

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 décembre 2015
Par M. LUCAS Matthieu**

**LES CANNABINOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS
ANTICANCEREUX ET ANTIRETROVIRAUX :
CONNAISSANCES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AVENIR EN FRANCE.**

Membres du jury :

Présidente : **Professeur Delphine ALLORGE**
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Assesseurs : **Docteur Anne GARAT**
Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Docteur Simon BORDAGE
Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille

Membre extérieur : **Docteur Bernard MANTEL**
Pharmacien titulaire d'une officine, Roubaix



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice-présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

INTRODUCTION : Une plante aux multiples propriétés.....	1
A. Un usage thérapeutique ancestral	2
B. Redécouverte de ses propriétés grâce aux voyages en Orient	2
C. Analyses et recherches scientifiques	3
PARTI UNE : Cannabinoïdes naturels et synthétiques : description, cibles et effets.....	5
I. <i>Cannabis sativa L.</i> : aspects botaniques et biochimiques	6
2. Aspects botaniques	6
A. Origines	6
B. Classification.....	6
C. Description morphologique.....	7
D. Classement selon la teneur en THC.....	7
3. Phytochimie :.....	8
A. Cannabinoïdes de type Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC) : 18 au total.....	8
B. Cannabinoïdes de type cannabidiol (CBD) : 8 au total	10
C. Autres familles de cannabinoïdes	11
D. Autres constituants	12
II. Système endocannabinoïde	13
1. Récepteurs	13
A. Structure.....	13
B. Localisation.....	14
C. Mode de fonctionnement	14
2. Cannabinoïdes endogènes	17
3. Réaction du système en cas de pathologie	18
III. Modes de consommation.....	19
1. Voie respiratoire.....	19
A. Méthodes impliquant une combustion	20
B. Vaporisation	21
2. Voie orale	21
A. Cake, brownies, cookies et autres préparations culinaires	21
B. Tisanes	23
C. Teintures	23
3. Voie sublinguale	23
4. Voie transcutanée	23
5. Voie rectale	24
6. Voies recommandées en thérapeutiques	24
IV. Les médicaments dérivés du cannabis.....	25

1. MARINOL®	25
A. Présentation	25
B. Pharmacologie.....	25
C. Indications	26
D. Posologie	26
E. Effets secondaires	27
F. Contre-indication.....	27
G. Précaution d'emploi	27
H. Interactions médicamenteuses	28
I. Toxicité	28
J. Conservation	28
2. CESAMET®	29
A. Présentation	29
B. Pharmacologie.....	29
C. Indication.....	29
D. Posologie	29
E. Effets secondaires	30
F. Contre-indication.....	30
G. Précaution d'emploi	31
H. Interactions médicamenteuses	31
I. Toxicité	31
J. Conservation	31
3. SATIVEX®	32
A. Présentation	32
B. Pharmacologie.....	32
C. Indication.....	32
D. Posologie	33
E. Effets secondaires	33
F. Contre-indications	33
G. Précaution d'emploi	33
H. Interactions médicamenteuses	34
I. Toxicité	34
J. Conservation	34
4. Cannabis de la firme BEDROCAN BV	35
A. Bedrocan®	35
B. Bedrobinol®	35
C. Bediol®	35
D. Bedica®	36

PARTIE DEUX : Effets thérapeutiques des cannabinoïdes.....	37
I. Effets thérapeutiques avérés	38
1. Témoignage de Lisa	38
2. Nausées et vomissements chimio-induits	39
A. Traitements de référence actuels	39
B. Delta-9-tétrahydrocannabinol.....	41
C. Cannabidiol.....	42
3. Régulation de l'appétit	43
A. Rôle des endocannabinoïdes dans la régulation de l'appétit	43
B. Effet du THC sur l'appétit	46
4. Douleur.....	47
A. Témoignage de Bertrand.....	47
B. Mécanisme d'action	47
C. Douleurs neuropathiques chimio-induites.....	49
D. Sativex® et douleurs réfractaires.....	50
E. Synergie d'action entre cannabinoïdes et opioïdes	50
F. Douleurs neuropathiques chez les patients VIH (+)	51
II. Effets thérapeutiques potentiels.....	52
1. Le cannabis, anticancéreux potentiel ?	52
A. Système endocannabinoïde, inducteur ou inhibiteur de cancérogenèse ?	52
B. Mécanismes des effets anti-tumoraux	52
C. Avenir potentiel.....	53
2. Cannabis, pro- ou antifibrosant ?	54
A. Témoignage de Philippe	54
B. Physiopathologie de la fibrogénèse hépatique	55
C. Effets de l'activation des récepteurs cannabinoïdes hépatiques	55
D. Etudes sur la corrélation entre la progression de la fibrose et la consommation quotidienne de cannabis	56
E. Potentiel thérapeutique	57
3. Stress et Anxiété.....	57
A. Témoignage de Fabienne	57
B. Effet anxiolytique potentiel.....	58
PARTIE TROIS : Cadre législatif français, modèles étrangers, limites à l'utilisation des cannabinoïdes	61
I. Historique de la législation internationale	62
II. Législation française.....	62
1. Article L3421-1 du CSP	62
2. Cas particuliers	63
3. Les peines pouvant être prononcées	63

4.	Les mesures alternatives aux poursuites	64
5.	Concernant les patients consommant du cannabis à visée thérapeutique	65
6.	Utilisation des médicaments à base de cannabis.....	65
A.	Le Sativex®.....	65
B.	Les médicaments en ATU	66
III.	Modèles étrangers	67
1.	En Europe	67
2.	Cas particulier des Pays Bas	68
3.	Dans le reste du monde	69
IV.	Limites à l'utilisation du cannabis en thérapeutique	70
1.	Cannabis et conduite automobile	70
2.	Cannabis et schizophrénie	72
3.	Dépendance, tolérance et effet rebond.....	73
	CONCLUSION : Quel avenir possible pour le cannabis thérapeutique en France ?.....	75
	Annexes.....	77
	Bibliographie	79

Remerciements

Au Docteur Anne Garat,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, pour votre implication, votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils.

Au Professeur Delphine Allorge,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'être ma présidente de thèse.

Au Docteur Simon Bordage,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon sujet de thèse.

Au Docteur Bernard Mantel,

Grâce à qui à l'heure actuelle, j'ai une toute autre approche des patients dépendants aux drogues.

Aux associations de patients pour la reconnaissance du cannabis thérapeutique et leurs membres, pour leurs témoignages et leur gentillesse.

À Ségo, pour ton amour, ton soutien au quotidien, et sans qui cette thèse serait beaucoup moins plaisante à lire.

À mes parents et ma sœur, pour votre amour, vos encouragements, vos conseils et votre confiance.

À mes beaux parents, pour leur soutien et pour m'avoir fait rentrer dans votre famille.

À ma famille, pour être présents pour ce moment si important à mes yeux.

À tous mes amis, pour les nombreuses soirées partagées avec vous, pour votre soutien et pour tous ces moments de plaisir en votre compagnie.

Aux équipes de la Grande Pharmacie des Halles et de la pharmacie Cacheux-Fichelle, pour m'avoir permis d'apprendre le merveilleux métier de pharmacien.

Préambule

J'ai décidé de réaliser cette thèse afin d'évaluer, à la lumière des dernières connaissances scientifiques, la position que pourrait prendre, en France, les cannabinoïdes dans la prise en charge des patients atteints de cancer, du VIH ou d'hépatite C. J'ai donc décidé, d'analyser de façon rationnelle la multitude d'applications thérapeutiques que l'on confère aux cannabinoïdes, pour les patients cités précédemment. L'objectif sera d'évaluer si le cannabis et ses dérivés, naturels ou synthétiques, ont leur place en tant que médicaments de support des thérapeutiques principales ou s'ils peuvent remplacer certains des traitements en cas d'échec thérapeutique.

Afin de construire cette thèse, j'ai essayé de toujours me servir de sources avec le meilleur niveau de preuve scientifique possible. Malheureusement pour un faible nombre d'entre-elles, en raison de l'absence de sources scientifiques certifiées, j'ai dû obtenir des informations via des canaux non-scientifiques.

Glossaire

Akathisie : symptôme qui se définit par des impatiences, une impossibilité de s'asseoir ou de rester dans la position assise, un besoin irrésistible d'agitation, de se balancer en position debout ou assise, de piétiner ou de croiser et décroiser les jambes.

Akène : Fruit sec qui ne s'ouvre pas à maturité ne contenant qu'une graine dont le péricarpe, plus ou moins sclérifié, n'est pas soudé à la graine.

Amblyopie : faiblesse de l'acuité visuelle, sans qu'il y ait une cause oculaire connue.

Anorexigène : qui diminue l'appétit.

Anthère : partie terminale de l'étamine, organe mâle de la fleur, qui produit et renferme le pollen.

Bractée : pièce florale en forme de feuille faisant partie de l'inflorescence.

Cachexie : affaiblissement profond de l'organisme (perte de poids, atrophie musculaire, etc.) lié à une dénutrition très importante.

Cotylédons : feuilles primordiales constitutives de la graine.

Dioïque (plante) : plante ayant les fleurs mâles et les fleurs femelles sur des pieds différents.

Étamine : organe mâle de la reproduction chez les végétaux supérieurs ou angiospermes.

Glossodynie : douleur au niveau de la langue se caractérisant par des points douloureux relativement fixes.

Hédonique : qui procure du plaisir.

Lancéolé-acuminé (pour une feuille) : se dit d'une feuille en forme de fer de lance dont l'extrémité offre une pointe allongée et très aigüe.

Monosépale : dont le calice (qui a un rôle de protecteur pour la fleur) est d'une seule pièce.

Orexigène : qui augmente l'appétit.

Palmatiséqué (pour une feuille) : se dit d'une feuille palmée dont les divisions atteignent la base du limbe (partie terminale distale d'une feuille).

Pétiolé (pour une feuille) : qui possède un pétiole (qui relie le limbe à la tige).

Tinnitus : affection au cours de laquelle les oreilles bourdonnent, sifflent ou tintent en permanence.

Abréviations

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

11OH-THC : 11OH-delta-9-tétra-hydro-cannabinol

AEA : Anandamide

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

CBD : Cannabidiol

CGRP : Calcitonin gene related peptide

COMT : Catechol-O-methyl-transferase

CSP : Code de la Santé Publique

DAG : 1,2-diacylglycérol

EC : endocannabinoïdes

ERK : Extracellular signal-related protein kinase

FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase

IP3 : Inositol (1,4,5)-triphosphate

MAP kinase : Mitogen-activated protein kinase

MCH : Melanin-concentrating hormone

MGL : MonoacylGlycerol Lipase

NFkB : Nuclear factor kappa B

PKA : Protéine kinase A

PLC : Phospholipase C

PPAR-g : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome de type gamma

R 5-HT1A : Récepteur sérotoninergique 1A

ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène

THC : Delta-9-tétra-hydro-cannabinol

THCA : Acide tétrahydrocannabinolique

THC-COOH : Acide 11nor-delta-9-tétra-hydro-cannabinol

TNF- α : Tumor necrosis factor

TRPA1 : Récepteur ionotrope sensoriel de type ankyrin

Liste des figures

Figure 1 : Teinture à base de cannabis et d'alcool.

Figure 2 : Planche botanique du cannabis sativa L.

Figure 3 : Agrandissement de trichomes.

Figure 4 : Formule développée du THC.

Figure 5 : Métabolisme du THC chez l'homme d'après Goullé et al.

Figure 6 : Formule développée du CBD.

Figure 7 : Représentation du récepteur CB1.

Figure 8 : Représentation du récepteur CB2.

Figure 9 : Distribution des récepteurs CB1 et CB2 chez l'homme.

Figure 10 : Signalisation des récepteurs CB1 et CB2.

Figure 11 : Formule développée de l'anandamide.

Figure 12 : Formule développée du 2-AG.

Figure 13 : Conversion du THCA en THC sous l'effet de la chaleur.

Figure 14 : Le Volcano[®], un des leaders des modèles de salon.

Figure 15 : le Marinol[®].

Figure 16 : Le Cesamet[®].

Figure 17 : Le Sativex[®].

Figure 18 : Fleurs de cannabis de type Bedrocan[®].

Figure 19 : Endocannabinoïdes et régulation de l'appétit d'après Di Marzo et Cristino.

Figure 20 : Implication du système endocannabinoïde dans la nociception.

Figure 21 : Mécanisme de l'apoptose provoquée par l'activation des récepteurs CB1 et CB2.

Figure 22 : Carte législative de la détention et de l'usage du cannabis (au 1^{er} janvier 2013).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets thérapeutiques du CBD.

Tableau 2 : Effets indésirables fréquents liées au dronabinol (1 à 10%) d'après Unimed pharmaceuticals Inc.

Tableau 3 : Effets indésirables peu fréquents liées au dronabinol (moins de 1%) d'après Unimed pharmaceuticals Inc.

Tableau 4 : Effets indésirables rares sans lien direct avec le dronabinol (moins de 1%) d'après Unimed pharmaceuticals Inc.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses du dronabinol d'après Unimed pharmaceuticals Inc.

Tableau 6 : Effets secondaires du nabilone d'après Valeant Pharmaceuticals.

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses du nabilone d'après Valeant Pharmaceuticals.

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses du Sativex® d'après GW Pharma.

Tableau 9 : Potentiel émétisant d'une cure d'après OMEDIT région Centre.

Tableau 10 : Score de risque personnel du patient d'après OMEDIT région Centre.

Tableau 11 : Choix du protocole antiémétique d'après OMEDIT région Centre.

Tableau 12 : Exemples de peines prononcées à l'encontre des patients consommateurs de cannabis à visée thérapeutique.

INTRODUCTION :

Une plante aux multiples propriétés

Sumerian: A.ZAL.LA

Akkadian: *azallû*

Hieroglyphic: *shemshemet*

Chinese *kanji*: *ma*

Sanskrit: *bhang*

Persian: *shadanaj*

Hebrew: *kaneh bosem*

Greek: *cannabis*

A. Un usage thérapeutique ancestral

Chanvre indien, Ganja, Madjoun, Marijuana, Nacha, Zamal... le *cannabis sativa* a eu de nombreuses appellations selon l'époque et la localisation géographique.

L'emploi thérapeutique de la plante aux feuilles palmées mondialement célèbre ne date pas d'hier. Les plus anciennes traces écrites de cannabis se retrouvent dans la pharmacopée chinoise de Shen-Nong (2700 avant JC) ainsi que dans un livre sacré indien, l'*Atharva Veda* (1500 avant JC). Dans ce dernier, le cannabis était réputé pour soulager les symptômes de l'asthme et être un bon analgésique (1).

Sous le règne des pharaons égyptiens, le cannabis était connu pour avoir des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-glaucomeuses tandis que dans la littérature arabe, on lui décrivait des propriétés antihelminthiques et antibiotiques.

Pendant l'Antiquité, Pédanius Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste grec cite le cannabis en 60 après JC dans *De Materia medica*, un traité de médecine et botanique présentant les 500 plantes de haute importance médicinale. On utilisait déjà à cette époque ses propriétés analgésiques et anesthésiques grâce à un mélange d'inflorescences, de feuilles et de vin. Cet ouvrage circula bien au-delà de la Grèce antique : jusqu'au Moyen-âge où les membres ecclésiastiques traduisaient les écrits de l'Antiquité grecque et romaine (2).

B. Redécouverte de ses propriétés grâce aux voyages en Orient



Figure 1 : Teinture à base de cannabis et d'alcool (4)

C'est au XIX^{ème} siècle, par le biais des conquêtes coloniales, que l'Occident va découvrir les propriétés thérapeutiques potentielles du chanvre indien. Un médecin français, le Dr Aubert-Roche y est initié lors de la campagne napoléonienne en Egypte alors que son homologue irlandais, le Dr O'Shaughnessy, le découvre aux Indes vers 1840.

De retour dans leurs patries respectives, ils en vantent les bienfaits, si bien que celui-ci fut rapidement utilisé pour de nombreuses pathologies telles que la douleur, les spasmes et convulsions, la toux des tuberculeux, l'insomnie, la migraine, le manque d'appétit *etc.* Même la reine Victoria y eut recours sur les conseils de son médecin personnel afin de calmer ses menstruations douloureuses.

A l'époque, le cannabis était majoritairement utilisé sous forme de teinture, mais le manque de précision concernant la concentration de ses principes actifs (non isolés à l'époque) en faisait un remède à l'efficacité variable. En effet celui-ci pouvait être trop concentré et entraîner des effets secondaires gênants ou alors à l'inverse, si les cannabinoïdes étaient trop peu présents dans la solution, un manque d'efficacité. C'est l'arrivée de la morphine et la perte d'intérêt des médecins envers ce remède qui vont entraîner dans les années 50 le retrait du chanvre de la Pharmacopée (3).

C. Analyses et recherches scientifiques (3)

C'est de la rencontre entre des patients et la marijuana consommée à but récréatif que renait l'intérêt de la communauté scientifique pour les vertus thérapeutiques du cannabis. C'est le cas par exemple d'un GI atteint de glaucome héréditaire qui retrouva la vue en fumant du cannabis pendant sa mission au Vietnam. Ou encore comment après quelques bouffées, un patient leucémique sous chimiothérapie retrouve un solide appétit. La liste des découvertes fortuites va s'allonger au fil des années et lancer une vague de recherches.

C'est en 1964, à Jérusalem, que le Pr Raphael Mechoulam a isolé la structure du THC, principal composant actif du chanvre indien. C'est ce même professeur qui découvrira 28 ans par la suite son analogue endogène qui est l'anandamide. Cette découverte dévoilera l'importance physiologique du système endocannabinoïde et les conséquences de son activation ou de son inhibition. Cependant, les demandes de recherches sont très souvent refusées et même interdites dans certains pays comme les Etats-Unis.

Par la suite, grâce à la pression exercée par les groupes de patients, certains pays s'ouvrent à la recherche et à l'utilisation thérapeutique. Pour l'industrie pharmaceutique, les pistes de recherches se diversifient et le potentiel thérapeutique du cannabis est progressivement révélé entraînant la sortie de nouveaux médicaments naturels ou synthétiques.

PARTIE UNE :

Cannabinoïdes naturels et synthétiques :
description, cibles et effets



I. *Cannabis sativa* L. : aspects botaniques et biochimiques

2. Aspects botaniques (5)

A. Origines

L'origine géographique précise du *cannabis sativa* reste encore incertaine. Néanmoins, il est généralement admis que cette plante est originaire d'Asie centrale. En effet, deux lieux semblent en être le berceau : les contreforts de l'Himalaya et les plaines du Pamir (massif de haute montagne centré sur l'Est du Tadjikistan avec des prolongements en Afghanistan, en République populaire de Chine et au Kirghizistan) (6).

D'abord sauvage, cette plante fut rapidement cultivée pour ses fibres et ses graines (chènevis). Ces dernières entrent dans la préparation d'aliments à grande valeur nutritive. On suppose aujourd'hui que la culture du chanvre remonte à plusieurs milliers d'années en Chine. Les fibres servaient entre autres à la fabrication du papier, de vêtements, tissus cordes *etc.* (7).

Les propriétés psychotropes du cannabis étaient également connues avant l'ère chrétienne et déjà utilisées lors de rites et de cérémonies de guérison. Quant aux nombreuses propriétés thérapeutiques, aujourd'hui redécouvertes, elles étaient surtout connues en Asie centrale.

B. Classification

- ➔ Embranchement des Spermatophytes (plantes à graine)
- ➔ Sous embranchement des Angiospermes (plantes à ovaire)
- ➔ Eudicots (embryon à deux cotylédons)
- ➔ Classe des Rosidées
- ➔ Sous classe des Eurosidées
- ➔ Ordre des Rosales
- ➔ Famille des Cannabacées
- ➔ Genre *Cannabis* L.
- ➔ Espèce *Cannabis sativa* L.

C. Description morphologique

Bien qu'occasionnellement pérenne dans certaines régions tropicales ou subtropicales, le *cannabis sativa* est une plante annuelle dont le cycle est rythmé par les saisons. Cette plante fait à maturité 1 à 2 mètres de haut (extrêmement variable selon les variétés) et dégage une forte odeur caractéristique. Ses feuilles en parties basses sont opposées, pétiolées, palmatiséquées, à 5-7 segments lancéolés-acuminés, dentés, alors qu'au sommet elles sont souvent alternes et à 1-3 segments.

C'est une espèce naturellement dioïque, ses fleurs sont vertes et les femelles sont munies chacune d'une bractée. Le périanthe (ensemble des enveloppes qui assurent la protection des organes reproducteurs de la fleur mâle) est divisé en 5 parties égales renfermant chacune une étamine pendante à filets courts et à anthères terminales. Le périanthe femelle est monosépale, enroulé autour de l'ovaire. La pollinisation est assurée par le vent. Le fruit (ou chènevis) est un akène ovoïde lisse d'environ 3 mm de diamètre (8).



Figure 2 : Planche botanique du *cannabis sativa* L. (5)



Figure 3 : Agrandissement de trichomes (11)

confèrera des taux différents de cannabinoïdes aux différentes parties de la plante. Ainsi, ce seront les fleurs femelles qui seront les plus concentrées en cannabinoïdes (9) (10).

Cette plante est caractérisée par la présence de trichomes (poils) dans lesquels sont produits les cannabinoïdes. C'est la combinaison entre le limonène (substance assez commune dans le règne végétal) et l'acide olivétolique qui va former l'acide cannabidiolique grâce à une exposition aux UV-B au niveau de la tête des trichomes. C'est le composant de base de la synthèse des cannabinoïdes. Ces poils seront surtout présents sur les fleurs femelles et un peu sur les feuilles, ce qui

D. Classement selon la teneur en THC

La différenciation entre « drogue » et « fibre » (cultivé pour sa tige et ses graines pouvant être utilisées en usage alimentaire) se fait selon la teneur en THC qui ne doit pas excéder 0.2% pour la variété « fibre ». Sa culture est autorisée en France sous encadrement très strict alors que la culture de cannabis type « drogue » qui peut atteindre facilement des taux de THC de l'ordre de 20% est strictement interdite par l'article R.5181 du Code de la Santé Publique :

« Sont autorisées au sens de l'article R.5181 du code susvisé, la culture, l'importation, l'exportation, l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de *cannabis sativa* répondant aux critères suivants : Le poids de THC (tétra-hydro-cannabinol) de ces variétés, par rapport au poids d'un échantillon porté à poids constant, n'est pas supérieur à 0,2 % ; la détermination du taux de tétra-hydro-cannabinol et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode unique prévue en annexe 1 (12) . »

3. Phytochimie :

Actuellement, on identifie 545 molécules différentes du *cannabis sativa* L. dont 104 appartiennent à la classe des cannabinoïdes (13). Ces dernières se répartissent en 11 sous catégories, dont celles du THC et du CBD.

