérapie, la stimulation de l'appétit ou encore les soins palliatifs sont souvent anciennes, ne correspondent plus aux protocoles actuels et manquent de significativité d'un point de vue statistique. Pour le reste, la recherche est à ce jour quasiment anecdotique, ou trop précoce, et ne permet pas de conclure à une quelconque efficacité. Les effets secondaires semblent être plus fréquents qu'avec les thérapeutiques habituelles, mais se limitent à des symptômes non graves tels que des nausées, des vertiges, une sensation de bouche sèche ou une somnolence. La plus grande interrogation concerne les effets à long terme, notamment sur le développement cérébral des enfants et des adolescents, sur le risque de dépendance future et l'impact sur la conduite automobile. Des réponses devront être trouvées dans les années à venir, car pour l'instant, seules des suppositions peuvent être faites, par analogie aux études menées sur le cannabis récréatif. Des éléments de réponse nous sont en partie apportés de nos pays voisins, ainsi que des États-Unis et du Canada, pays pionniers en matière de légalisation du cannabis, en dépit du statut de stupéfiant du cannabis dans tous les traités internationaux.

TITRE EN ANGLAIS

Literature review on the use of cannabinoids in medicine

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – Année 2020

MOTS CLÉS

Cannabinoïdes, cannabis thérapeutique, cannabis médical, système endocannabinoïde

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