A. Cannabinoïdes de type Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC) : 18 au total (14)

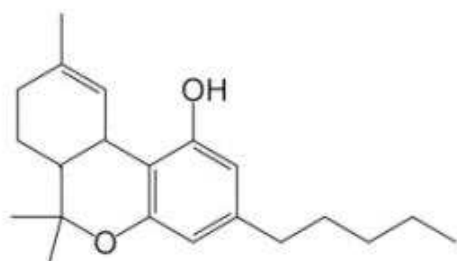


Figure 4 : Formule développée du THC

Isolé en 1964 par Gaoni et Mechoulam, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol est le principal composant psychotrope du cannabis. C'est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 ainsi qu'un agoniste des récepteurs PPAR-g (impliqué dans la régulation cellulaire du glucose, la protection contre l'athérosclérose et le contrôle des réactions immunitaires) et TRPA1 (impliqué dans la nociception) (15).

i. Pharmacocinétique chez l'homme : (16)

Absorption : Nous reviendrons sur ce paramètre plus en détail par la suite car celui-ci dépend du mode de consommation du cannabis.

Distribution : Dans le plasma, le THC est fortement lié aux protéines plasmatiques (95 à 99%). On le retrouve essentiellement dans les lipoprotéines, et pour une faible proportion lié à l'albumine. Des études récentes faisant appel à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse montrent que le Δ^9 -THC (comme la totalité des cannabinoïdes) a un fort volume de distribution de l'ordre de 236L, soit 3.4L/kg pour un individu de 70 kg (17).

La forte lipophilie du THC ainsi que sa forte fixation tissulaire dans les graisses modifient son profil de distribution au cours du temps. Il pénètre rapidement les tissus richement vascularisés : cerveau, foie, cœur, tissus gras, poumons, jéjunum, reins, rate, seins, placenta, cortex rénal et muscles, conduisant à une décroissance plasmatique rapide. Plus tardivement, une accumulation importante de THC s'effectue dans les tissus moins vascularisés et les graisses.

Métabolisme : Une centaine de métabolites du THC ont été identifiés à ce jour. Le THC subit dans un premier temps une hydroxylation microsomiale essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 (CYP 2C9) conduisant à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-OH-THC. D'autres métabolites mineurs comme le 8 bêta-hydroxy- Δ^9 -THC et le 8 bêta-11 dihydroxy- Δ^9 -THC ont également été identifiés. L'oxydation microsomiale hépatique par le cytochrome P-450 du 11-OH- Δ^9 -THC produit un métabolite inactif hydrosoluble qui est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9 carboxy- Δ^9 -THCCOOH.

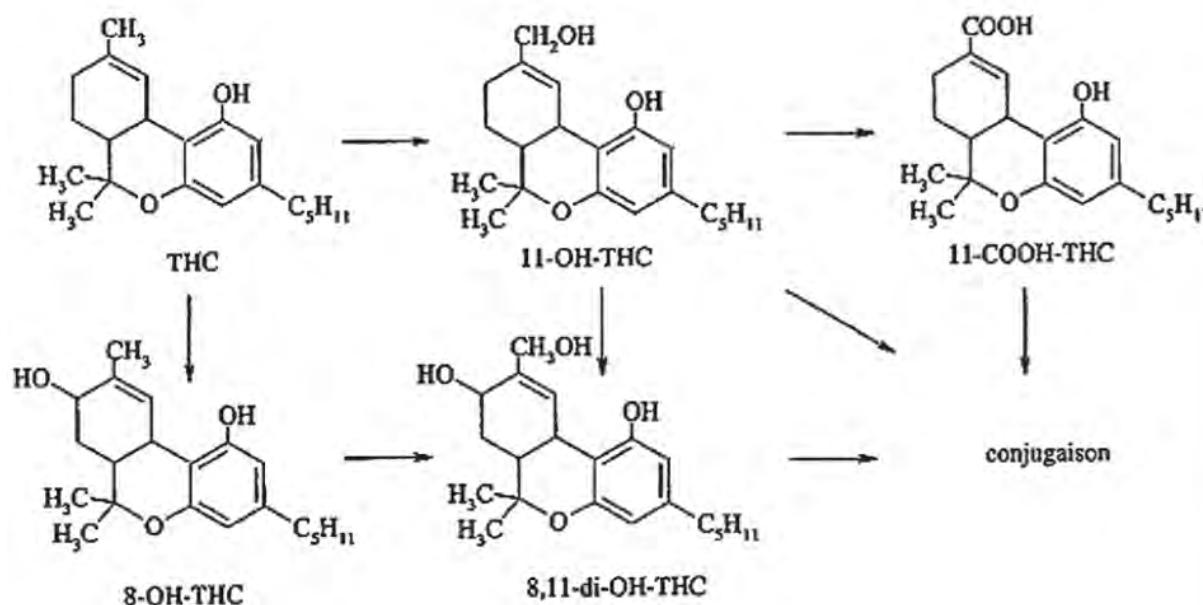


Figure 5 : Métabolisme du THC chez l'homme d'après Goullé et al. (16)

Élimination : La demi-vie d'élimination plasmatique du THC selon Wall *et al* est comprise entre 25 et 36 heures. Concernant le 11-OH-THC, sa demi-vie est comprise entre 12 et 55 heures. L'élimination est majoritairement fécale (65 à 80%) sous forme de métabolites acides et plus minoritairement urinaire (20-35%). Moins de 5% de la dose initiale de THC absorbée est éliminée sous forme inchangée dans les fécès. La faible élimination rénale du THC s'explique par une importante réabsorption tubulaire en lien avec sa grande lipophilie. Les métabolites subissent également un intense cycle entérohépatique, expliquant ainsi que la voie fécale est la voie d'élimination majoritaire (en addition avec la forte liaison protéique des cannabinoïdes).

ii. Effets physiologiques principaux (18) :

- Effets pouvant être utilisés en thérapeutique :
 - Diminution de l'anxiété
 - Relaxation musculaire
 - Analgésie
 - Action orexigène
 - Action antiémétique
 - Élévation du seuil épileptique

iii. Effets secondaires (18) :

- Aigus :
 - Ivresse cannabique (celle-ci a été décrite par Moreau de Tours, un psychiatre en 1945.) Elle comporte 4 phases successives et dépend de la dose de THC consommée ainsi que de la sensibilité du sujet. La première phase est caractérisée par un état d'euphorie amenant une désinhibition, une sensation de bien-être et d'empathie. Ensuite vient un état confusionnel, caractérisé par une sensation de développement des perceptions pouvant conduire à des hallucinations et des perturbations spatio-temporelles. Parfois, cette phase peut conduire à des psychoses aiguës ou *bad trip*. La troisième phase consiste en un état d'extase caractérisé par une certaine apathie. Enfin, la dernière phase correspond à un état de retour à la normale, le plus souvent caractérisé par un sommeil profond.
 - Sédation
 - Hypothermie

- Chroniques
 - Dépendance psychique et physique
 - Syndrome amotivationnel
 - Troubles anxieux et dépressifs
 - Perturbations cognitives et mémorielles à court terme
 - Apparition de troubles schizophréniques
 - Facilitation de l'induction d'une dépendance à une autre drogue

B. Cannabinoïdes de type cannabidiol (CBD) : 8 au total

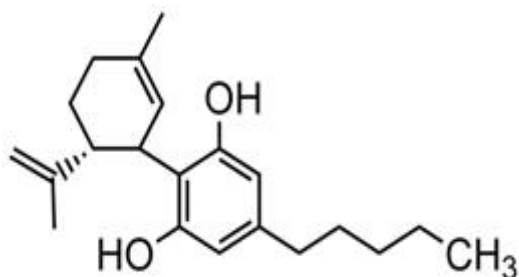


Figure 6 : Formule développée du CBD

Le CBD, principal cannabinoïde non psychoactif, a été isolé en 1940 par Adams et ses collaborateurs mais sa structure exacte a été déterminée par Mechoulam et Shvo en 1963. C'est le cannabinoïde qui a actuellement le plus d'indications thérapeutiques potentielles avec l'avantage de ne pas avoir les effets secondaires psychiques du THC. Concernant son métabolisme, il est quasi identique à celui du THC (15). Le CBD est un agoniste inverse des récepteurs CB1 et CB2 ce qui permet de diminuer les effets psychoactifs dus au THC en cas d'administration conjointe (comme dans le

Sativex®). Par ailleurs, il exerce un grand nombre de ses effets pharmacologiques via d'autres récepteurs (19).

i. Effets thérapeutiques du CBD et mode d'action (15) (19)

Tableau 1 : Effets thérapeutiques du CBD

Effet thérapeutique	Mode d'action
Anxiolytique	Agoniste des R 5-HT1A post synaptiques dans la matière grise périaqueducale
Antipsychotique	Activation des récepteurs TRPA1
Antiépileptique	Diminution de la concentration intracellulaire en Ca ²⁺
Neuroprotecteur	Action antioxydante en diminuant les ROS et Augmentation du taux plasmatique de Ca ²⁺
Anti-ischémique	Augmentation du flux sanguin cérébral <i>via</i> l'activation du R 5-HT1A
Immunosuppresseur	Diminution de l'activité des lymphocytes T.
Anti-inflammatoire	Agoniste inverse du récepteur CB2 et diminution de la production de TNF- α
Antiprolifératif	Action anti-proliférative et pro-apoptotique
Stimulant de la croissance osseuse	Augmentation de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes
Analgésique	Activation des récepteurs TRPA1
Vasodilatateur	Activation des récepteurs PPAR-g
Antispasmodique	Agoniste inverse des récepteurs CB1 et CB2.
Diminution de la motilité intestinale	Inhibiteur de la FAAH (enzyme de dégradation des endocannabinoïdes)

FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase, PPAR-g : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssome de type gamma, R 5-HT1A : récepteur sérotoninergique 1A , ROS : dérivés réactifs de l'oxygène, TNF- α : Tumor necrosis factor TRPA1 : récepteur ionotrope sensoriel de type ankyrin

C. Autres familles de cannabinoïdes

Il reste donc 9 autres familles de cannabinoïdes que nous ne ferons que citer, non pas en raison de leur faible potentiel thérapeutique, mais à cause du peu de recherches qui leur sont actuellement dédiées :

- Type cannabinoïde (CBN) : 10 au total
- Type cannabigérol (CBG) : 17 au total
- Type delta-8-trans-tétrahydrocannabinol (Δ^8 THC) : 2 au total
- Type cannabichromène (CBC) : 8 au total
- Type cannabiodiol (CBND) : 2 au total
- Type cannabielsoin (CBE) : 5 au total
- Type cannabicyclol (CBL) : 3 au total
- Type cannabitriol (CBT) : 9 au total
- Type divers : 22 au total

D. *Autres constituants*

Hormis les cannabinoïdes, le *cannabis sativa* est composé de centaines d'autres composants : de flavonoïdes (veinotoniques et antioxydants), des stéroïdes, des phénanthrènes, des acides gras (oméga 3 et 6) et des xanthonoïdes (qui pourraient avoir des propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques, diurétiques et antiseptiques).

II. Système endocannabinoïde

1. Récepteurs

C'est en 1987 que pour la première fois, on démontre que l'effet des cannabinoïdes est corrélé à des liaisons avec des récepteurs spécifiques. Il existe deux types de récepteurs identifiés à ce jour, le CB1 et CB2, qui se localisent dans le système nerveux mais aussi sur différents organes. Selon leur localisation, leur activation va avoir des effets très divers tels que la suppression de la douleur, une action anti-inflammatoire ou alors un effet antiémétique (7).

A. Structure

C'est en 1990 que le premier récepteur aux cannabinoïdes (le récepteur CB1) est isolé à partir du cerveau de rat par Mastsuda et ses collègues. Trois ans plus tard, le récepteur CB2 sera isolé de cellules myélocytaires HL60 par l'équipe de Munro (20).

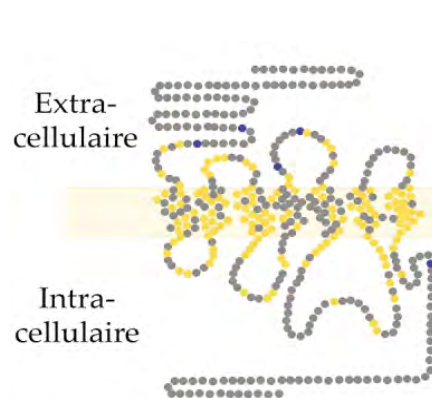


Figure 7 : Représentation du récepteur CB1 (20)

i. Récepteur CB1

C'est un récepteur membranaire constitué de 473 acides aminés, à sept domaines transmembranaires, en interaction avec les protéines G sur sa partie cytoplasmique et comportant des sites de glycosylation sur sa partie extracellulaire (21). Il existe une variante du récepteur CB1 avec une extrémité N-terminale tronquée, présentant la même distribution et la même pharmacologie que CB1. Ces deux récepteurs possèdent 98% d'homologie (22).

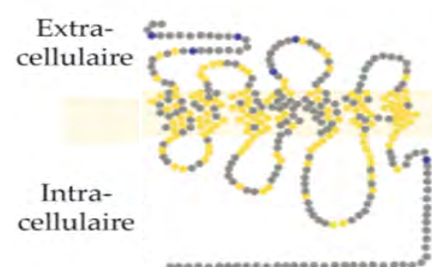


Figure 8 : Représentation du récepteur CB2 (20)

ii. Récepteur CB2

Globalement, le récepteur CB2 présente la même macrostructure que le récepteur CB1 mais avec des extrémités N-terminale et C-terminales plus courtes. Ce dernier présente 44 % d'homologie avec CB1.

B. Localisation

i. Récepteur CB1

Le récepteur CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central et périphérique, aussi bien dans les cellules nerveuses que dans les cellules gliales. On trouve également la présence de CB1 dans les tissus périphériques toutefois, leur densité y est beaucoup plus faible que dans le cerveau (cf figure 9).

ii. Récepteur CB2

Concernant le CB2, il est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire ainsi que dans d'autres tissus (23). Cette distribution explique que CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs.

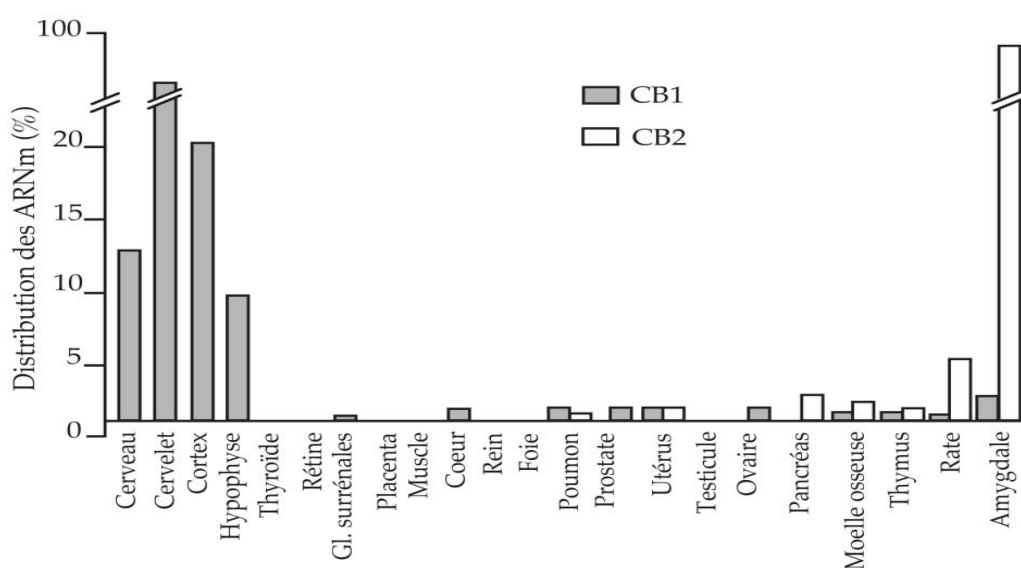


Figure 9 : Distribution des récepteurs CB1 et CB2 chez l'homme (20)

C. Mode de fonctionnement

Les récepteurs CB1 et CB2 font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Les effets biologiques de l'activation de ces récepteurs sont médiés par un couplage à la protéine G de type Gi/Go. La différence entre ces deux récepteurs vient du fait que CB1 puisse se coupler aux deux types de protéines Gi et Go, alors que CB2 se couple préférentiellement à Go. Cette différence de couplage pourrait expliquer la variation d'efficacité du THC à activer ces récepteurs : Bien que le THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs, il active CB1 mais seulement de façon partielle CB2 (24).

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires auxquelles ils sont couplés : l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par des MAP (mitogen-activated protein)-kinases et des canaux ioniques (action spécifique *via* les récepteurs CB1). À travers ce couplage Gi/Go, l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire.

i. Inhibition de l'adénylate cyclase

L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) qui est l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. L'inhibition est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine G (Gi/o) (25). La baisse d'AMPc dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et l'augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine.

Il a également été montré que le récepteur CB1 pouvait être couplé à la protéine Gs. Dans ce cas, on observe alors une augmentation du taux d'AMPc dans la cellule provoquant une activation de la PKA. Ce couplage de CB1 à Gs n'est visible que lorsque la protéine Gi est inhibée (26). Ainsi, les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine G de type Gi/o.

ii. Action sur la perméabilité des canaux ioniques

Les protéines G de type Gi/o peuvent coupler les récepteurs à l'adénylate cyclase, mais également aux canaux ioniques. Ainsi, il a été montré que le récepteur CB1 module l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et celle des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A impliqués dans la rectification entrante (qui permettent de passer du potentiel d'action au potentiel de repos).

L'activation du récepteur CB1 entraîne une inhibition des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P. Ces effets sont relativement lents (quelques minutes), réversibles, médiés par une protéine G de type Gi/o et indépendants de l'inhibition de l'adénylate cyclase (27). Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs.

Les cannabinoïdes entraînent une stimulation des canaux potassiques de la rectification entrante (28). Cet effet est médié par une protéine G de type Gi/o et est dépendant de l'état de phosphorylation du récepteur CB1 par la protéine kinase C, au niveau de la sérine 317 de la troisième boucle intracellulaire du récepteur (29). Cet effet est indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase provoquée par l'activation du récepteur CB1. De plus, l'activation des récepteurs CB1 module, d'une manière dose-dépendante, la sensibilité au voltage des canaux potassiques à inactivation rapide de type A. Le phénomène de sensibilité au voltage se développe pour des valeurs du potentiel de membrane plus positives.

Cet effet passe par une protéine G de type Gi/o et est dépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase et de l'inhibition de la protéine kinase A qui sera enclenchée (30). Leur effet sera une mise sous silence de la synapse : l'inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

iii. Activation de la voie des MAP kinases

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Les MAP kinases sont abondamment présents dans le cerveau et sont activés lors d'événements physiologiques ou pathologiques tels que l'ischémie ou l'épilepsie. Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases telles que ERK1/2 (extracellular signal-related protein kinase), impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique (31).

D'autres voies de signalisation activatrice sont également concernées par la liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs : Jun (c-Jun N-terminal) kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression de gènes et dans les processus de mort cellulaire par apoptose (32) ; Akt (ou protéine kinase B), impliquée essentiellement dans la survie cellulaire, mais aussi dans la régulation du métabolisme du glucose (33) ou encore NFκB (nuclear factor kappa B) qui est impliquée dans l'inflammation.

L'ensemble de ces voies de transduction est impliqué dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, en particulier au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale. Par ailleurs, CB1 et CB2 activent l'échangeur Na⁺/H⁺ (type1), pouvant ainsi jouer un rôle dans la protection des cellules nerveuses vis-à-vis des variations du pH intracellulaire (34).

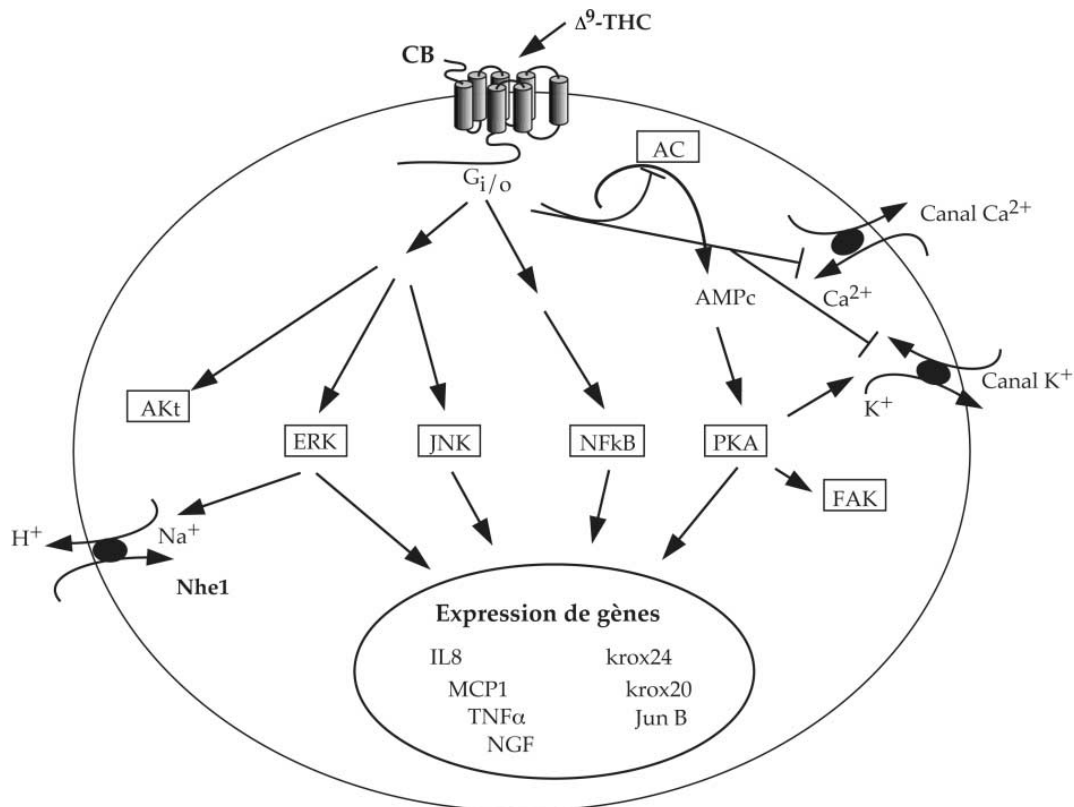


Figure 10 : Signalisation des récepteurs CB1 et CB2 (20)

AC : adénylate cyclase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; Akt : protéine kinase B ; ERK : extracellular signal-related protein kinase ; JNK : Jun kinase ; NFκB : nuclear factor κB ; PKA : protéine kinase A ; FAK : focal adhesion kinase ; Nhe : Na⁺/H⁺ exchanger ; IL8 : interleukine 8 ; MCP : monocyte chemoattractant protein ; TNF : tumor necrosis factor ; NGF : nerve growth factor.

2. Cannabinoïdes endogènes

Les deux principaux cannabinoïdes endogènes (ou endocannabinoïdes) identifiés à ce jour sont l'arachidonoyléthanolamide (encore appelé anandamide, un amide d'acide gras) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG, un ester d'acide gras). Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.

Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs synthétisés dans le cytoplasme neuronal puis excrétés par exocytose dans la fente synaptique par des potentiels d'action. L'anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques. L'anandamide et le 2-AG peuvent être alors libérés par la cellule immédiatement après leur production (35).

i. Anandamide

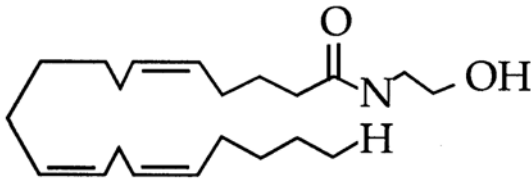


Figure 11 : Formule développée de l'anandamide

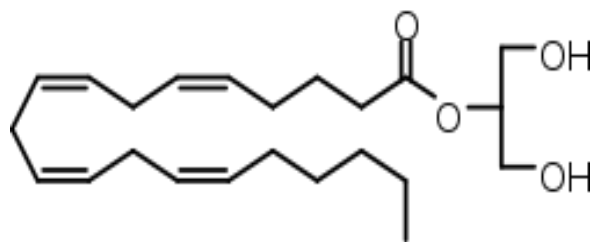
Découvert en 1992, il a été baptisé anandamide, du sanscrit *ananda* qui signifie bonheur suprême et *-amide*, en raison des conventions sur le nom des molécules (36). Il est produit à partir de l'hydrolyse, par la phospholipase D, de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine. Une fois libéré, l'anandamide peut aller se fixer sur les récepteurs CB1 et CB2 ou être recapturé par des transporteurs

spécifiques et être métabolisé par une amidohydrolase. Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex (37).

L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 par rapport aux CB2 (son affinité est quatre fois supérieure pour les CB1). Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes.

Si l'anandamide reproduit globalement les effets du THC, il possède aussi ses effets propres. Ainsi, au niveau des astrocytes (population cellulaire majoritaire dans le cerveau), il provoque une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires, de la propagation des signaux calciques intercellulaires ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires (38).

ii. *Arachidonoylglycérol (2-AG)*



La cascade enzymatique responsable de la formation des seconds messagers, inositol (1,4,5)-triphosphate (IP3) et 1,2-diacylglycérol (DAG), est impliquée dans la biosynthèse du 2-AG. La phospholipase C (PLC) hydrolyse le phosphatidylinositol (4,5)-biphosphate en DAG, qui est à son tour converti en 2-AG par la DAG lipase (39).

Figure 12 : Formule développée du 2-AG

Après sa libération, le 2-AG peut être recapté par les cellules grâce au transporteur de l'anandamide, puis être hydrolysé par une enzyme à activité monoacylglycérol lipase de nature inconnue à ce jour. Le 2-AG se lie aux récepteurs CB1 et CB2 tout comme l'anandamide, cependant au niveau cérébral, des niveaux de 2-AG 170 fois supérieurs à ceux de l'anandamide ont été détectés. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que l'anandamide (40).

3. Réaction du système en cas de pathologie (7)

Lors de la survenue de certaines pathologies, la production moyenne d'endocannabinoïdes et de récepteurs CB1 et CB2 augmente afin de compenser le déséquilibre. Par exemple, en cas de pathologie douloureuse, on constate une augmentation de la concentration d'anandamide dans certaines régions cérébrales responsables de la gestion de la douleur (afin de calmer ces dernières) ou encore, dans les cas de sous-alimentation où cette production s'accroît pour stimuler l'appétit. Ainsi, des recherches menées sur des rongeurs ont démontré que la quantité d'anandamide dans l'intestin augmentait si les animaux étaient privés de nourriture au bout d'un certain temps, et que ce taux se normalisait à nouveau s'ils se réalimentaient suffisamment. Il a également été mis en évidence que la production d'endocannabinoïdes dans l'organisme augmentait lors de crampes musculaires, afin de calmer la douleur.

Le système endocannabinoïde s'adapte donc aux situations liées à une manifestation pathologique. Une augmentation de densité de récepteurs CB1 et CB2 peut avoir pour résultat une meilleure efficacité des cannabinoïdes naturels endogènes.

III. Modes de consommation

Du plus ancestral au plus *high tech*, il existe une multitude de moyens d'administrer à un patient du cannabis mais tous ne se valent pas.

Si le patient utilise la plante séchée (dans la plupart des cas, les têtes des pieds femelles riches en principes actifs), il sera nécessaire de lui faire subir une étape de chauffage pour obtenir un maximum de THC. En effet, celle-ci est essentielle pour la conversion des cannabinoïdes sous forme acide (THCA) en composés neutres (THC), beaucoup plus actifs (cf figure 13). Cette étape est assurée par la combustion du cannabis lorsqu'il est fumé, par la cuisson lorsqu'il est ingéré sous forme de cake ou autre préparation culinaire ou alors par l'eau bouillante lorsqu'il est consommé sous forme de tisane. Ce phénomène de conversion (décarboxylation) se produit aussi de façon spontanée lorsque la plante sèche et pendant toute la durée de son stockage mais à moindre échelle et plus lentement (41).

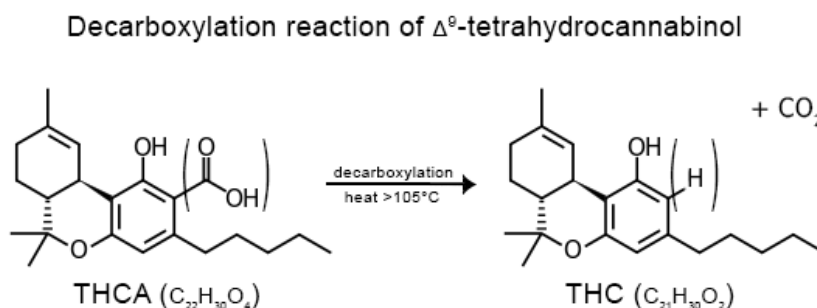


Figure 13 : Conversion du THCA en THC sous l'effet de la chaleur

1. Voie respiratoire

La voie respiratoire est celle qui est la plus répandue dans le monde à l'heure actuelle. Cependant, elle comporte de nombreux inconvénients comme la production de goudrons et autres composés toxiques à fort pouvoir cancérogène comme le benzanthracène, le benzopyrène, des nitrosamines et des aldéhydes, surtout si le cannabis est fumé en association avec le tabac. De plus, lors de la combustion, une proportion importante de principe actif est détruite par pyrolyse car la température de chauffage se situe entre 600 à 800°C. Il existe également des pertes, dans la fumée secondaire, puisque celle-ci n'est pas inhalée, ainsi que dans le résidu non consommé (mégot, fond de la pipe). Cependant, ce mode d'administration a l'avantage d'avoir une action quasi instantanée et une biodisponibilité en THC variant de 18 à 50% (42).

A. Méthodes impliquant une combustion

i. Stick

Il s'agit de cannabis pur roulé en une très mince cigarette. Préalablement, le cannabis aura été séché lentement et aura subi une période de maturation de quelques semaines dans un récipient fermé afin qu'une lente décarboxylation ait lieu. Avant d'être roulé, le cannabis sera débarrassé de ses impuretés et émiétté à l'aide d'un *grinder* (objet servant à émietter le cannabis afin qu'il ne soit pas trop compact).

ii. Joint

C'est un mélange de tabac et de cannabis préalablement passé au *grinder* (en proportion variable) contenu dans une feuille à cigarette ne possédant pas de filtre car celui-ci empêche les cannabinoïdes d'être inhalés (un *toncar*, feuille de carton semi rigide roulée, le remplace afin de ne pas avoir le mélange tabac-cannabis en contact avec la bouche). Cette méthode, utilisée surtout pour le mode de consommation récréative est fortement déconseillé pour l'usage thérapeutique en raison de la présence de tabac, dont la présence renforce le taux de composés nocifs.

iii. Pipe

Semblables aux pipes à tabac, celles-ci ont la particularité d'être composées d'aluminium dans la plupart des cas. Ce mode de consommation est assez populaire chez les adolescents européens qui consomment régulièrement du cannabis à but récréatif. La préparation est la même que pour le stick mais celle-ci sera placée dans le foyer de la pipe.

iv. Pipe à eau ou « bang »

Cette dernière technique est assez répandue chez les fumeurs cherchant un effet puissant et immédiat car elle permet à chaque inspiration de remplir un volume équivalent à sa capacité vitale (soit près de 5 l), d'où une absorption massive de THC. En effet, le barbotage de la fumée au travers de l'eau permet de la refroidir et évite qu'elle ne brûle le sujet comme c'est le cas lors de l'inspiration prolongée d'un joint.

B. Vaporisation

Modèles de poche ou de salon à thermostat, les vaporisateurs fonctionnent sur le même principe : le but est de chauffer la matière végétale (préalablement broyée dans un *grinder*) à une température optimale de 178°C afin d'inhaler les principes actifs vaporisés (transformés en aérosol inhalable). Cette température ne doit pas descendre en dessous de 130°C afin de vaporiser les cannabinoïdes et ne doit pas dépasser les 225°C pour ne pas créer de combustion. Ainsi, ce mode d'administration ne dégage pas de fumée donc pas de goudrons toxiques. Ce mode d'administration s'impose de plus en plus si on consomme son cannabis par inhalation dans un cadre thérapeutique.



Figure 14 : Le Volcano®, un des leaders des modèles de salon

2. Voie orale

S'il est absorbé par voie orale, les effets du cannabis se manifestent au bout de trente à quatre-vingt-dix minutes (plus long que par voie respiratoire). Toutefois, les effets durent plus longtemps, près de quatre à six heures, et plus longtemps encore si le dosage est très élevé. L'intensité des effets diminuera progressivement (7).

En raison de l'effet de premier passage hépatique, seulement 10 à 20 % du THC pénètre dans la circulation systémique. Ainsi, la biodisponibilité du THC est donc très inférieure à celle observée par inhalation, même si elle peut être améliorée en utilisant un véhicule lipophile comme le lait pour l'ingestion du cannabis.

Cependant, les effets psychoactifs intenses engendrés surviennent plus vite par inhalation qu'en utilisant la voie orale, c'est la raison pour laquelle les consommateurs de cannabis à but récréatif préfèrent le fumer (42).

A. Cake, brownies, cookies et autres préparations culinaires

Très répandu chez les patients d'Amérique du Nord, ce mode de consommation commence à s'imposer dans les autres pays. En effet, une étude de 2013 réalisée par Hazekamp estime que 75.6% des patients consommant du cannabis utilisent cette méthode en Amérique du nord contre 46.5% au niveau mondial. Cependant, les problèmes majeurs avec ce type de préparations restent l'homogénéisation et la quantification de principes actifs dans les gâteaux qui seront ingérés par le patient (41).

Le plus souvent, ces gâteaux sont achetés directement par le patient dans des endroits spécialisés dans les pays autorisant l'usage du cannabis médical ou alors préparés par le patient si celui-ci n'a pas cette opportunité. Certaines associations d'aide aux malades proposent des recettes mais celle-ci sont assez approximatives en raison des différentes variétés de cannabis. Les associations recommandent de commencer à dose faible et de reprendre une demi-dose après une heure si les effets désirés sont insuffisants.

La quasi-totalité des recettes se basent sur un beurre de cannabis qui est préparé et utilisé pour extraire les cannabinoïdes de la plante (en raison de leur importante lipophilie) afin d'éviter de retrouver des fibres végétales de cannabis dans les préparations culinaires. Voici un exemple de recette éditée par la Société canadienne du SIDA (43) :

Beurre à l'extrait de cannabis

1. Chauffer 5 tasses d'eau dans une casserole, à chaleur moyennement élevée.

2. Ajouter une once (28 grammes) de feuilles de cannabis (le *shake*),

OU de 7 à 14 grammes de fleurs (*buds*), selon la teneur en THC et CBD du cannabis utilisé

3. Ajouter 3/4 livre (340g) de beurre.

4. Amener à ébullition, couvrir, baisser le feu et laisser mijoter à feu bas pendant 1 h 30 à 2 heures, en mélangeant de temps en temps.

5. À l'aide d'un chinois, égoutter le mélange en recueillant le liquide dans

un autre contenant. Dans le chinois, presser les restes de feuilles ou de fleurs à l'aide d'une cuillère pour extraire le restant du beurre imbibé et l'eau.

6. Faire bouillir 2 autres tasses d'eau et les verser sur le reste de feuilles ou de fleurs afin d'en tirer tout le reste du beurre. Presser à nouveau. Jeter les résidus de feuilles ou de fleurs : ils ne contiennent plus de THC ou d'autres cannabinoïdes.

7. Laisser reposer le mélange liquide jusqu'à ce que le beurre se sépare de l'eau. Placer ensuite le tout au réfrigérateur.

8. Lorsque la mixture aura refroidi, le beurre à l'extrait de cannabis durcira à

la surface de l'eau. Recueillir ce beurre et le conserver au réfrigérateur jusqu'à utilisation pour cuisiner. Jeter l'eau résiduelle.

Biscuits au cannabis

1. Préchauffer le four à 300° F (149° C). La température du four est intentionnellement moins élevée que pour d'autres biscuits, afin de ne pas vaporiser une trop grande quantité de cannabinoïdes. Le temps de cuisson sera plus long que pour des biscuits ordinaires, afin de compenser pour la température plus basse.

2. Mélanger :

- 1/2 tasse de beurre de cannabis
- 1/4 tasse de beurre régulier
- 3/4 tasse de lait, ou de lait de soja, ou de crème entière.

1/3 de tasse de farine de blé (ou autre farine)

- 1 œuf

3. Battre à l'aide d'un batteur pendant 5 minutes.

4. Intégrer :

- 3/4 tasse de sucre ou de sirop d'érable
- 1 cuillerée à thé d'extrait d'orange ou de vanille (facultatif)
- 1/2 cuillerée de muscade (facultatif)

5. Intégrer en tamisant :

- 1 cuillerée à thé de poudre à pâte

- 2 tasses de farine

6. Battre jusqu'à obtention d'un mélange uniforme.

7. Intégrer une tasse de raisins secs, de noix ou de pépites de chocolat, si désiré.

8. Graisser une plaque à biscuits. Déposer l'équivalent d'une cuillère à soupe de pâte pour chaque biscuit sur la plaque à biscuits.

9. Faire cuire au four de 25 à 30 minutes. Résultat : environ 28 petits biscuits au cannabis.

B. Tisanes (44)

Le *cannabis tea*, méthode populaire pour l'administration orale de cannabis thérapeutique, correspond à une décoction de cannabis dans de l'eau. De nombreuses variantes existent mais une des plus répandue aux Pays Bas consiste à ajouter 1,0g cannabis (tête de pied femelle) à 1 litre d'eau, puis laisser bouillir pendant 15 minutes et finalement filtrer.

En dépit du fait que les cannabinoïdes ne soient que faiblement solubles dans l'eau, grâce à cette méthode, on retrouve une concentration significative de cannabinoïdes dans la préparation. Ce thé contient beaucoup plus de THCA (qui a une activité sur l'immunité reconnue) que de THC (ratio 5/1) ce qui s'explique par une plus grande solubilité dans l'eau pour le THCA. De plus, en raison de la chaleur, une faible portion du THCA va se transformer en THC.

Avec cette forme le risque de surdosage est faible car on arrive vite à une concentration saturante en THC. De plus, ce type de préparation est utile en thérapeutique car la durée d'action est élevée et ses effets secondaires assez minimes en raison des faibles concentrations en THC (environ 1mg par litre).

C. Teintures

C'est la forme historique sous laquelle le cannabis médical était consommé mais son utilisation est marginale de nos jours. Cependant, avec les moyens modernes, il serait facile d'obtenir des teintures à concentration fixe en cannabinoïdes.

3. Voie sublinguale

La seule forme sublinguale existante est le Sativex® qui a reçu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) valable sur le territoire français à partir du 8 janvier 2014. Il pourra être utilisé chez les patients souffrant de spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques. Nous reviendrons sur cette forme ultérieurement (Cf. IV.3. : Sativex®).

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

4. Voie transcutanée

La voie transcutanée est un site d'administration qui est de plus en plus utilisé notamment pour bénéficier d'une action au long court. Du temps de nos grand-mères, un remède à base de cannabis existait par voie transcutanée pour soulager les articulations douloureuses. Il consistait à appliquer des feuilles de chanvre frais (textile ou non) préalablement écrasées au rouleau à pâtisserie en cataplasme de quelques millimètres d'épaisseur. L'articulation est ensuite à recouvrir d'un morceau de tissu ou d'une bande type Velpeau® (45).

Depuis quelque temps, l'industrie pharmaceutique et en particulier l'entreprise PatchTek Inc. se sont intéressés à ce mode d'administration. Actuellement, cette firme développe un patch transdermique à base de cannabis à différents dosages. Ce mode d'administration a l'avantage de délivrer une quantité de principes actifs de façon continue sur une durée prédéterminée qui peut être longue ce qui en fait une forme galénique intéressante pour les pathologies chroniques ou durant plusieurs jours (comme les nausées et vomissements chimio-induites) (46).

5. Voie rectale

Le THC peut également être converti en un hémisuccinate et administré sous la forme d'un suppositoire (il semblerait que sa biodisponibilité soit optimale si le Witepsol H15 est utilisé en tant que constituant du suppositoire) (47). L'absorption et la biodisponibilité par cette voie sont meilleures que par voie orale (deux fois plus élevées) et cette voie permet d'éviter en grande partie l'effet de premier passage hépatique (comme la voie sublinguale). Cependant, ce type d'administration est rarissime (48).

6. Voies recommandées en thérapeutiques

Il n'existe aucun guide approuvé scientifiquement sur la méthode d'administration idéale du cannabis thérapeutique. Cependant, les associations s'accordent sur le fait qu'il faut éviter au maximum les méthodes impliquant une combustion en raison de leur effets nocifs. Par ailleurs, on choisira le mode d'administration selon la durée d'action souhaitée (courte pour la vaporisation à longue pour la voie transcutanée).

IV. Les médicaments dérivés du cannabis

1. MARINOL® (49-51)

Le dronabinol est commercialisé sous le nom commercial MARINOL® par les laboratoires Abbvie et Unimed Pharmaceuticals Inc. au Canada et aux Etats-Unis et disposant d'une ATU nominative en France (52). Le dronabinol est une version synthétique du Delta-9-tetrahydrocannabinol qui est un des principes actifs du *cannabis sativa*.



Figure 15 : le Marinol®

A. Présentation

Le MARINOL® se présente sous la forme de capsules molles en gélatine contenant un mélange de solution de dronabinol et d'huile de sésame. Il existe en 3 dosages différents : 2.5mg (capsules blanches, 60 gélules), 5mg (capsules marron foncées, 60 gélules) et 10mg (capsules orange, 60 gélules).

B. Pharmacologie

Le dronabinol est une version synthétique du delta-9-tetrahydrocannabinol, il a donc les mêmes propriétés pharmacologiques que ce dernier.

i. Pharmacodynamie :

Le dronabinol est un agoniste des récepteurs CB1 tout comme le THC provoquant son action dose-dépendante sur l'appétit, l'humeur, la mémoire et la perception du patient. Il a également une activité sympathomimétique pouvant provoquer tachycardie et hypotension orthostatique. Après administration *per os*, le délai d'action est compris entre 0.5 et 1 heure avec un effet maximal compris entre 2 et 4 heures après l'ingestion. La durée des effets psychoactifs est de 4 à 6 heures mais la stimulation de l'appétit dure en moyenne 24 heures voire plus.

ii. Pharmacocinétique :

Absorption : la quasi-totalité du dronabinol (90-95%) est absorbée.

Distribution : à cause de l'effet de premier passage hépatique et d'une importante solubilité dans les lipides, seulement 10 à 20 % du dronabinol atteint la circulation systémique, lié en grande majorité aux protéines plasmatiques (97%). Il a également un volume de distribution important (environ 10L/kg).

Métabolisme : le dronabinol subit fortement l'effet de premier passage hépatique (essentiellement par hydroxylation microsomale), donnant à la fois des métabolites actifs et inactifs. Le dronabinol et son métabolite actif, le 11-OH-delta-9-THC, sont présents en concentrations égales dans le plasma.

Elimination : le dronabinol et ses métabolites sont excrétés majoritairement par la voie biliaire et une faible partie par voie rénale. Seule 5 % de la dose orale initiale est retrouvée sous forme inchangée dans les fèces. Après une unique administration, on peut encore retrouver des traces de cannabinoïdes 5 semaines après dans les urines et les fèces.

C. Indications

Le MARINOL® est indiqué chez l'adulte en cas de :

- Anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de SIDA.
- Nausées et vomissements chimio-induits non répondants aux traitements antiémétiques conventionnels.

La durée de traitement pendant les essais a été de 6 semaines, toute prescription au-delà de cette durée doit faire l'objet d'une réévaluation de la part du prescripteur.

D. Posologie

Les effets pharmacologiques du MARINOL® sont dose-dépendants et ont une variation interindividuelle très importante.

A visée orexigène : Pendant les essais cliniques, la majorité des patients étaient traités avec 5mg par jour [2.5mg-20mg].

Le schéma de prise classique est le suivant :

Commencer avec 2.5mg de MARINOL® avant le déjeuner et 2.5mg avant le dîner, dans la plupart des cas, les effets secondaires disparaissent dans les 3 premiers jours de traitement.

Si les effets secondaires sont importants et/ou persistants, il faut supprimer la dose du déjeuner.

Quand les effets secondaires sont peu présents et que l'effet thérapeutique n'est pas atteint, on peut augmenter la dose du dîner à 5mg puis celle du déjeuner.

La dose maximale recommandée est de 10mg deux fois par jour mais seulement la moitié des patients tolèrent cette dose.

Les effets stimulants sur l'appétit sont réversibles à l'arrêt du traitement.

A visée antiémétique : Pendant la cure de chimiothérapie, le MARINOL® est administré à la dose de 5mg/m², 1 à 3 heures avant l'administration de la chimiothérapie puis toutes les 2 à 4 heures pour un total de 4 à 6 prises par jour. La dose peut être augmentée progressivement à 15mg/m² par prise.

Dans les jours suivants la cure, la posologie initiale est de 5mg 3 à 4 fois par jour. Comme pour la précédente indication, on commence à dose minimale et on augmente jusqu'à obtenir l'effet désiré.

E. Effets secondaires

Tableau 2 : Effets indésirables fréquents liées au dronabinol (1 à 10%)
d'après Unimed pharmaceuticals Inc. (51)

Système impacté	Effets
Organisme entier	Asthénie
Système nerveux	Amnésie, anxiété/nervosité, ataxie, confusion, dépersonnalisation, étourdissement, euphorie, hallucinations, réaction paranoïaque, somnolence, anomalies cognitives
Appareil digestif	Douleurs abdominales, nausées, vomissements
Appareil cardiovasculaire	Palpitations, Tachycardie, bouffées vasomotrices au visage

Tableau 3 : Effets indésirables peu fréquents liées au dronabinol (moins de 1%)
d'après Unimed pharmaceuticals Inc. (51)

Système impacté	Effets
Système nerveux	Cauchemar, dépression, troubles de la parole, acouphènes
Appareil digestif	Diarrhée, incontinence fécale
Appareil cardiovasculaire	Hypotension
Système musculo-squelettique	Myalgies
Peau/annexes	Bouffées vasomotrices
Vision	Troubles de la vision, conjonctivites

Tableau 4 : Effets indésirables rares sans liens direct avec le dronabinol (moins de 1%)
d'après Unimed pharmaceuticals Inc. (51)

Système impacté	Effets
Organisme entier	Frissons, maux de tête, malaise
Appareil digestif	Anorexie, élévation des enzymes hépatiques
Appareil respiratoire	Toux, rhinite, sinusite
Peau/annexes	Transpiration

F. Contre-indication

Le MARINOL® est contre-indiqué en cas d'antécédents d'hypersensibilité à n'importe lequel des cannabinoïdes ou en cas d'allergie à l'huile de sésame.

G. Précaution d'emploi

Il est déconseillé de prescrire le MARINOL® en cas :

- d'insuffisance hépatique ou rénale sévère
- de maladie cardiovasculaire grave mal maîtrisée
- d'antécédents de troubles psychotiques
- d'âge inférieur à 18 ans
- de grossesse, d'allaitement ou de désir de grossesse (contraception fiable recommandée)

Les patients sous MARINOL® ne doivent pas conduire, opérer sur des engins de chantier ou avoir des activités pouvant être dangereuses pour eux ou autrui avant qu'ils ne puissent supporter les effets secondaires que le dronabinol peut causer.

Par ailleurs, une attention particulière sera portée envers les patients ayant des problèmes cardiaques, des antécédents d'addiction au cannabis ou à toute autre drogue, des troubles psychiques et psychiatriques, sous traitement psychoactif.

Il sera également déconseillé de traiter un patient âgé (>65 ans), une femme enceinte ou allaitante et la population pédiatrique avec le MARINOL®.

Enfin, en raison du risque de dépendance et de mésusage, la prescription de MARINOL® doit être strictement encadrée.

H. Interactions médicamenteuses

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses du dronabinol d'après Unimed pharmaceuticals Inc. (51)

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

I. Toxicité

Durant les essais précliniques et cliniques, aucune action tératogène, carcinogène, mutagène ou perturbant la spermiogénèse à dose supra thérapeutique n'a été mise en évidence.

Concernant l'intoxication aigue au MARINOL®, elle se traite de la même façon que l'intoxication au cannabis, c'est-à-dire surveillance et traitement symptomatique.

J. Conservation

Les capsules de MARINOL® doivent être contenues dans une boîte correctement fermée et stockée dans un environnement froid et sec (entre 8° et 15°C), elles peuvent également être stockées au réfrigérateur en faisant attention à ne pas les congeler.

2. CESAMET® (53)

Le nabilone est commercialisé sous le nom CESAMET® par le laboratoire Valeant Pharmaceuticals North America au Canada, aux E.U.A., au Mexique, Royaume-Uni et en Espagne. Le CESAMET® disposait d'une ATU nominative en France pour les nausées et vomissements chimio-induits sévères résistants aux traitements antiémétiques conventionnels mais cette spécialité ne fait plus partie à l'heure actuelle des médicaments ayant une ATU en France (54) (55).



Figure 16 : Le Cesamet®

A. Présentation

Le CESAMET® se présente sous la forme de gélules blanches et bleues dosées à 1 mg de nabilone (50 gélules par boîte).

B. Pharmacologie

Le nabilone est une version synthétique du delta-9-tetrahydrocannabinol, comme le dronabinol.

Globalement, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du CESAMET® sont comparables à celles du MARINOL®.

C. Indication

Le CESAMET® est indiqué chez l'adulte en cas de nausées et vomissements chimio-induits chez les patients en cours de cure de chimiothérapie ne répondant pas aux traitements classiques de première ligne.

D. Posologie

La posologie usuelle est de 1 à 2 mg deux fois par jour. Afin de minimiser les effets secondaires, il est recommandé de commencer avec de petites doses et d'augmenter la posologie si nécessaire par la suite.

La veille de la chimiothérapie, une dose de 1 à 2mg peut être délivrée le soir au coucher. Le jour de la cure, la première dose doit être donnée 1 à 3 heures avant le début de la cure, puis elle peut être renouvelée 2 fois au cours de la journée sans dépasser 6mg au total. On peut continuer ce dosage de 2mg 3 fois par jour maximum pendant les 48 heures suivant la cure. Après la cure, on diminue la posologie à 1 à 2 mg deux fois par jour.

E. Effets secondaires

La liste des effets secondaires qui va suivre a été organisée par fréquence décroissante de survenue. Les effets secondaires ont seulement été listés par le fabricant sans préciser le degré d'imputabilité du CESAMET® vis-à-vis de ces symptômes.

Tableau 6 : Effets secondaires du nabilone d'après Valeant Pharmaceuticals (53)

Système impacté	Effets
Sang et cellules sanguines	Anémie
Système cardiovasculaire	Hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, syncope, palpitations, bouffées de chaleur, hypertension, arythmie, AVC
Vision et ouïe	Trouble de la vision, sensation d'oreilles bouchées, irritation oculaire, sécheresse oculaire, troubles de l'équilibre, tinnitus, amblyopie, gonflement des yeux, dilatation pupillaire, photophobie
Appareil digestif	Sécheresse buccale, nausée, anorexie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, aphtes, irritation buccale, gastrite, dyspepsie
Appareil urinaire	Augmentation ou diminution de la diurèse, rétention urinaire, augmentation de la fréquence mictionnelle
Infections	Infections bactériennes
Système musculo-squelettique	Douleurs musculaires, douleurs de dos, douleur du cou et des articulations
Système nerveux	Somnolence, vertiges, ataxie, sédation, hallucination, paresthésie, trémor, troubles de la mémoire, troubles de la perception, convulsions, dystonie, engourdissement, akathisie, euphorie, troubles du sommeil, dépression, confusion, désorientation, dépersonnalisation, troubles de la parole, rêves anormaux, insomnie, troubles de l'humeur, état d'ébriété, paranoïa, apathie, phobies, troubles émotionnels, hyperactivité
Appareil respiratoire	Dyspnée, pharyngite, congestion nasale, gonflement de la langue, gorge sèche, nez sec, épistaxis, toux, changement de voix, douleur thoracique
Peau	Sécheresse cutanée, photosensibilité, prurit, rash et réactions allergiques

F. Contre-indication

Le CESAMET® est contre indiqué en cas d'hypersensibilité connus aux cannabinoïdes.

G. Précaution d'emploi

Elles sont identiques à celles du MARINOL®.

H. Interactions médicamenteuses

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses du nabilone d'après Valeant Pharmaceuticals (53)

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Amphétamines, cocaïne et autres sympathomimétiques	Risques d'hypertension et de tachycardie majorés Possible cardiotoxicité
Atropine, scopolamine, antihistaminiques et autres anticholinergiques	Risque de tachycardie fortement majoré et somnolence
Amitriptyline, amoxapine, désipramine et autres antidépresseurs tricycliques	Risques d'hypertension, de somnolence et de tachycardie majorés
Barbituriques, benzodiazépines, éthanol, lithium, opioïdes, buspirone, myorelaxants et autres déprimeurs du système respiratoire	Majoration de la dépression respiratoire et somnolence
Disulfiram, fluoxétine	Réactions hypomaniaques réversibles
Opioides	Tolérance croisée et action potentialisée
Théophylline	Augmentation du métabolisme de la théophylline
Alcool	Augmente le risque de modification de l'humeur

I. Toxicité

Durant les essais précliniques et cliniques, aucune action tératogène, mutagène ou perturbant la spermiogénèse à dose supra thérapeutique n'a été mise en évidence.

Cependant, l'étude de l'effet carcinogène à long terme n'a pas été effectuée.

Concernant l'intoxication au CESAMET®, elle se traite de la même façon que l'intoxication au cannabis, c'est-à-dire symptomatiquement.

J. Conservation

Les gélules de CESAMET® doivent être conservées à 25°C (on peut aller de 15 à 30 °C).

3. SATIVEX® (56)



Figure 17 : Le Sativex®

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a accordé au SATIVEX® le 8 janvier 2014 une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les patients atteints de sclérose en plaques afin de soulager les contractures sévères (spasticité), résistantes aux autres traitements. Cette AMM a été possible grâce au décret n° 2013-473 du 5 juin 2013, relatif à la possibilité pour les médicaments dérivés du cannabis de solliciter une AMM (57).

A. Présentation

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

B. Pharmacologie

La concentration en cannabinoïdes est de 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (Tetranabinex® qui est une solution de THC extraite de *cannabis sativa L.*) et 25 mg/mL de cannabidiol (Nabidiolex® qui est une solution de CBD extraite de *cannabis sativa L.*). Une vaporisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol.

i. Pharmacodynamie et Pharmacocinétique :

Cf I.2.A. Cannabinoïdes de type Tétrahydrocannabinol et I.2.B. Cannabinoïdes de type Cannabidiol

C. Indication

Le Sativex® est un traitement d'appoint ayant pour but le soulagement des symptômes de spasticité en présence de sclérose en plaques chez les adultes n'ayant pas bien répondu à d'autres traitements de 1^{ère} intention.

D. Posologie

Le premier jour, le patient doit s'administrer 1 vaporisation le matin et 1 vaporisation l'après-midi ou le soir. La dose du matin peut être prise à n'importe quel moment entre le réveil et midi, et celle de l'après-midi à n'importe quel moment entre 16 h et le coucher.

Les jours suivants, le patient peut augmenter graduellement le nombre total de vaporisations, à raison de 1 de plus par jour, en fonction des besoins et de la tolérance. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 15 minutes entre les vaporisations. Pendant le réglage initial de la posologie, les vaporisations doivent être réparties également au cours de la journée.

Une fois l'adaptation de la posologie terminée, on recommande au patient de s'en tenir à la dose optimale qui a été déterminée. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut être nécessaire si l'état du patient s'améliore ou se détériore, si ses autres médicaments sont modifiés ou si des effets secondaires inacceptables surviennent. La dose habituelle est de 4 à 8 vaporisations par jour et la majorité des patients ont besoin d'au maximum 12 vaporisations par jour. La posologie doit être adaptée en fonction des besoins et de la tolérance du patient. Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées. Un plus grand nombre de vaporisations peut être nécessaire et toléré chez certains patients.

E. Effets secondaires

Les effets secondaires sont les mêmes que les effets du THC et du CBD avec en plus un risque de glossodynie, d'ulcération buccale et de gêne et douleurs buccales liées aux excipients et au site d'administration.

F. Contre-indications

Le SATIVEX® est contre-indiqué pour les patients :

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

G. Précaution d'emploi

Les patients sous SATIVEX® ne doivent pas conduire, opérer sur des engins de chantier ou avoir des activités pouvant être dangereuses pour eux ou autrui avant qu'ils ne puissent supporter les effets secondaires que le dronabinol peut causer.

De plus, une attention particulière sera portée envers les patients souffrant d'épilepsie en raison de l'effet du THC sur le seuil épileptogène et les personnes âgées.

Enfin, en raison du risque de dépendance et de mésusage, la prescription de SATIVEX® doit être strictement encadrée.

H. Interactions médicamenteuses

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses du Sativex® d'après GW Pharma (56)

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

I. Toxicité

Durant les essais précliniques et cliniques, aucune action tératogène, mutagène ou perturbant la spermiogénèse à dose supra thérapeutique n'a été mise en évidence. Cependant, l'étude de l'effet carcinogène à long terme n'a pas été effectuée.

Concernant l'intoxication au SATIVEX®, elle se traite de la même façon que l'intoxication au cannabis, c'est-à-dire symptomatiquement.

J. Conservation

Une fois le flacon entamé, SATIVEX® doit être utilisé dans les 28 jours. Avant l'ouverture, le flacon de SATIVEX® doit être rangé en position verticale au réfrigérateur (2 à 8 °C). Une fois entamé, le vaporisateur peut être conservé à température ambiante (15 à 25 °C). Enfin, il ne faut pas placer le flacon près d'une source de chaleur ni l'exposer au soleil et le garder hors de la portée et de la vue des enfants.

4. Cannabis de la firme BEDROCAN BV (58)

C'est l'entreprise Bedrocan BV (spécialisée dans la culture de cannabis thérapeutique de qualité officinale) qui, suite à la demande du Bureau du Cannabis Médicinal (BMC) appartenant ministère de la Santé des Pays Bas, a développé 4 types différents de cannabis. Ce cannabis a l'avantage pour le patient d'avoir une qualité optimale et toujours la même concentration en cannabinoïdes. Il se délivre en pharmacie aux Pays Bas, depuis mars 2005. Les cannabis à forte teneur en THC seront plutôt à visée antiémétique et orexigène alors que celles à forte teneur en CBD auront des indications plus élargies telles que la sclérose en plaque, l'épilepsie, le traitement de la douleur ou encore à visée anti-inflammatoire. Ce cannabis pourra être ingéré ou vaporisé.



Figure 18 : Fleurs de cannabis de type Bedrocan®

Les médicaments de cette firme pharmaceutique sont aux normes pharmaceutiques européennes et sont au nombre de 4 :

A. *Bedrocan*®

Ce produit, dont l'appellation exacte est de Cannabis Flos variété Bedrocan®, sa teneur en THC est titrée à 22 % alors que celle en CDB est inférieure à 1%.

B. *Bedrobinol*®

Commercialisé sous le nom de Cannabis Flos variété Bedrobinol® il a une concentration en THC de 13,5 % et en CDB inférieure à 1%.

C. *Bediol*®

Le Bediol® contient moins de THC (environ 6,3%), mais plus de CDB (environ 8 %) et est conditionné en paquets de 5 grammes. Ce produit est disponible depuis mars 2007 sous le nom de Cannabis Flos variété Bediol®. Il se présente sous forme de granulés. Cela signifie que les fleurs séchées sont broyées sous forme d'agglomérats d'environ 5 millimètres afin de faciliter le dosage. Le distributeur (Fagron BV) délivre une cuillère-mesure spéciale avec le produit, afin de pouvoir doser au demi-gramme près.

Le Cannabis Flos variété Bedrocan® est une matière première pharmaceutique déposée dans le droit néerlandais.

D. *Bedica*[®]

Le *Bedica*[®] est la dernière variété commercialisée depuis avril 2011 par le Bureau Médicinal Cannabis. C'est un cannabis du genre « *Indica* » alors que les trois autres variétés sont toutes des « *Sativa* ». *Bedica*[®] contient 14 % de THC environ et moins de 1 % de CBD. La différence caractéristique entre les sortes « *Indica* » et « *Sativa* » concerne la présence ou non de certains terpènes. Par exemple, *Bedica*[®] contient une quantité substantielle de myrcène, qui est reconnu pour ses vertus sédatives.

Comme *Bediol*[®], *Bedica*[®] est commercialisé sous la forme de granules.

PARTIE DEUX :

Effets thérapeutiques des cannabinoïdes



I. Effets thérapeutiques avérés

Tout au long de mes recherches sur les cannabinoïdes, je suis entré en contact avec des patients utilisant le cannabis à visée thérapeutique. Bien que l'expérience d'une seule personne ne soit pas représentative, il me tenait à cœur d'intégrer leur histoire à ma thèse afin d'ajouter, à la dimension scientifique, une vision plus humaine de mon sujet de thèse. Le document utilisé pour que ces témoignages soient utilisables dans le cadre d'une thèse est dans les annexes.

1. Témoignage de Lisa

Lisa, 49 ans, est une patiente atteinte des 3 pathologies qui font l'objet de cette thèse ; Elle est co-infectée séropositive VIH/VHC depuis 1983 et a déclenché deux cancers en 2010/2011 (un induit par le papillomavirus et l'autre du canal anal) qui sont actuellement en rémission. Elle souffre également d'une cirrhose induite par son hépatite C chronique.

Lisa est actuellement traitée par HARVONI® qui est une nouvelle association de deux antiviraux à action directe. Chaque comprimé est composé de 90mg de lédipasvir, un nouveau principe actif inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A, essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions, et de 400mg de sofosbuvir, un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, essentiel pour la réplication du virus (59). Concernant ses traitements pour le VIH, Lisa est résistante à la plupart des antirétroviraux actuellement sur le marché.

A propos des effets secondaires, Lisa m'a confié qu'au début elle était sujette à de nombreux symptômes induits par les antiviraux comme des neuropathies, nausées, cachexie (affaiblissement général de l'organisme) aggravé par une anorexie, insomnies... mais ceux-ci se sont atténués au fil des années. Pour diminuer ces effets, elle consomme du cannabis sous forme de joints (5 à 10 par jours ce qui représente de 1 à 3 grammes de cannabis journalier) ou alors sous forme d'huile. Encore maintenant, si elle ne consomme pas de cannabis, elle n'arrive pas à s'alimenter correctement. Pour diminuer ces effets secondaires, elle a eu des traitements de support mais devant leur inefficacité partielle et le nombre important de comprimés journaliers, elle les a abandonnés.

Du point de vue psychologique, le cannabis lui « donne envie de se battre, de ne pas baisser les bras depuis tout ce temps », donc que du positif et elle ne voit « pas pourquoi, sous prétexte que c'est interdit, elle ne l'utiliserait pas. »

En 1999, Lisa a fait une demande d'ATU pour du Nabilone® qui a été acceptée. Cependant en raison de la non prise en charge par la Sécurité Sociale, il était difficile de continuer. Elle a également fait une demande pour du Bedrocan® qui a été refusée. À la place, on lui a prescrit du Marinol®. Actuellement, le Marinol® est encore dans son armoire à pharmacie car, après quelques jours de traitement, elle a présenté des troubles de l'humeur et de la paranoïa.

Avec les plants qu'elle cultive (de taux variables en THC et CBD), elle ne souffre que de somnolence après une trop grosse prise de cannabis riche en CBD.

Selon Lisa, tous ses professionnels de santé sont en accord avec cette prise thérapeutique de cannabis et jugent que les cannabinoïdes ont leur place dans son traitement.

2. Nausées et vomissements chimio-induits

A. Traitements de référence actuels (60)

De nos jours, les polychimiothérapies anticancéreuses rendent pratiquement systématique un traitement antiémétique. Les médicaments anticancéreux ont un potentiel émétisant variable, sur le plan de leur sévérité, des délais d'apparition et de la durée des nausées et vomissements. Le traitement antiémétique devra prendre en compte le potentiel émétisant de chaque anticancéreux ainsi que les facteurs de risque personnel du patient. L'efficacité de ce traitement devra être évaluée au cours des différentes cures et il sera réadapté en fonction des résultats.

i. Potentiel émétisant

On classe les chimiothérapies selon leur potentiel émétisant (à induire des vomissements) en 4 groupes distincts :

Tableau 9 : Potentiel émétisant d'une cure d'après OMEDIT région Centre (60)

Classification du potentiel	Fréquence de vomissement
Hautement émétisant (I)	> 90%
Moyennement émétisant (II)	30 à 90%
Faiblement émétisant (III)	10 à 30%
Très faiblement émétisant (IV)	< 10%

ii. Facteurs de risques propres à chaque patient

En plus du potentiel émétisant de chaque anticancéreux (on tiendra seulement compte du médicament ayant le plus haut potentiel en cas de cure avec plusieurs agents), il faut compter sur les caractéristiques de chaque patient afin de personnaliser la cure antiémétique pour que celle-ci soit la plus optimisée possible. Ces différents facteurs vont constituer un score de risque propre à chaque patient qui aidera à choisir le protocole antiémétique approprié (on additionnera le score de chaque caractéristique afin d'obtenir le score final). Par exemple pour un homme de 60 ans, non éthylique, anxieux et sans antécédents de nausées et vomissements, on obtiendra un score de 4.

Tableau 10 : Score de risque personnel du patient d'après OMEDIT région Centre (60)

caractéristique	0	1	2
Age	>55 ans	< 55 ans	/
Sexe	/	M	F
Ethylisme chronique (>100g d'alcool/j)	Oui	/	Non
Anxiété	Non	Oui	/
Antécédents de nausées et vomissements	Non	Mal des transports, grossesse	Post-chimio

iii. Protocole antiémétique de chimiothérapie

Grace à ces deux paramètres, on peut maintenant déterminer lequel des 4 protocoles recevra le patient en fonction de son risque réel à l'aide du tableau suivant :

Tableau 11 : Choix du protocole antiémétique d'après OMEDIT région Centre (60)

		Score de risque personnel du patient				
		1	2	3	4	5 et plus
Potentiel émétisant des agents cytotoxiques	I	Protocole numéro 4				
	II	Protocole numéro 3				
	III	Protocole numéro 1	Protocole numéro 2			
	IV	Rien				

Le protocole n°1 est à base de prednisolone *per os* le jour de la chimiothérapie une heure avant l'administration (en général 80mg) ou à base de métoclopramide *per os* ou *iv* à la posologie de 10mg renouvelable 2 fois dans la journée.

Le numéro 2 est à base de sétrons (ondasétron) à la posologie de 8mg *per os* une heure avant la cure, à renouveler 8 heures plus tard. L'administration de prednisolone sera également envisagée.

Le protocole n°3 est aussi à base de sétrons et de prednisolone sur le même schéma que le numéro 2 mais dans ce cas-ci, on administre entre 8 et 16mg d'ondasétron *per os* les deux jours suivant la cure.

Enfin, le protocole n°4 est constitué d'ondasétron (8mg I.V.) une heure et 8 heures après la cure, de prednisolone à la posologie de 80mg une heure avant la cure et à la posologie de 60mg pendant les 3 jours suivant la cure. Enfin, on y ajoute de l'aprepitant (antagoniste des récepteurs NK1) à la posologie de 125mg une heure avant la cure et 80mg les deux jours suivants.

Remarques :

- Il est possible d'ajouter aux protocoles 2, 3 et 4, 30mg par jour de métoclopramide en cas d'échec.
- L'ondasétron étant à éviter avec les médicaments torsadogènes, on le remplace par du palonosétron dans les protocoles si le patient est sous médicament torsadogène.

iv. Efficacité des médicaments conventionnels (61)

Pour la plupart des patients sous chimiothérapie, les vomissements et plus particulièrement les nausées sont les effets secondaires les plus redoutés. Il existe 3 types de nausées et vomissements : les anticipés (en raison du stress et de l'appréhension) qui peuvent être réduits par des anxiolytiques, les aigus postcures et les retardés.

Afin d'évaluer les effets de ces protocoles antiémétiques, une étude a été menée sur 360 patients sous cure de doxorubicine, cisplatine et carboplatine qui sont classés III ou IV. Les patients ont reçu un traitement antiémétique à base d'ondasétron et de dexaméthasone le jour de la cure et les jours suivants. Cette étude a montré que l'association de dexaméthasone et ondasétron réduit de 70% l'incidence des vomissements aigus postcures, mais qu'il n'est d'aucun effet sur les vomissements retardés. Ces deux médicaments se révèlent également inefficaces pour les nausées et vomissements anticipés. En outre, cette association n'est pas efficace pour supprimer les nausées quel que soit leur type.

L'addition d'aprepitant améliore la prise en charge des vomissements retardés, cependant ils ont un effet très limité sur les nausées. Ainsi, les nausées restent un effet secondaire contre lequel nous n'avons pas de molécule réellement efficace à l'heure actuelle (62).

B. Delta-9-tétrahydrocannabinol

Bien que la première ligne de traitements antiémétiques soit efficace pour les vomissements (même s'il y a des non répondants au traitement), on ne peut pas en dire autant de leur action anti nauséuse. C'est pourquoi le cannabis semble être un atout thérapeutique indispensable. Le delta-9-tétrahydrocannabinol est le cannabinoïde le plus indiqué pour traiter les nausées et vomissements, mais nous verrons plus tard que d'autres cannabinoïdes, non-psychoactifs, ont aussi des propriétés antiémétiques et anti nauséuses.

i. Cesamet® (63-66) et Marinol® (67)

Le nabilone (principe actif du Cesamet®) a reçu des autorisations de mise sur le marché dans plusieurs pays comme nous l'avons vu précédemment. Sa première autorisation remonte à 1985 dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induites résistantes aux traitements conventionnels. De ce fait, son efficacité a été prouvée et on a un assez grand recul sur cette molécule pour affirmer son efficacité là où d'autres molécules échouent. Cependant, l'efficacité du Cesamet® n'a été comparée qu'aux antagonistes des récepteurs D2 (métoclopramide et prochlorperazine) qui étaient la base de la lutte contre les nausées et vomissements chimio-induites au moment de la sortie du Cesamet®. Néanmoins, il en est ressorti que le Cesamet® a une efficacité supérieure aux antagonistes D2 pour la réduction des nausées et des vomissements pour les chimiothérapies modérément émétisantes. Cependant, le nabilone ne s'est pas montré plus efficace pour les chimiothérapies les plus émétisantes comme le cisplatine.

Concernant le Marinol®, la problématique est la même. Il a été comparé à la prochlorperazine et s'est montré supérieur en efficacité pour les thérapies moyennement émétisantes. Par ailleurs, l'association du dronabinol et de l'antagoniste D2 s'est également révélée supérieure à l'efficacité des deux molécules séparées.

ii. Perspectives

Seule une étude (68) a comparé l'efficacité d'un cannabinoïde (dronabinol) avec un antagoniste 5HT3 (ondasétron) ainsi que leur association sur les nausées et vomissements chimio-induits. Les résultats ont montré que l'efficacité de l'un, de l'autre ou des deux en association était la même pour les nausées et vomissements induits par les agents cytotoxiques moyennement émétisants. Cependant, le dronabinol s'est révélé moins efficace vis-à-vis des agents fortement émétisants. Aucune étude ayant pour but de comparer le delta-9-tétrahydrocannabinol avec le traitement actuel combinant un antagoniste 5HT3, un glucocorticoïde et un antagoniste des récepteurs NK1 n'a été réalisée.

iii. Apport des expériences sur des modèles animaux

Une étude sur les vomissements induits par cisplatine sur des rongeurs a montré que de nombreuses administrations successives d'ondasétron et de delta-9-THC à posologie faible (inefficace en monoprise) inhibent les vomissements induits par cisplatine (69). Il a également été démontré que l'administration de delta-9-THC réduisait les nausées anticipées et aiguës sur les rongeurs alors que l'ondasétron n'avait aucune activité sur ces symptômes (70).

Concernant le mécanisme d'action, il serait possible que le delta-9-THC active les récepteurs CB1 présynaptique des neurones sérotoninergiques du centre du vomissement, diminuant ainsi leur activité. En complément, ils pourraient également inhiber la recapture de la sérotonine sur ces mêmes neurones (71).

C. Cannabidiol

Il n'existe aucune évaluation du potentiel antiémétique sur l'homme. Cependant, une étude de phase II sur le Sativex® (mélange 1/1 delta-9-THC et CBD) en prise concomitante avec de l'ondasétron a montré que les nausées et vomissements retardés étaient fortement diminués (*versus* placebo) et que la tolérance au traitement était bonne (peu d'effets secondaires rapportés) (72).

Une étude a montré que sur les rongeurs, le CBD a des effets opposés selon sa posologie. A faible posologie, il supprime les nausées et vomissements induits par le cisplatine alors qu'à forte posologie, il les potentialise (69). Par ailleurs, le CBD semble particulièrement efficace à faible dose sur les nausées anticipées (73) et pourrait être une alternative non psychoactive au THC pour la prise en charge des nausées anticipées malgré son ambivalence d'action dépendante de sa posologie.

3. Régulation de l'appétit

Une des actions du système endocannabinoïde les mieux renseignées est son implication dans la régulation de l'appétit. C'est également pour cette indication que le rimonabant (Acomplia®), un antagoniste spécifique du récepteur CB1, a reçu une AMM en 2007 pour le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés (diabète de type II, dyslipidémie). Malheureusement, un an plus tard, en raison de l'apparition d'un grand nombre de troubles dépressifs, son AMM a été suspendue suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque (74).

A. Rôle des endocannabinoïdes dans la régulation de l'appétit (75)

L'une des fonctions les plus importantes de l'hypothalamus est de servir d'intermédiaire entre le système nerveux et le système endocrinien *via* l'hypophyse. Grâce à ce rôle central, il a un rôle charnière de la régulation de divers processus métaboliques comme le sommeil, la thermorégulation ou encore la régulation du poids et de l'appétit.

Les informations transmises par les hormones et les nutriments circulants sont analysés par l'hypothalamus qui informe à son tour le cerveau sur l'état des ressources énergétiques disponibles pour l'organisme. A son tour, l'hypothalamus utilise ces informations afin de gérer par le biais de différentes hormones la régulation de l'appétit, la consommation d'énergie ainsi que le métabolisme lipidique et glucidique. Etant donné que l'état des ressources énergétiques circulantes est en constante évolution, l'hypothalamus se doit d'être adaptatif et réactif à son environnement, ce qu'il réalise par l'intermédiaire de neurotransmetteurs et hormones qu'il sécrète dont les taux évoluent rapidement. C'est dans ce cadre que les endocannabinoïdes (ECs), principalement représentés par l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), agissent afin de réguler rapidement les apports d'énergie. Comme la libération de ces médiateurs se fait directement après leur synthèse (pas de stockage dans des vésicules comme d'autres neuromodulateurs), ils agissent en temps réel sur les apports d'énergie de l'organisme. Par l'activation de récepteurs CB1, ils régulent l'activité des noyaux hypothalamiques et par la suite, la libération de neuropeptides orexigènes et anorexigènes selon la situation.

i. Effet de la privation de nourriture sur le taux d'ECs hypothalamiques

Sur des rats, on a observé une augmentation du taux de 2-AG hypophysaire après un jeûne de 24 heures et son retour à un niveau basal après la prise de nourriture jusqu'à un stade de satiété. L'injection de 2-AG dans le nucleus accumbens (région liée à l'envie de se nourrir) augmente la prise de nourriture chez le rat, mais avec une administration préalable d'un antagoniste aux récepteurs CB1, cet effet est atténué (76).

Par ailleurs, après 12 jours de restriction de nourriture, on constate une baisse du taux de 2-AG afin que l'animal adapte sa stratégie comportementale à la privation aigue ou chronique de nourriture. Selon l'auteur, durant une courte privation, il est bénéfique d'augmenter l'appétit (par une augmentation de 2-AG hypothalamique) afin que l'animal augmente sa prise de nourriture pour rétablir un bon niveau énergétique. Cependant, toujours d'après lui, en cas de privation prolongée et lorsque la nourriture se fait rare, il peut être intéressant de baisser la motivation de recherche active de denrées qui est consommatrice d'énergie et donc délétère à la survie (77).

ii. *Leptine et ECs*

La leptine, ou « hormone de la satiété », est une hormone clé de la régulation de l'appétit. Sécrétée notamment par le tissu adipeux, elle exerce une fonction anorexigène et son taux sanguin est représentatif de la masse grasseuse d'un individu. Cette hormone contrôle directement la sécrétion d'ECs dans l'hypothalamus en la réduisant. Ce fait a été montré par l'administration de leptine à des souris, provoquant une diminution de sécrétion d'ECs hypothalamiques alors que cette même injection chez des souris déficientes en récepteur à la leptine n'eut aucun effet sur cette sécrétion hypothalamique (78). De plus, le lien entre l'action anorexigène de la leptine et la baisse de sécrétion d'ECs a été renforcé par la découverte de la nécessité de récepteurs CB1 hypothalamiques fonctionnels pour que l'action de la leptine soit efficace. En effet, chez des souris *knockout* pour les récepteurs CB1, la leptine n'avait plus d'action anorexigène, ce qui rend son action totalement dépendante du système endocannabinoïde (79).

iii. *Ghréline et ECs*

Comme pour la leptine, l'action de la ghréline (hormone orexigène sécrétée par l'estomac en période préprandiale) est totalement dépendante du système endocannabinoïde. En effet, chez des rongeurs *knockout* pour les récepteurs CB1, celle-ci est totalement nulle. Cependant, on ne sait pas si le système ECs interagit avec l'action de la ghréline et de la leptine sur le circuit de la récompense du système mésolimbique. Néanmoins, chez des sujets sains, on relève de plus hauts taux de ghréline et de 2-AG libérés quand ils consomment leur nourriture préférée par rapport à la consommation d'un plat normal. On ne sait pas encore si cette augmentation est liée (directement ou indirectement) à l'augmentation de sécrétion de ghréline liée à l'appétence du plat (80).

iv. *Interaction sur le circuit de la récompense*

L'activation du système endocannabinoïde interagit également avec les circuits de la récompense du système mésolimbique, en particulier dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale, où le système endocannabinoïde est fortement développé et interagit avec les voies dopaminergiques et opioïdiques, entraînant une préférence pour les aliments très appétents. Par exemple, Δ^9 -THC augmente l'activité hédonique (qui procure du plaisir) induite par le saccharose en augmentant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, tandis que les antagonistes CB1 réduisent la libération de dopamine induite par de la nourriture très appétente (81).

v. *Une éventuelle fonction anorexigène ?*

Certains auteurs suspectent que l'activation de certains récepteurs CB1 produise un effet anorexigène. En effet, les travaux de Bellocchio (datant de 2010) ont révélé que selon le type de terminaison axonale (inhibitrice ou excitatrice), cette activation pouvait avoir deux conséquences opposées. Il en est arrivé à cette conclusion en administrant un agoniste du récepteur CB1, à deux populations de rongeurs : la première *knockout* pour les récepteurs CB1 de l'encéphale situés sur la partie terminale des neurones GABAergiques (inhibiteur), et la deuxième *knockout* pour les récepteurs CB1 sur la partie terminale des récepteurs glutamatergiques (excitateur). Soumis à une exposition

exogène de delta-9-THC, on observait une hypophagie quand les récepteurs CB1 glutamatergiques étaient *knockout* et une hyperphagie lorsque les GABAergiques étaient *knockout* (82).

Concernant les neurones situés dans le noyau hypothalamique para ventriculaire, l'activation présynaptique des récepteurs CB1 inhibe la libération de glutamate (excitateur) vers les neurones parvocellulaires (responsables de la régulation de l'adénohypophyse). Ces neurones sont responsables de la libération de la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) qui est une hormone anorexigène. Ainsi, en luttant contre cette libération, le système endocannabinoïde a un effet orexigène (83).

Cependant, dans l'hypothalamus latéral, l'activation des récepteurs CB1 provoque une inhibition rétrograde de la libération de GABA et de glutamate. Les neurones présynaptiques sont respectivement des neurones à MCH (*melanin-concentrating hormone*) et Orexine 1 qui sont toutes les deux des hormones orexigènes, ce qui entraîne une désinhibition ou une inhibition de deux signaux orexigènes et, de ce fait provoque des effets opposés. Cependant, il a été remarqué qu'en conditions normales, l'action orexigène était plus importante que l'action anorexigène ce qui est en accord avec le principe qu'une stimulation du système endocannabinoïde avait une action hyperphagique (83).

vi. *Résumé des effets des ECs sur les mécanismes neuronaux régulateurs de l'appétit et de leur régulation par des hormones périphériques*

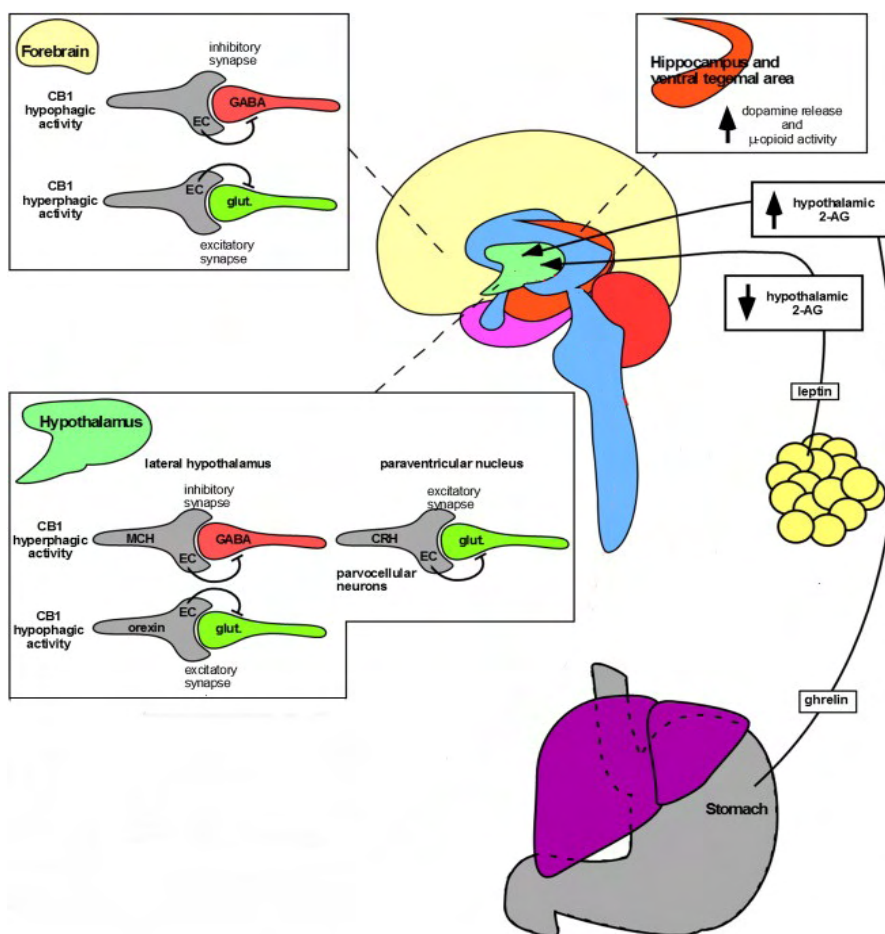


Figure 19 : Endocannabinoïdes et régulation de l'appétit d'après Di Marzo et Cristino (75)

B. Effet du THC sur l'appétit

L'action orexigène du cannabis est en grande partie due à son constituant psychotrope majeur, le delta-9-tétrahydrocannabinol. L'action orexigène du Δ^9 THC s'explique par la stimulation des récepteurs cannabinoïdes de type I au niveau cérébral (cf. paragraphe précédent), dont les effets sont bloqués par une administration de rimonabant (comme tous les effets du THC) et est marquée par la réduction du temps de latence avant le désir d'un nouveau repas (84).

Les actions thérapeutiques orexigènes du THC ont été étudiées pour de nombreuses pathologies et notamment pour la cachexie associée à un cancer ou pour des patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Ce symptôme provoque une fonte de la masse grasseuse et musculaire, provoquant un affaiblissement général du corps en augmentant le risque de mortalité du patient.

Le dronabinol est utilisé chez de nombreux patients depuis plusieurs années afin de lutter contre cette perte de poids en augmentant la sensation de faim chez les patients sous antirétroviraux, rayons et chimiothérapie. Une dose relativement faible de dronabinol (2.5mg matin et soir) permet à des patients souffrant d'anorexie induite par les traitements anti-VIH de retrouver de l'appétit et de stabiliser leur masse corporelle pour au moins 7 mois (85). Dans une étude plus récente, des patients atteints du VIH ont été répartis en trois groupes : placebo, dronabinol et fumeur de marijuana. Pour ces deux derniers groupes, il a été constaté un gain de poids et une augmentation de l'apport calorique journalier. Cependant, des effets secondaires tels qu'une légère euphorie, sédation et ataxie ont été constatés pour les posologies les plus fortes (supérieures à 5mg de dronabinol) (86).

Par ailleurs, certains patients sous traitements lourds (chimiothérapie et antirétroviraux) perdent leur attrait envers la nourriture en raison du possible changement de leurs perceptions sensibles induit par les traitements et les nausées et vomissements. Chez ces patients, les cannabinoïdes et leur action sur le circuit de la récompense renforce leur appétit par augmentation de l'attractivité de la nourriture (87).

Cependant, une étude de phase III comparant trois groupes de 100 patients (un sous placebo, un sous delta-9-THC et le dernier sous extrait de cannabis) n'a constaté aucune amélioration de l'appétit et de la qualité de vie à la fin de l'étude même si les cannabinoïdes ont été bien supportés (88).

4. Douleur

A. *Témoignage de Bertrand*

Bertrand, 54 ans, est atteint du VIH et d'une hépatite C depuis une trentaine d'années, et en est à sa 17^{ème} thérapie d'antirétroviraux en raison d'intolérance aux traitements. Il est actuellement sous PREZISTA® (Darunavir) inhibiteur de protéase, NORVIR® (Ritonavir) également inhibiteur de protéase, EDURANT® (Rilpivirine), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et TIVICAY® (Dolutégravir) qui est un inhibiteur de l'intégrase. Il souffre de nombreux effets secondaires tels que les douleurs, l'anxiété, les nausées et vomissements... qui sont soulagés par du cannabis en raison de l'inefficacité, de l'ajout d'effets secondaires ou alors du trop grand nombre d'interactions médicamenteuses des traitements de support classiques prescrits par son médecin traitant.

Afin de soulager ses douleurs résistantes, son médecin lui a prescrit du DUROGESIC® (Fentanyl) pouvant monter à une posologie de 300 µg/jour. Cependant, à cette posologie, les effets secondaires sont nombreux et importants. Il a surtout ressenti la somnolence et la confusion, il « n'avait plus de tête ». La consommation de cannabis lui a permis de diviser par six sa consommation d'opiacés et lui a permis de retrouver une qualité de vie correcte. « La consommation de cannabis me permet de limiter les effets secondaires de ces traitements, cela ne veut pas dire que je ne les ressens plus du tout mais cela me permet de mieux vivre avec » m'a t'il dit afin de qualifier les effets secondaires de la trithérapie.

Ancien consommateur récréatif de cannabis, il a entendu parler des vertus thérapeutiques du cannabis par des connaissances en Allemagne où l'usage thérapeutique était autorisé. Au départ, il consommait entre 1 et 3 g de BEDROCAN® en inhalation ou en vaporisation par jour. Cependant, comme il a dû cesser son activité professionnelle, il ne touche plus qu'une pension d'invalidité qui ne couvre pas les 700 euros de BEDROCAN® par mois. De ce fait, il a été obligé de se fournir à des connaissances qui cultivent du cannabis à visée thérapeutique (plus riche en CBD qu'en THC).

Son médecin traitant était contre la consommation de cannabis, cependant, en raison des échecs successifs des traitements prescrits et de l'efficacité du cannabis, il a accepté de prescrire à son patient du cannabis car cela lui permet de poursuivre ses antirétroviraux.

A la fin de l'entretien, Bertrand me confia qu'« aujourd'hui sans le cannabis, il serait mort car cela ferait longtemps qu'il ne prendrait plus ses traitements ».

B. *Mécanisme d'action*

i. *Action périphérique (89)*

Les études sur les modèles animaux sains et algiques (*via* des *stimuli* thermiques, mécaniques ou chimiques) ont montré que les cannabinoïdes inhibent l'hyperalgésie et l'inflammation neurogène par l'intermédiaire des récepteurs CB1. Un mécanisme possible de l'analgésie induite par l'activation des récepteurs CB1 serait une inhibition de la libération de substance P et de glutamate (neuropeptides impliqués dans la transmission de la douleur) par les fibres primaires sensibles de type C. Néanmoins, leur action périphérique n'est pas limitée aux seuls récepteurs CB1, mais implique aussi les récepteurs CB2 des mastocytes, dont l'activation atténue la libération d'agents inflammatoires.

Au niveau périphérique, les cannabinoïdes (CB1) inhibent la sécrétion de CGRP (*calcitonin gene related peptide*, qui est aussi un transmetteur de la nociception) au niveau des terminaisons périphériques et centrales des fibres C afférentes primaires (responsables de la transmission de la douleur). Cette action sur les neuromédiateurs de l'inflammation est aussi consécutive à l'activation des récepteurs CB2 présents sur les mastocytes.

ii. Action centrale (89)

Les récepteurs cannabinoïdes de type I sont les seuls à être impliqués dans les effets centraux. Il existe une régulation de l'activité des neurones nociceptifs spinaux, *via* les récepteurs CB1, due à la libération ou à la formation de cannabinoïdes endogènes qui réduisent la transmission de l'influx nociceptif. Plus généralement, les cannabinoïdes modulent la libération de neurotransmetteurs (l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le glutamate) impliqués dans la transmission de la douleur au niveau des terminaisons nerveuses.

Au niveau supraspinal, l'administration intracérébro-ventriculaire d'agonistes cannabinoïdes au niveau de la moelle rostroventro-médiale (RVM) et de la substance grise périaqueducale montre des effets antinociceptifs. Ils agissent par le biais du système opioïde, mais aussi sur les neurones nociceptifs du thalamus et de la RVM, en diminuant leur excitabilité.

Au niveau spinal, l'administration dans l'espace sous-arachnoïdien, chez le rat, d'agonistes cannabinoïdes a montré des effets antinociceptifs. L'activation des récepteurs CB1 inhibe les réponses au niveau de la moelle dorso-lombaire mise en jeu par l'activation des fibres C, et diminue l'activité des neurones WDR (*wide dynamic range*), responsables de la transmission des informations sensorielles. Il en résulte une régulation de l'activité des récepteurs adrénérgiques, NMDA et opioïdes, consécutivement à une diminution ou à une augmentation de la libération de leurs ligands physiologiques.

Un des mécanismes centraux de l'analgésie induite par les cannabinoïdes serait la réduction des influences inhibitrices du système GABAérgique au niveau de la substance grise périaqueducale et de la RVM via une action sur les récepteurs CB1 présynaptiques. De plus, des études électrophysiologiques ont montré l'existence de récepteurs CB1 sur les interneurons spinaux, inhibant la libération du GABA et de la glycine. Par ailleurs, une partie des effets antinociceptifs des cannabinoïdes serait due à une diminution de la libération spinale de glutamate suite à l'activation des récepteurs CB1 des neurones afférents primaires.

iii. *Résumé de l'implication du système endocannabinoïde dans la nociception*

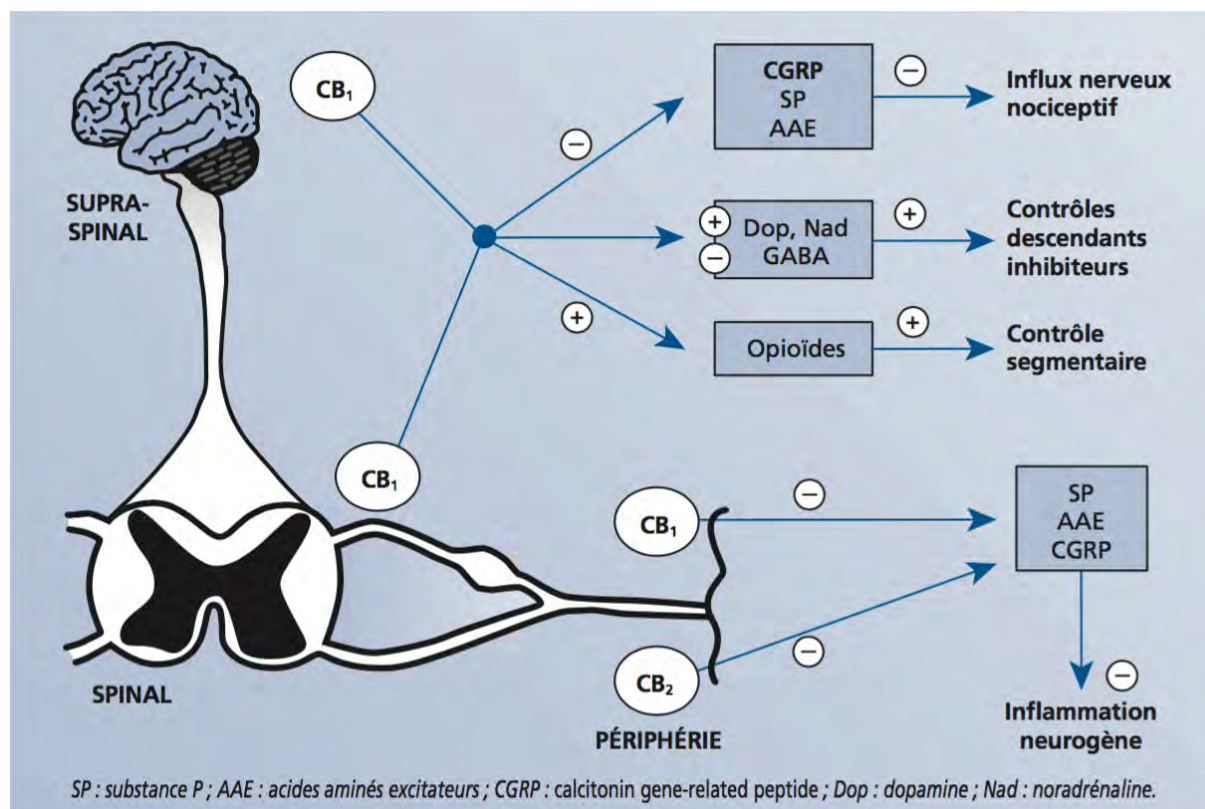


Figure 20 : Implication du système endocannabinoïde dans la nociception (89)

C. *Douleurs neuropathiques chimio-induites*

Les douleurs neuropathiques font partie des principaux effets secondaires associés à la chimiothérapie. Si elles surviennent, elles dégradent rapidement la qualité de vie des patients et peuvent conduire à l'arrêt anticipé de la chimiothérapie. Les principales classes thérapeutiques qui peuvent être responsables de l'induction de douleurs neuropathiques sont les alcaloïdes de la pervenche (comme la vincristine), les taxanes (comme le paclitaxel) ou encore les dérivés du platine (comme le cisplatine) (90).

Dérivé de l'if, le Taxol® (paclitaxel) est un poison du fuseau mitotique principalement utilisé pour les cancers du poumon du sein et de l'ovaire. Des études sur des modèles animaux (rats) traités par du paclitaxel, ont montré que l'administration d'agonistes spécifiques du récepteur CB₂ induisent une suppression dose-dépendante des douleurs neuropathiques (91). Par ailleurs, la même équipe de recherche a renouvelé les expériences avec de l'Oncovin® (vincristine) et en est arrivé aux mêmes conclusions avec cette fois-ci un agoniste CB₁/CB₂ (92). La vincristine est utilisée dans de nombreux cancers comme les myélomes, les cancers du poumon et du sein, les lymphomes, les leucémies... De ce fait, l'utilisation de cannabinoïdes dans ce contexte semble prometteuse afin de diminuer des effets secondaires pouvant conduire à l'arrêt du traitement.

D. *Sativex® et douleurs réfractaires*

On définit les douleurs réfractaires comme des douleurs liées au cancer ou au traitement de celui-ci, qui dure depuis au moins 3 mois, n'ayant pas répondu aux opioïdes et co-analgésiques. Ces douleurs sont retrouvées chez 10 à 20 % des patients qui souffrent d'un cancer. Au Canada, le Sativex® est indiqué pour le traitement de ces douleurs réfractaires.

D'après les données provenant des essais cliniques, l'utilisation des cannabinoïdes pour soulager ces douleurs est sûre et efficace. Les premiers essais documentés datant de 1970 ont montré que les cannabinoïdes avaient une efficacité modérée comparable à la codéine pour soulager les douleurs liées au cancer (93).

C'est sur le Sativex® que les études cliniques se sont concentrées. La première étude comprenait 177 patients souffrants de douleurs cancéreuses réfractaires, répartis en trois groupes (THC, Sativex® et placebo). Cette étude (en double aveugle randomisée) a montré qu'il n'y avait aucune différence significative entre le groupe placebo et le groupe THC concernant la prise en charge de la douleur. Cependant, le groupe Sativex® a vu une baisse de 30% (*versus* placebo) dans l'intensité de la douleur ressentie (mesuré par l'EVA : échelle visuelle analogique mesurant l'intensité de la douleur de 0 à 10) (94). Cette étude a été poursuivie afin d'évaluer cette fois-ci la tolérance à long terme du Sativex® pour cette indication. Il en est ressorti que le traitement était généralement très bien toléré (effets indésirables mineurs comme la somnolence, la sécheresse buccale ou les troubles gastro-intestinaux) et la qualité de vie (du point de vue de la douleur, du sommeil et de la fatigue) a également été améliorée (mesuré par un questionnaire de qualité de vie de l'Organisation Européenne pour la Recherche sur le Traitement du Cancer). Par ailleurs, pour les patients ayant continué le traitement après l'étude, aucune augmentation de posologie n'a été nécessaire pour calmer les douleurs (95). Une autre étude clinique comprenant 263 patients atteints de douleurs réfractaires en est arrivée aux mêmes conclusions. Dans celle-ci, ils ont séparé les patients en 3 sous-groupes : posologie faible (1-4 sprays / jour), posologie intermédiaire (5-10 sprays / jour) et posologie forte (11-16 sprays / jours). Ce sont les groupes posologie faible et intermédiaire qui ont eu la meilleure tolérance et la meilleure efficacité avec une réduction de la douleur de 70 % après 5 semaines d'utilisation (96).

E. *Synergie d'action entre cannabinoïdes et opioïdes*

Les cannabinoïdes et les opioïdes agissent tous les deux *via* des récepteurs couplés à la protéine G afin de bloquer la transmission des neuromédiateurs de la douleur dans le cerveau et la moelle épinière (97). Au niveau supraspinal, l'activation des récepteurs CB1 favorise la libération d'opioïdes se fixant aux récepteurs opioïdes μ , alors qu'au niveau spinal, les cannabinoïdes agiraient en induisant la libération de dynorphine, agoniste des récepteurs opioïdes κ . L'action de la dynorphine sur les récepteurs opioïdes κ inhibe la libération de substance P et favorise l'activation des récepteurs μ . L'interaction (cf ii. Action centrale) avec le système NMDA pourrait participer à l'atténuation de la tolérance aux morphiniques et expliquer la potentialisation des effets antalgiques lors d'association cannabinoïdes et morphiniques (89). Des expériences sur des modèles de rats souffrant de douleurs chroniques ont mis en évidence cette potentialisation de l'action des opioïdes par le THC. La puissance d'action de la morphine s'est vu potentialisée de 220%, 1000% pour l'oxymorphone et plus de 2580% pour la codéine (98).

Les résultats suggèrent que l'administration conjointe de cannabinoïdes (comme le Sativex®) et d'agonistes opioïdes pourrait constituer une nouvelle approche dans la thérapeutique antidouleur. Cela permettrait également de réduire les effets secondaires lourds des opioïdes tels que les nausées, la constipation, dépression respiratoire, confusion, somnolence, dépendance...

F. Douleurs neuropathiques chez les patients VIH (+)

Les douleurs neuropathiques sont les troubles les plus fréquents au niveau nerveux chez les personnes infectées par le VIH. Ce symptôme est plus souvent décrit comme une sensation douloureuse pouvant ressembler à un engourdissement douloureux ou à une brûlure. Les anticonvulsivants comme la lamotrigine ou la gabapentine se sont montrées efficaces pour la prise en charge de ces douleurs, cependant, certains patients ne répondent pas au traitement ou le supportent très mal. Les nombreuses interactions que l'on peut rencontrer avec les antirétroviraux limitent l'utilisation d'autres antiépileptiques tels que la carbamazépine.

Une étude s'est intéressée pendant deux ans à deux groupes (cannabis fumé vs joint placebo) et une réduction de l'intensité des douleurs de l'ordre de 30% a été constatée chez le groupe cannabis fumé. Cependant, ce moyen de consommer du cannabis est aléatoire en terme de posologie et néfaste vis à vis du patient (fumée nocive et goudrons) (99). La première cigarette à base de cannabis fumée réduisait de 70% la douleur. Aucun effet secondaire majeur n'a été déclaré (100). Une autre étude, cette fois-ci sous la forme de questionnaires anonymes s'est intéressée à l'autoconsommation de cannabis par les patients VIH (+) afin de calmer les effets secondaires des antirétroviraux. Il a été constaté qu'un tiers des patients a consommé du cannabis à visée thérapeutique et que dans 85 % des cas, les douleurs ont été atténuées. Cependant les patients ont reporté dans de très nombreux cas (plus de la moitié) des pertes de la mémoire à court terme (101).

II. Effets thérapeutiques potentiels

1. Le cannabis, anticancéreux potentiel ?

Longtemps basée exclusivement sur le principe d'inhiber ou de détruire les cellules qui se divisent plus rapidement (cellules cancéreuses), l'oncologie a fait un bond en avant avec la découverte de la thérapie ciblée. Celle-ci a comme principe d'utiliser des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine, un récepteur ou un signal cellulaire qui ne sera pas présent dans les cellules saines. Ces caractéristiques pourront être déterminées par un séquençage génétique des cellules tumorales ou alors par l'examen de certains biomarqueurs (qui pourront entre autre prédire la réponse à une thérapie ciblée, d'établir un pronostic sur l'évolution de la tumeur, de connaître le risque de métastases etc.). Ce type de nouveaux traitements a pour principal avantage de moins léser les cellules saines et ainsi d'atténuer certains effets secondaires. De nos jours, en oncologie, on individualise de plus en plus la prise en charge et le traitement du patient afin d'avoir la meilleure réponse possible face à son cancer.

A. *Système endocannabinoïde, inducteur ou inhibiteur de cancérogenèse ? (102)*

Hormis quelques exceptions, les récepteurs CB1 et CB2 ainsi que leurs ligands endogènes sont généralement surexprimés dans les tissus tumoraux en comparaison aux tissus sains. Plusieurs études (103-104) ont montré, en comparant l'agressivité des tumeurs et l'expression du système endocannabinoïde (récepteurs, endocannabinoïdes et enzymes de dégradation), que le système endocannabinoïde est suractivé dans les tissus tumoraux. De plus, les travaux de Zheng (105), portant sur les carcinomes de peau murins induits par les UV, ont prouvé que les souris génétiquement privées de récepteurs CB avaient moins de risques de contracter un carcinome que les souris non modifiées génétiquement.

A l'inverse, il a été constaté que l'activation du système endocannabinoïde lutte contre la croissance tumorale (106). Les travaux de Nomura et de Thors (107-108) ont montré une augmentation du taux d'enzymes dégradant des endocannabinoïdes dans les tumeurs humaines agressives et certaines lignées de cellules cancéreuses. Cela indique que les endocannabinoïdes pourraient avoir un rôle inhibiteur de cancer. Enfin, il a été démontré que la suppression des récepteurs CB1 accélérerait la croissance de la tumeur intestinale chez des souris génétiquement modifiées pour avoir un cancer du côlon (109).

A l'heure actuelle, on connaît encore assez mal l'impact du système endocannabinoïde sur l'évolution des tissus cancéreux et il nous reste à mettre en lumière les déterminants qui induisent soit le rôle inhibiteur, soit le rôle inducteur de ce système.

B. *Mécanismes des effets anti-tumoraux (99)*

Plusieurs preuves obtenues sur des modèles cellulaires et animaux ont démontré que le THC et d'autres cannabinoïdes peuvent inhiber la croissance de certaines tumeurs par la modulation des voies de signalisation conduisant à un arrêt de croissance et à la mort cellulaire, ainsi qu'à l'inhibition de la production de métastases et de l'angiogenèse. Les premiers travaux portant sur les effets antiprolifératifs des cannabinoïdes (plus particulièrement le Δ^8 THC et le Δ^9 THC) datent de 1975. Ils ont prouvé que ces cannabinoïdes inhibaient la croissance cellulaire d'adénocarcinome du poumon in vitro

et chez la souris. En plus de l'adénocarcinome du poumon, d'autres types de cancers semblent être affectés par les propriétés antiprolifératives du cannabis : le gliome, le cancer papillaire de la thyroïde, la leucémie, le cancer de la peau, de l'utérus, du sein, de l'estomac, du colon, du pancréas, et de la prostate.

Une des caractéristiques majeures des agents anti tumoraux est de cibler préférentiellement les cellules cancéreuses. Les cannabinoïdes induisent l'apoptose des cellules tumorales, mais n'altèrent pas les cellules saines, et semblent même les protéger de la mort cellulaire. Ceci a été montré sur des cellules de gliome chez le rat et la souris. Les cannabinoïdes ont induit l'apoptose des cellules du gliome par l'activation des récepteurs CB1 et CB2, alors qu'ils ont protégé les cellules gliales et les astrocytes de l'apoptose par l'intermédiaire du récepteur CB1.

Un des mécanismes les mieux renseignés est l'apoptose médiée par les récepteurs CB1 et CB2 (voir ci-contre). Les cannabinoïdes se lient aux récepteurs CB1 et CB2 qui stimulent la synthèse de novo de céramide par induction de l'enzyme serine palmitoyltransférase (SPT) au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Cela déclenche l'induction d'un stress au niveau du RE médié par eIF2 α , médiation qui induit la production du facteur de transcription p8 et plusieurs de ses cibles en aval, comme les facteurs de transcription ATF-4 et CHOP et de la pseudokinase TRB3. Tout ceci va induire l'autophagie par l'intermédiaire de Akt et du complexe mTORC1. Cette action sera renforcée par l'induction de l'apoptose mitochondriale qui provoquera via la voie des caspases l'apoptose cellulaire.

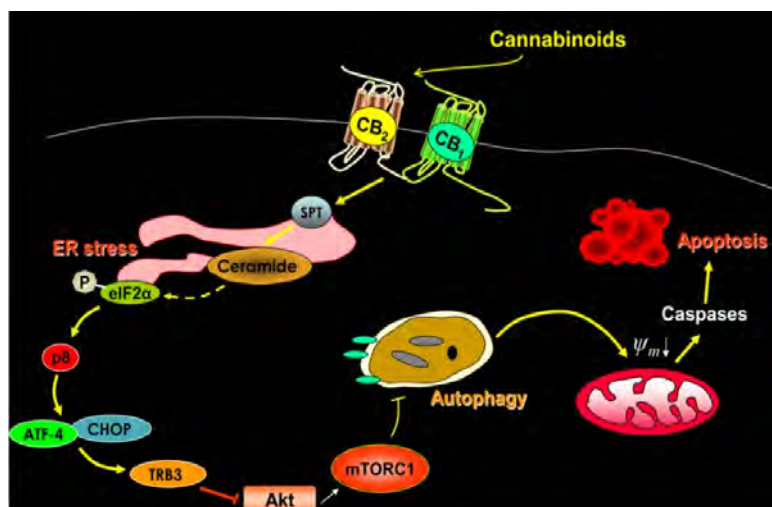


Figure 21 : Mécanisme de l'apoptose provoquée par l'activation des récepteurs CB1 et CB2 (99)

l'apoptose cellulaire.

Par ailleurs, les analyses immunohistochimiques dans les modèles murins de gliomes ont démontré que l'administration de cannabinoïdes altère l'hyperplasie vasculaire caractéristique de la croissance. Cette altération est accompagnée par une réduction de l'expression du facteur de croissance endothelial vasculaire (VEGF) et de ses récepteurs. On a également remarqué que l'administration de cannabinoïdes diminuait l'expression de la métalloprotéase matricielle de type 2 (MMP-2), une enzyme protéolytique qui permet la dégradation des tissus et le remodelage au cours de l'angiogenèse et de la formation de métastases.

C. Avenir potentiel

Une des pistes intéressantes pour les futures chimiothérapies serait de combiner les cannabinoïdes aux chimiothérapies existantes afin d'obtenir une efficacité supérieure dans leur action anti tumorale. Des observations récentes suggèrent que l'administration combinée de cannabinoïdes avec d'autres médicaments anticancéreux agirait en synergie afin de réduire la croissance de la tumeur chez les souris. Par exemple, l'administration de THC et de témozolomide (molécule de référence pour les gliomes) a montré une efficacité supérieure au témozolomide seul chez la souris (110).

Une autre approche a été de combiner THC avec le CBD, un cannabinoïde qui réduit la croissance de plusieurs types de tumeurs chez la souris par un mécanisme encore mal défini. L'administration combinée de THC et CBD semble renforcer l'activité anticancéreuse du THC et réduire les doses de THC nécessaires pour inhiber la croissance tumorale (111). De plus, la combinaison de THC/CBD/temozolomide produit une réduction encore plus forte de la croissance des cellules du gliome, même lorsque de faibles doses de THC sont administrées.

Bien que ces résultats semblent très prometteurs, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais sur l'homme et il semble difficile d'extrapoler ces résultats sans plus d'informations.

2. Cannabis, pro- ou antifibrosant ?

A. Témoignage de Philippe

Philippe, 58 ans, est porteur du VHC (Virus Hépatite C) depuis 1984, il a subi deux thérapies, une bithérapie en 2002 à base d'interféron et de ribavirine (6 mois de traitement) et en 2012 une trithérapie comprenant interféron, ribavirine et télaprévir (pendant 1 an). En parallèle, il est également traité pour une pharmacodépendance à l'héroïne depuis 28 ans par de la méthadone et pour une dépression nerveuse.

Jeune, il était consommateur récréatif de cannabis et a arrêté totalement vers 24 ans. Philippe a recommencé à fumer en 2000 et a observé un regain d'énergie incroyable, donc il a continué dans cette voie pour contrer la fatigue due à la maladie et aux traitements. Au fil des années il est passé de la résine de cannabis achetée à des trafiquants de drogue aux plans cultivés par lui-même avec des graines sélectionnées dans les années 2005-2006. Pour en arriver là, il s'est beaucoup renseigné sur les forums d'utilisateurs comme celui de l'ASUD (Auto-Support des Usagers de Drogues) puis est devenu secrétaire de Principe Actif (association militant pour la reconnaissance et l'usage du cannabis et des cannabinoïdes à visée thérapeutique).

Durant les thérapies pour le VHC, Philippe a souffert de crises pseudo-grippales, de nausées et vomissements, d'une perte d'appétit, d'un mal-être généralisé, de fatigue, de dépression...

Le fait de se soigner avec du cannabis lui a permis de retrouver de l'appétit, d'arrêter ses traitements antidépresseurs et anxiolytiques, (antidépresseur stimulant le matin et XANAX® (Alpazolam) le soir). La fréquence et l'intensité des nausées ont diminué et l'envie de vivre et de faire quelque chose de sa journée est revenue. Philippe consomme actuellement entre 1g et 1.5g de cannabis en vaporisation et seulement quand le besoin se fait ressentir.

Concernant l'état de sa fibrose hépatique, celle-ci est retournée à un stade S1 (correspondant à un stade normal) alors qu'elle était au stade S2 (fibrose légère).

« En thérapie, la journée type se résume à se lever, nausées, idées noires au réveil, la vie ne vaut rien, vachement chouette comme réveil, ensuite un petit déjeuner nauséux (la nausée est une chose qui va jusqu'à vous empêcher de penser correctement, tout est gris, tout est noir). Donc dès le café, une petite vaporisation d'herbe ou de concentré, les idées noires passent à gris clair, et le corps se met en route, se réveille, les envies naturelles se réveillent et le corps et l'esprit peuvent continuer à fonctionner normalement, sans présence apparente de la maladie ».

Concernant les effets secondaires de la consommation de cannabis, il m'a confié que le cannabis lui créait une certaine fatigue (à cause du THC) mais il n'arrivait pas à dissocier cette fatigue de celle provoquée par la maladie. Cette consommation lui crée également des pertes de mémoire à court terme réversibles (en cas de surconsommation de THC). Concernant l'ivresse cannabique provoquée par le THC, Philippe ne la ressent plus depuis longtemps (il y a une désensibilisation chez les consommateurs réguliers à cet effet).

Les avis de ses professionnels de santé sont toutefois partagés. Son hépatologue est totalement en faveur de l'usage du cannabis thérapeutique dans son cas et a été jusqu'à lui confier en *off* que «70% des gens qui n'ont pas été en échec thérapeutique par abandon de la thérapie consomment du cannabis ». Son médecin traitant a quant à lui un avis opposé sur le sujet, en effet il n'est pas convaincu de la place du cannabis dans son traitement.

Du point de vue judiciaire, il a été arrêté une première fois par la Brigade des stupéfiants en train de fumer un joint et leur a détaillé son cas. Ils ont été compréhensifs et l'ont laissé repartir sans poursuite ni amende à son encontre. La deuxième fois, c'est sur une piste de ski dans les Alpes qu'il s'est fait arrêter par des gendarmes en possession d'un gramme de cannabis. S'en est suivi une perquisition au domicile et une garde à vue. Il a dû payer une amende de 200 euros à la suite d'une composition pénale (procédure qui permet au procureur de la République de proposer une ou plusieurs mesures alternatives aux poursuites à une personne ayant commis certaines infractions).

B. Physiopathologie de la fibrogénèse hépatique (112)

Les hépatopathies chroniques, notamment liées au VHC, sont une association d'apoptoses hépatocytaires, d'inflammations et de régénérations. Ces dernières provoquent une dérégulation des mécanismes de réparation tissulaire conduisant à une fibrose (accumulation excessive de matrice extracellulaire de composition altérée dans le parenchyme hépatique) dont la progression conduit à la cirrhose. La fibrose est un processus dynamique associant une synthèse exagérée de composants matriciels à une faillite des mécanismes de dégradation de la matrice extracellulaire.

A la suite de ces phénomènes, les cellules étoilées du foie et les fibroblastes portaux subissent un processus d'activation en myofibroblastes sous l'action de cytokines fibrogéniques et de facteurs de croissance produits à proximité. Ils s'accumulent dans le foie et plus particulièrement dans les zones de nécrose et synthétisent des cytokines, des chimiokines, et des facteurs de croissance ainsi que les composants de la matrice extracellulaire. Etant donné leur rôle majeur dans ce processus de fibrogénèse, les myofibroblastes sont une cible majeure pour ralentir et stopper la fibrose hépatique. A ce jour, il n'y a aucune molécule dont l'effet antifibrosant a été démontré chez l'homme.

C. Effets de l'activation des récepteurs cannabinoïdes hépatiques

L'expression de ces récepteurs dans le foie est très faible car ils ne sont pas présents sur les hépatocytes. Cependant, de nombreux rapports (113) (114) ont démontré une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans des myofibroblastes hépatiques et des cellules endothéliales vasculaires au cours de pathologies chroniques du foie (cirrhose, hépatite...). Dans ces mêmes circonstances, on a retrouvé des taux supérieurs à la norme d'endocannabinoïdes au niveau hépatique (115).

i. Récepteur CB1 (116)

Des études ont démontré que le récepteur CB1 favorise la progression de la fibrose hépatique. Ces expériences ont été menées à partir de souris *knockout* pour le récepteur CB1 et d'un antagoniste pharmacologique de ce récepteur (le rimonabant). Ces expériences ont démontré que l'inactivation génétique du CB1 ou l'administration de rimonabant réduit la progression de la fibrose, et ce dans trois modèles expérimentaux fibrose : deux d'origine toxique induite par administration répétée de tétrachlorure de carbone ou de thioacétamide, et le dernier d'origine biliaire consécutive à la ligature de la voie biliaire principale. Dans ces trois modèles, l'inactivation génétique ou pharmacologique du récepteur CB1 ralentit la fibrogénèse, en diminuant l'accumulation des myofibroblastes hépatiques et la production de TGF- β 1 hépatique. L'étude des mécanismes moléculaires mis en jeu a révélé que le rimonabant inhibe la prolifération des myofibroblastes hépatiques, en bloquant deux voies de signalisation contrôlant la prolifération et la survie cellulaire.

ii. Récepteur CB2 (116)

Contrairement au récepteur CB1, le récepteur CB2 a un effet antifibrosant. Afin de connaître l'action du récepteur CB2 vis-à-vis d'une fibrose hépatique, des chercheurs ont induit une fibrose chronique (par injection de tétrachlorure de carbone), à des souris invalidées pour le récepteur CB2. Cette étude a permis de démontrer qu'à la différence du récepteur CB1, le récepteur CB2 exerce un effet antifibrosant en provoquant une réduction de l'accumulation des myofibroblastes hépatiques dans le foie des souris invalidées pour le récepteur CB2 (en comparaison aux souris sauvages). Des expériences sur culture de myofibroblastes hépatiques ont confirmé le mécanisme d'action du récepteur CB2, en démontrant que l'activation de ce récepteur par un agoniste spécifique réduit la prolifération des cellules fibrogéniques et déclenche leur apoptose. Le mécanisme moléculaire mis en jeu fait intervenir deux voies de signalisation distinctes, la voie cyclo-oxygénase-2, et le stress oxydant.

D. Etudes sur la corrélation entre la progression de la fibrose et la consommation quotidienne de cannabis

Deux études ont été menées sur l'impact à moyen terme du cannabis sur la progression de la fibrose au cours de l'hépatite C chronique. L'une a conclu que la consommation quotidienne de cannabis aggravait la progression de la fibrose tandis que l'autre en a conclu à l'absence de liaison entre les deux.

La première étude comprenait 270 patients atteints d'hépatite C chronique et les données épidémiologiques ont été recueillies par des questionnaires standardisés évaluant la consommation de cannabis durant la période d'exposition au virus. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur consommation de cannabis : non-fumeurs (51 %), fumeurs occasionnels (moins d'un joint par jour : 17 %) et fumeurs quotidiens (au moins un joint par jour pendant la durée de la maladie : 32 %). La fibrose a été évaluée selon la classification en cinq stades de Metavir (F0–F4 ; F0 : absence de fibrose ; F4 : cirrhose). Deux critères de jugement ont été analysés : la vitesse de progression de la fibrose définie par le rapport entre le stade de fibrose et la durée estimée de la maladie, et la sévérité de la fibrose définie par un stade de fibrose supérieur ou égal à F3.

Les résultats ont suggéré que le système endocannabinoïde favorise la progression de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C chronique et ont conduit à recommander aux patients concernés de s'abstenir d'un usage régulier de cannabis (117).

La seconde était composée de 690 patients co-infectés hépatite C chronique / VIH, sans fibrose terminale ou autre maladie hépatique terminale au moment de l'inclusion. L'évolution de la fibrose a été évaluée par le dosage d'ARN viral par PCR (Réaction en chaîne par polymérase). Les investigateurs de cette étude ont cherché à évaluer l'association entre le nombre moyen de joints fumés par semaine et la progression significative de la fibrose hépatique, cirrhose ou maladie en stade terminal du foie. Au final, ils n'ont trouvé aucune preuve d'une association entre la consommation de marijuana et la progression de la fibrose chez les patients co-infectés. Ils ont quand même noté une augmentation de la fibrose lors de l'augmentation de la consommation de cannabis hebdomadaire mais selon eux ce résultat est biaisé en raison du fait que certains patients consomment du cannabis afin de soulager les effets de cette progression (118). Les résultats de cette étude semblent discutables en raison du critère d'évolution de la cirrhose choisi.

E. Potentiel thérapeutique

En raison des rôles antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes, deux pistes semblent se dessiner afin de lutter contre la fibrose hépatique. La première serait d'activer spécifiquement les récepteurs CB2 au niveau hépatique, et la deuxième serait d'inhiber l'activation du récepteur CB1 par un antagoniste spécifique. Concernant cette dernière, il existe un antagoniste spécifique au CB1 du nom de rimonabant (ACOMPLIA®). Il a reçu un AMM pour la prise en charge de l'obésité, cependant, son AMM a été suspendue en 2008 à la suite de troubles dépressifs majeurs conduisant au suicide (74).

3. Stress et Anxiété

A. Témoignage de Fabienne

Fabienne, 56 ans, a souffert d'un cancer du sein il y a 6 ans. La tumeur a été retirée puis elle a suivi des séances de radiothérapie et un traitement de 5 ans sous Fémara® (létrozole). Ce médicament appartient à la famille des inhibiteurs de l'aromatase (enzyme nécessaire à la synthèse des estrogènes par la glande surrénale et les tissus gras de l'organisme après la ménopause). Il est utilisé dans le traitement de certains cancers du sein chez la femme ménopausée.

Fabienne consommait du cannabis à visée récréative et en connaissait le potentiel thérapeutique avant de tomber malade. Elle a commencé à utiliser celui-ci comme anxiolytique lors de ses premières séances de radiothérapie, afin de se détendre.

« J'allais dans les jardins de l'hôpital fumer un petit joint, cela me relaxait et me permettait de les supporter surtout moralement. »

Son médecin traitant ainsi que l'équipe de soin en charge de son cancer était au courant de cette consommation thérapeutique et personne n'a critiqué cette consommation, hormis le fait de le fumer.

« J'ai compris très rapidement que l'effet antidépresseur du cannabis fonctionnait parfaitement et m'empêchait de déprimer. Les séances quotidiennes, même si elles étaient rapides, étaient pénibles de par le lieu (l'hôpital et les malades que je pouvais y croiser qui étaient plus atteints que moi), l'attente quand la machine était en panne, le lieu tout simplement. »

Après avoir fini la radiothérapie, le traitement hormonal a été instauré. Fabienne a eu en plus de son Fémara®, du Lexomil® (bromazépam) pour lutter contre son anxiété. Cependant, elle n'a pas bien supporté le traitement et a décidé de l'arrêter. Afin de lutter contre ces angoisses, « cette sensation d'épée de Damoclès au dessus de la tête », elle a consommé du cannabis en le fumant puis, petit à petit, s'est mise à la vaporisation et à l'ingestion. Elle avait une consommation quotidienne de 1 à 1,5 g de cannabis.

Fabienne a également souffert de douleurs osseuses, articulaires et musculaires résistantes ainsi que d'insomnies. Le cannabis qu'elle cultivait (plus riche en CBD) l'a aidé à atténuer ces symptômes. Elle sélectionnait les variétés (qui ont un *ratio* THC/CBD spécifique) en fonction de l'indication (appétit, insomnie ou douleur). Elle est actuellement en rémission.

« Les effets du cannabis m'ont permis de reprendre du poids, de supporter les quelques douleurs qui résistaient encore, de dormir et surtout de garder le moral. »

B. *Effet anxiolytique potentiel*

Les consommateurs de cannabis récréatif, en bonne santé, recherchent en premier lieu des effets psychoactifs agréables. Les effets psychotropes du cannabis sont généralement décrits comme des expériences relaxantes accompagnées d'une légère euphorie, de bien-être. Or, en cas d'une absorption d'un dosage élevé de cannabis, il n'est pas rare que des effets tels que de la peur et de l'anxiété se produisent, pouvant parfois provoquer des crises de panique (7).

Réduire l'anxiété des patients vis à vis de la maladie et du traitement est primordial pour leur qualité de vie. De même, réduire cette anxiété due à la cure serait favorable afin de diminuer les nausées et vomissements anticipés. Bien qu'il existe à l'heure actuelle un grand nombre d'anxiolytiques, ils ne sont pas toujours bien tolérés par tous en raison de leurs effets secondaires. De nouvelles cibles pharmacologiques, comme le système endocannabinoïde, semblent toutefois prometteuses.

i. *Inhibition de la FAAH*

La FAAH ou *Fatty Acid Amide Hydrolase* est l'enzyme de dégradation du 2-arachidonoylglycérol (2-AG), un des deux endocannabinoïde majeurs. Son inhibition augmente le taux de 2-AG. Des études précliniques menées sur des souris ont montré que l'administration de ST4070 (un inhibiteur de la FAAH) fait augmenter les taux de 2-AG dans les zones cérébrales qui gèrent l'anxiété, provoquant un effet anxiolytique (119). Par ailleurs, l'expérience a été rééditée avec du JZL 184 qui est un inhibiteur de l'enzyme Monoacylglycerol Lipase (MGL), autre enzyme de dégradation du 2-AG. Dans ce cas-ci, on a constaté une diminution de l'anxiété chez les souris soumises au stress mais pas chez les souris qui n'y étaient pas soumises, alors que le diazépam a diminué l'anxiété des souris dans les deux cas (120). D'autres résultats seront nécessaires afin de connaître le potentiel réel de ce type de molécules.

ii. Administration de cannabinoïdes exogènes

Comme pour les effets sur la faim et la fibrose hépatique, les cannabinoïdes ont un effet biphasique sur l'anxiété. En effet, des chercheurs ont administré à des souris des doses différentes d'agonistes CB1 (dose faible : 1mg/kg et dose forte : 50mg/kg). Ils ont remarqué que les faibles dosages induisaient une réduction de l'anxiété *via* l'activation des récepteurs CB1 situés sur les neurones glutamatergiques. Au contraire, pour les dosages plus élevés, ils ont observé un effet anxiogène médié cette fois-ci par les récepteurs CB1 situés sur les neurones GABAergiques (121). Une autre étude a montré que l'effet de ces doses faibles était totalement annulé lorsque les expériences se faisaient sur des souris fortement exposées au stress, les résultats pour les dosages élevés ont encore une fois montré des effets anxiogènes. Ils en ont donc déduit que le stress et l'administration de cannabinoïdes exogènes agissaient de manière synergique pour induire de l'anxiété (122). Par ailleurs, même si des études ont montré que l'administration unique de CBD réduisait l'anxiété, l'administration chronique de CBD a plutôt tendance à se montrer anxiogène (123).

Pour conclure, l'administration de cannabinoïdes exogènes ne semble pas une piste prometteuse pour réduire l'anxiété contrairement aux inhibiteurs de la dégradation du 2-AG.

PARTIE TROIS :
Cadre législatif français,
Modèles étrangers,
Limites à l'utilisation des cannabinoïdes.



I. Historique de la législation internationale

La prohibition du cannabis remonte au *marihuana tax act* qui a été voté et adopté le 2 août 1937 aux Etats-Unis d'Amérique. Cette loi avait pour but de taxer tous les acteurs de la filière du cannabis : industriels, intermédiaires commerciaux, prescripteurs (médecins, vétérinaires, dentistes) etc. Bien qu'elle ne criminalise pas directement la consommation ou la vente de cannabis (dans cette loi son usage thérapeutiques est reconnu), elle pénalise tout manquement au paiement de cette taxe par une amende pouvant s'élever à 2000 dollars et 5 ans d'emprisonnement (124).

La convention unique sur les stupéfiants de 1961 qui fut signée à l'ONU découle directement du *marihuana tax act*. Cette convention, ayant pour but de lutter contre la consommation de drogue et son trafic, a été ratifiée par la plupart des pays dont la France (125). Cette convention interdit pour la première fois la libre consommation du cannabis en l'incluant à la liste des produits stupéfiants. La convention interdit à la population de tous les pays signataires de fumer ou consommer de la résine ou herbe de cannabis à des fins récréatives. Toutefois, elle ne pénalise pas sa culture pour couvrir les besoins scientifiques et médicaux (article 26) et établit un protocole strict d'application rendant illégal toute entreprise privée de production de cannabis à but lucratif (126). Bien que la convention avait pour but d'interdire la consommation de toutes les drogues nocives, elle avait le défaut de n'être basée que sur l'interdiction des drogues d'origine naturelle, sans s'intéresser aux drogues de synthèses rares à l'époque.

La convention de 1971 sur les substances psychotropes (ou convention de Vienne) vu le jour suite à une importante augmentation de la consommation de méthamphétamine, de sédatifs, d'hypnotiques, d'anxiolytiques et de LSD à travers le monde. Cette dernière a eu pour but de contrôler ces substances issues de l'industrie pharmaceutique pour en limiter l'accès sans toutefois interdire celles qui avaient un intérêt thérapeutique. Le THC fut une des substances inscrites sur la liste des substances psychotropes (126).

Cependant, à l'époque, le potentiel thérapeutique du cannabis n'était reconnu que par très peu de pays, ce qui engrangea une interdiction massive de sa culture et de sa consommation.

II. Législation française

1. Article L3421-1 du CSP (127)

En France, le cannabis est classé comme produit stupéfiant et **son usage est interdit** conformément à la loi du 31 décembre 1970 dont les dispositions légales ont été intégrées au Code de la Santé Publique et au Code Pénal. L'usage (au sens de consommation, peu importe le mode d'administration) est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende. Cependant, depuis la loi du 3 février 2003, la peine est augmentée à 2 ans d'emprisonnement et 4500 euros d'amende si le consommateur est contrôlé positif en train de conduire un véhicule (3 ans et 9000 euros si plus de 0,5g d'alcool par litre de sang en même temps). Enfin, si une personne travaillant dans une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien se fait contrôler positif au cannabis, la peine peut aller jusque 5 ans d'emprisonnement et 75000 euros d'amende comme le prévoit l'article L3421-14 du CSP :

« Article L3421-1

- Modifié par [Loi n°2007-297 du 5 mars 2007 - art. 48 JORF 7 mars 2007](#)

L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende.

Les personnes coupables de ce délit encourent également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du code pénal.

Si l'infraction est commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport dont la liste est fixée par décret en Conseil d'Etat, les peines sont portées à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende. Pour l'application du présent alinéa, sont assimilés au personnel d'une entreprise de transport les travailleurs mis à la disposition de l'entreprise de transport par une entreprise extérieure (128). »

Enfin, les peines encourues pour **le trafic de cannabis** (donc trafic de stupéfiants) peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7 500 000 euros (article 222-35 du Code Pénal) (129).

2. Cas particuliers

Comme toute sanction pénale, le fait d'être condamné pour usage de stupéfiants peut en effet interdire l'accès ou le maintien dans certaines professions. Ces interdictions sont soit directement liées à une condamnation pour usage, soit liées aux exigences professionnelles de moralité de certaines professions, notamment à l'absence de mention au casier judiciaire (130).

Par ailleurs, en cas de conduite sous l'emprise de stupéfiants, le conducteur se verra retirer 6 points sur son permis de conduire et, selon la gravité (alcoolémie positive), des peines complémentaires telles que la suspension ou l'annulation du permis de conduire, une interdiction de repasser le permis pour une durée limitée ou l'obligation de réaliser un stage de sensibilisation à la sécurité routière et aux dangers liés à l'usage de produits stupéfiants, pourront être prononcées (article L235-1 du Code de la route) (131).

3. Les peines pouvant être prononcées (130)

Lorsque le procureur de la République décide d'engager des poursuites (en raison de la gravité, récidive *etc.*), le tribunal peut prononcer :

- Des peines d'amendes et/ou d'emprisonnement avec ou sans sursis dans les limites maximales fixées par la loi (cf 1. et 2.).

- A la place des amendes et emprisonnement :
 - Des jours-amendes (conversion d'une peine d'emprisonnement ferme par le juge de l'application des peines, dans le cadre d'un aménagement de peine, en amende financière).
 - Des travaux d'intérêt général.
- Des peines complémentaires en plus ou en remplacement de celles citées ci-dessus :
 - Cure de désintoxication.
 - Stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants aux frais de l'usager.
 - Confiscation des biens ayant servi à commettre l'infraction, destinés à la commettre ou produit de l'infraction.
 - Confiscation obligatoire des stupéfiants.

4. Les mesures alternatives aux poursuites (130)

Même si les sanctions maximales sont celles définies par la loi, dans la réalité, les sanctions prononcées sont rarement les sanctions maximales.

Lors d'un jugement, les magistrats tiennent compte de la situation personnelle de l'usager et disposent de nombreuses options pénales. Ainsi, pour toute infraction pénale, dont l'usage de stupéfiants, la loi prévoit des mesures alternatives aux poursuites (articles 41-1 et 41-2 du code de procédure pénale), c'est-à-dire que le procureur de la République, au lieu de poursuivre la personne, peut lui proposer des mesures et classe l'affaire sans suite si elles sont acceptées et exécutées. Elles peuvent-être inscrites ou non au casier judiciaire.

Les mesures non inscrites au casier judiciaire en matière d'usage de stupéfiants sont les suivantes :

- Rappel à la loi
- Orientation vers une structure sanitaire, sociale ou professionnelle (stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants aux frais de l'usager).

Les mesures inscrites au casier judiciaire sont des mesures de composition pénale, proposée par le procureur de la République. Une mesure de composition pénale doit être acceptée par la personne et validée par un juge.

Les mesures susceptibles d'être ordonnées en matière d'usage de stupéfiants dans ce cadre sont les suivantes :

- Le paiement volontaire d'une amende de composition
- Le travail non rémunéré au profit d'une collectivité d'un maximum de 60 heures
- L'injonction thérapeutique (dispositif visant à permettre à la justice de vérifier l'effectivité de la démarche de soins par l'intermédiaire d'un médecin)

Si les mesures ordonnées ne sont pas respectées, le procureur de la République poursuit l'usager devant la juridiction appropriée.

5. Concernant les patients consommant du cannabis à visée thérapeutique

A ma connaissance, il n'existe pas de jugement type pour les patients poursuivis pour usage de cannabis thérapeutique (qui rentre dans l'usage de stupéfiants). Néanmoins, au vu de nombreux procès qui se sont déroulés en France et, en présence de preuves attestant l'utilisation thérapeutique du cannabis, on remarque que les peines sont très faibles et que dans certains cas, les patients sont relaxés. Ces décisions peuvent faire par la suite office de jurisprudence, cependant, dans la loi, l'usage récréatif et thérapeutique ne sont pas dissociés.

Voici un tableau non exhaustif des peines prononcées à l'encontre de patients pour usage de cannabis thérapeutique (les charges retenues ont toujours été la détention de pieds de cannabis et l'usage de ces derniers) :

Tableau 12 : Exemples de peines prononcées à l'encontre des patients consommateurs de cannabis à visée thérapeutique (132).

Date	Tribunal	Pathologie du patient	Peine prononcée
Juin 2002	Tahiti	Douleurs en raison d'une paraplégie	Relaxe
Oct.2011	Strasbourg	SEP	CMDDP
Août 2012	Nogent-sur-Seine	Dépression	Obligation de soins
Août 2012	Carcassonne	Douleurs	10 jours-amendes à 20 euros
Jan. 2013	Montpellier	Douleurs suite à un accident	Relaxe
Mars 2013	Belfort	Myopathie	300 euros d'amende avec sursis
Juin 2013	Besançon	Myopathie	50 euros d'amende avec sursis
Nov. 2013	Avignon	Maladie de Horton	Relaxe
Mai 2014	Châlons-en-Champagne	Anxiété	3 mois de prison avec sursis
Juin 2014	Strasbourg	VIH/ VHC	CMDDP
Sept. 2015	Marseille	Troubles psychiques	CMDDP

CMDDP : Condamné mais dispensé de peine, SEP : Sclérose en plaques.

6. Utilisation des médicaments à base de cannabis

A. Le Sativex®

Par le décret n°2013-473 du 5 juin 2013, la Ministre de la Santé Marisol Touraine a permis la délivrance d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés (133). Le 8 janvier 2014, l'ANSM a accordé une AMM au Sativex® pour la « spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques ». Les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament sont une primo-prescription réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers, avec une délivrance en pharmacie d'officine. Concernant le renouvellement, il peut être effectué par un médecin généraliste. En raison du risque de mésusage, la prescription se fait sur une ordonnance sécurisée et suit la législation des stupéfiants avec une durée maximale de prescription de 28 jours (57). 5 000 patients potentiels pourraient bénéficier de ce médicament promis initialement à la dispensation en début 2015. Cependant, à l'heure actuelle, il n'est toujours pas disponible en raison d'un désaccord sur le prix du médicament entre le laboratoire et le Comité Economique de Produits de Santé (134).

B. *Les médicaments en ATU*

Le seul médicament à base de THC synthétique étant sur les listes d'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominatives est le Marinol® (52). Une ATU nominative correspond à une utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Les ATU sont délivrées exclusivement par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) dans les cas suivants :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies rares ou graves.
- Il n'existe aucun traitement approprié.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Concernant le Marinol®, il s'agit d'une ATU nominative, c'est à dire qu'elle s'adresse à un seul patient et que la demande est évaluée en fonction de ce patient et sous la responsabilité du médecin prescripteur (135).

Concernant le Cesamet®, il n'y a eu à ma connaissance qu'une seule ATU nominative en France (pour Lisa) et ce dernier ne fait pas partie de la liste des médicaments pouvant prétendre à une ATU nominative sur le site de l'ANSM.

Ce système d'ATU nominative est assez problématique car il est assez lourd administrativement, rendant l'accès complexe au Marinol®. En effet, depuis 2001, seulement un peu plus d'une centaine de patients y ont eu accès (136).

- Les pays où l'usage du cannabis est considéré comme une **infraction pénale** (avec une possible peine d'emprisonnement pour les usages). 5 pays en Europe ont adopté la législation la plus stricte envers le cannabis : la France, la Grèce, la Suède, la Finlande et l'île de Chypre.
- 7 pays (Portugal, Espagne pour les lieux publics, Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lituanie, Lettonie) ont décidé de considérer cet usage comme une **infraction administrative**, rendant cette consommation passible d'une amende.
- Enfin, pour la plus grande majorité, l'usage du cannabis n'est **pas interdit par la loi** mais sa **détention** en petite quantité pour un usage personnel constitue une **infraction pénale ou administrative** (on peut rajouter à ces 15 pays l'Espagne dans le cadre privé).

ii. *Détention de cannabis*

La détention de cannabis ou dérivés constitue une infraction pénale dans la plupart des pays, sauf dans 7 pays de l'UE qui la considèrent comme une infraction administrative (Portugal, Italie, Espagne, République tchèque, Slovaquie, Estonie, Lettonie).

Concernant les autres pays, 7 d'entre eux prévoient des systèmes juridiques afin d'appliquer des dépenalisations de fait pour les personnes interpellées avec une faible quantité. Ainsi, des seuils variables selon les pays ont été fixés : 3g en Belgique, 5g en République tchèque, au Portugal et aux Pays Bas, de 6 à 15 g en Allemagne selon les régions, 25 g en Espagne *etc.*

iii. *Cannabis à visée thérapeutique*

Enfin, 6 pays au sein de l'UE autorisaient l'usage du cannabis à des fins médicales en 2013 (Pays Bas, Belgique, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, République tchèque). Dans ces pays, les patients ont la possibilité de faire pousser leur cannabis à visée thérapeutique chez eux ou alors de se le faire dispenser en pharmacie. Depuis 2013, deux autres pays (la Croatie et l'Italie) les ont rejoint, portant leur nombre à 8 (138).

2. **Cas particulier des Pays Bas (137)**

Comme nous venons de le voir précédemment, il est complexe de catégoriser les pays européens vis à vis de leur législation envers le cannabis étant donnée la variété de systèmes judiciaires européens. Une des législations les plus complexes et les plus observées est celle des Pays Bas. Contrairement aux idées reçues, il n'est pas légal de détenir ou de vendre du cannabis aux Pays Bas, il s'agit juste d'une tolérance encadrée par la loi. Les *coffee shops* ont l'autorisation de vendre du cannabis après l'obtention d'une licence et sous certaines conditions :

- Interdiction de la publicité pour les drogues
- Interdiction de vendre des drogues dites « dures »
- Interdiction de la vente au mineurs
- Vente maximale de 5g par transaction et par personne

Il est également possible pour les néerlandais de se procurer le cannabis en pharmacie sous prescription médicale et de cultiver à leur domicile dans la limite de 10 pieds par personne.

3. Dans le reste du monde (138)

Dans le reste du monde (hors Etats Unis d'Amérique qui est un cas à part), la légalisation est très disparate, certains autorisent la culture, la consommation, la détention mais pas sa vente (pour un grand nombre de pays d'Amérique du sud et centrale). Il est illégal dans de nombreux pays d'Asie et spécialement en Asie du Sud-est ou le trafic de substances considérées comme stupéfiants peuvent conduire à la peine de mort. Un certain nombre de pays autorisent le cannabis thérapeutique (Canada, Puerto Rico, Suisse, Australie, Nouvelle-Zélande et Israël).

Concernant les Etats Unis d'Amérique, la double législation, fédérale d'une part et propre à chaque état d'autre part, rend complexe la législation sur le cannabis.

- 5 états américains (Colorado, District de Columbia, état de Washington, Alaska et Oregon) autorisent la culture, la vente, et la consommation de cannabis aussi bien dans un cadre récréatif que thérapeutique.
- 9 autorisent le cannabis dans un but exclusivement thérapeutique (Géorgie, Hawaii, Illinois, Louisiane, Michigan, Montana, New Hampshire, New Jersey et Nouveau Mexique).
- 15 autres l'ont dépénalisé mais le cannabis thérapeutique n'est autorisé que dans 9 d'entre eux (Californie, Connecticut, Delaware, état de New York, Maryland, Massachusetts, Minnesota, Nevada, Vermont)
- Enfin, pour le reste des états, l'usage du cannabis est illégal.

IV. Limites à l'utilisation du cannabis en thérapeutique

1. Cannabis et conduite automobile

Dans le cadre de l'enquête SAM (Stupéfiants et Accidents Mortels de la circulation routière) l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) s'est intéressé au lien entre la consommation de cannabis et la survenue d'accidents de la route. Entre octobre 2001 et septembre 2003, les conducteurs impliqués dans un accident mortel ont fait l'objet d'un dosage sanguin systématique de stupéfiants et d'alcool. 7% des conducteurs dépistés se sont révélés positifs au cannabis (seuil supérieur à 1 ng/mL). De plus, 2,8% avaient également consommé de l'alcool. Cette étude a permis d'établir qu'il y a 1,8 fois plus de chance d'être responsable d'un accident mortel sous influence du cannabis et que le risque est multiplié par 14 lorsqu'il y a consommation conjointe de cannabis et alcool. Cette même étude a estimé que le nombre de décès liés à la conduite sous l'emprise du cannabis est de 170 à 190 par an en France (139).

i. Effets délétères à la conduite

Lorsque le cannabis est inhalé, les effets neuropsychiques du cannabis (principalement liés au THC) se font ressentir environ 15 à 20 minutes après l'inhalation chez les consommateurs occasionnels alors que ces effets arrivent un peu plus tard chez les consommateurs réguliers. Ces effets disparaissent en général en 4 heures après une consommation d'une dose inférieure à 20 mg de THC en inhalation (140) (une étude de 2005 avait estimé qu'un joint standard en France contient entre 20 et 50mg de THC (141)).

Une étude suisse a évalué les effets d'une administration orale de THC sur la conduite automobile (sur un simulateur de conduite et un test sur les panneaux routiers). Les volontaires sains ont reçu soit un placebo, une gélule de Marinol® (20mg), ou alors une décoction à base de lait contenant 16,5 ou 45,7mg de THC. Pendant cette étude, deux volontaires ont présenté des troubles psychotiques et anxieux et ont dû être retirés de l'étude. Pour les volontaires ayant consommé du THC en décoction ou du Marinol®, on remarque que leur capacité de contrôle de la trajectoire ainsi que leur performance au test des panneaux ont été diminuées pendant environ 10h après l'ingestion. Une augmentation de leur temps de réaction a été également observée (142).

Plus généralement, les effets suivants peuvent altérer la qualité de la conduite d'une personne sous l'influence de cannabis :

- sédation
- desinhibition
- incapacité à accomplir des tâches complexes
- modification des perceptions sensorielles (vision floue, modification de l'ouïe)
- modification de la vigilance
- modification de la perception du temps et des distances
- perturbation de la dextérité, de l'équilibre et de l'exécution des mouvements
- augmentation du temps de décision et de réaction
- altération de l'activité de poursuite (contrôle de la trajectoire) (139).

ii. Méthodologie du dosage du cannabis et de ses principes actifs

L'arrêté du 5 septembre 2001 (modifié par la suite par l'arrêté du 28 juillet 2008) fixe les modalités de détection et de dosage du THC et de ses métabolites (11OH-THC qui est un métabolite actif et THC-COOH qui est inactif et qui sera éliminé dans les urines). Il impose que ce dosage soit fait sur un échantillon sanguin par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec un seuil *minima* de détection de 1 ng/mL (seuil de dangerosité potentielle) pour le THC. Cependant, cette notion de seuil minimum de détection pose problème car les spectromètres les plus performants permettent de détecter de plus faibles concentrations (entre 0,2 et 0,5 ng/mL). De ce fait, quel serait le statut d'un dosage en dessous de 1ng/mL ? Cet arrêté a comme autre défaut majeur de ne pas préciser si ce dosage doit être effectué sur sang total ou plasma (les concentrations sont doublées sur plasma) (143). Pour pallier à ces manquements, la SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique) a publié un consensus sur le dosage du cannabis. Elle recommande des limites de quantification de 0,5 ng/mL pour le THC (seuil excluant une exposition passive) et le 11OH-THC et de 2 ng/mL pour le THC-COOH (144).

Concernant les autres milieux où l'on peut détecter et quantifier le cannabis, la SFTA estime qu'il n'y a pas de corrélation probante entre les concentrations sanguines et salivaires de THC, la présence salivaire ne résultant que d'une contamination buccale. De ce fait, la salive ne pourra servir que de milieu de détection. Elle estime également que la différence entre un consommateur régulier et occasionnel ne pourra se faire que par analyse des cheveux. Cependant, l'allongement du temps de réaction étant le même pour ces deux populations (occasionnel et régulier), le seuil est unique pour tous (144). Enfin, il est également possible de détecter le THC-COOH dans les urines par technique enzymatique Emit ou immunopolarisation de fluorescence (techniques automatisables mais également disponibles en bandelettes). Le seuil de positivité recommandé dans l'urine est de 50ng/mL (évitant une détection positive après inhalation passive) permet de déterminer une consommation de cannabis mais pas de dater le moment de la dernière consommation (143).

Le THC est détectable au niveau sanguin quelques secondes après l'inhalation avec un pic de concentration à 10 minutes (ces pics sont de 30 minutes et 2 heures pour le 11OH-THC et le THC-COOH). La fenêtre de détectabilité sanguine est dépendante de l'ancienneté, de la régularité et de l'importance de la consommation (3 à 12h pour un consommateur occasionnel jusqu'à 12 jours pour un consommateur régulier). Concernant le 11OH-THC (qui a une concentration majorée en cas d'ingestion orale), sa fenêtre de détection est inférieure à celle du THC sauf en cas d'ingestion orale. Enfin, pour le THC-COOH, dont la concentration libre supérieure à 50 ng/mL évoque une consommation régulière, il est détectable entre 12 et 48 heures pour les consommateurs occasionnels et peut être détecté plus de 30 jours pour les consommateurs réguliers (144).

2. Cannabis et schizophrénie

C'est depuis 1875, grâce au livre *Du haschisch et l'aliénation mentale* de Jacques-Joseph Moreau, que l'on sait que la consommation de cannabis et l'induction de troubles psychotiques sont liés. Ces liens ont été de plus en plus visibles avec la diffusion et l'augmentation du taux de THC de cannabis. Comme nous l'avons évoqué précédemment, le THC perturbe la cognition, peut induire de l'anxiété, une dépression, un syndrome amotivationnel, une ivresse cannabique mais il peut surtout augmenter le risque devenir schizophrène (145). Bien entendu, tout consommateur de cannabis ne deviendra pas schizophrène, en revanche, une personne qui consomme du cannabis multiplie le risque de déclencher la maladie (risque propre à chaque individu en raison de plusieurs facteurs génétiques, biologiques et environnementaux) (146).

i. Cannabis et induction de schizophrénie : données épidémiologiques

La plus grosse cohorte d'étude des liens entre la consommation de cannabis et l'induction d'une schizophrénie a été constituée par Andréasson et *al.* en Suède dans les années 70. Elle était constituée de 50 000 hommes âgés d'une vingtaine d'années. Les auteurs se sont intéressés aux caractéristiques sociales et aux consommations de drogues de cette cohorte *via* deux questionnaires non anonymes, puis ils leur ont fait passer des tests psychologiques et un examen médical par un psychiatre. La cohorte a ensuite été suivie pendant 10 ans *via* le registre national suédois des cas psychiatriques recensant tous les patients admis dans une structure médicale en raison d'un trouble psychiatrique. Cette étude a montré que ceux ayant fumé plus de 50 joints avant leur majorité avaient multiplié par 6 le risque de devenir schizophrène par rapport à ceux ayant fumé moins de 50 joints (147). Cette cohorte a été ensuite reprise par Zammit et *al.* en 2002 (soit environ 30 ans après) et ils en sont arrivés à la conclusion que sans le cannabis, il y aurait environ 13% de schizophrènes en moins (148). En France, cela correspondrait à environ 85 000 patients sur les 650 000 cas de schizophrénie estimés (seulement 250 000 sont identifiés) (145).

ii. Mécanisme d'induction de la schizophrénie

Concernant les interactions entre cannabis et schizophrénie, les études ont montré que :

- Le premier épisode schizophrène est souvent lié à une consommation plus élevée en cannabis et l'abus de cannabis précède la psychose deux fois sur trois (149).
- La reprise de la consommation de cannabis ou l'augmentation des doses induisent des accès schizophréniques (145).
- Lorsque le consommateur de cannabis a moins de 15 ans, le risque de devenir schizophrène est 4 fois plus élevé que pour la population adulte (150).
- En général, plus la consommation est importante et précoce, plus le risque de devenir schizophrène est grand (151).

En ce qui concerne le mécanisme d'action du THC, la stimulation des récepteurs CB1 situés sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale accroît leur stimulation, provoquant une altération de l'interprétation des *stimuli*. Ainsi, des *stimuli* visuels et auditifs anodins vont prendre une importance démesurée : c'est un des mécanismes des hallucinations. Ces dernières, avec les délires et l'agitation sont des expressions positives de la schizophrénie. Il semblerait également que le système endocannabinoïde, par sa stimulation naturelle, participe à différents aspects de la maturation cérébrale (qui peut s'étendre jusqu'à l'âge de 20 ans). Lors d'absorptions répétées de THC, les récepteurs CB1 se désensibilisent et la réponse à cette stimulation est en quelque sorte une « caricature » de la stimulation par endocannabinoïdes, provoquant une perturbation de la maturation cérébrale (145). Enfin, des études d'imagerie comparant les cerveaux des fumeurs de cannabis à ceux de patients schizophrènes ont montré chez ces deux groupes, une diminution du volume de l'hippocampe (impliqué dans la cognition et l'inhibition du comportement) et des modifications du faisceau arqué (impliqué dans le langage et l'audition) qui connaît une forte maturation à l'adolescence (152).

iii. Influence du polymorphisme de la cathecol-O-methyl-transferase ou COMT (153)

La COMT est une enzyme impliquée dans le catabolisme dopaminergique, qui présente un polymorphisme affectant au niveau protéique la méthionine en position 158, qui peut être remplacé par la valine. Le gène codant pour cette protéine se situe sur le chromosome 22q11, région impliquée dans les prédispositions génétiques à la schizophrénie. L'activité de la COMT est plus élevée chez les homozygotes Val-Val ce qui traduit une diminution de la quantité de dopamine présente au niveau neuronal. Caspi et *al.* (2005) ont montré que chez les adolescents consommateurs de cannabis (comparé à un homozygote Met-Met), les hétérozygotes Met-Val avaient un risque 2,5 fois plus élevé de développer une schizophrénie alors que les homozygotes Val-Val ont un risque 10 fois plus élevé.

3. Dépendance, tolérance et effet rebond

i. Dépendance et sevrage

La dépendance à un produit peut revêtir deux aspects distincts : physique ou psychique. Concernant le cannabis et les cannabinoïdes, il existe un risque de dépendance psychique (comme pour tous les produits et comportements) et physique, cependant celui-ci est très limité dans un usage thérapeutique. Le risque de dépendance psychique est majoré si le patient est dit fragile. Par ailleurs, une dépendance physique au cannabis peut également se produire sur une longue durée de traitement avec des posologies élevées. Lors de l'arrêt des cannabinoïdes, les symptômes suivants peuvent se manifester :

- Symptômes fréquents :
 - Agressivité
 - Anorexie ou perte de poids
 - Irritabilité
 - Incapacité à rester en place (déambulation)
 - Insomnie et cauchemars

- Symptômes moins fréquents :
 - Frissons
 - Dépression
 - Douleurs abdominales
 - Tremblements
 - Sueurs

Ces symptômes peuvent apparaître dans les 24 à 48 heures après l'arrêt puis atteindre un *maxima* au bout de 2 à 6 jours pour ensuite diminuer. L'irritabilité quant à elle peut durer un mois (154).

L'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) considère que seulement 10% des consommateurs de cannabis à visée récréative sont dépendants et que les deux-tiers d'entre eux le sont de manière faible à modérée (156).

ii. Tolérance (7)

La tolérance à un médicament correspond à une baisse de l'intensité des effets lorsque sa posologie reste inchangée dans le temps. Cette baisse d'efficacité, pour le cannabis, est due à une augmentation de la dégradation des cannabinoïdes, une élévation du seuil de stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes et une baisse de leur nombre. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement en quelques semaines. Dans le cadre d'un usage thérapeutique, le développement d'une tolérance est faible. Par exemple, à visée orexigène, le THC (synthétique ou non) est efficace à posologie faible, limitant ainsi le développement d'une tolérance, même après plusieurs mois de traitement.

iii. Effet rebond (7)

L'effet rebond correspond à une intensification des symptômes après l'arrêt du traitement. La plupart des médicaments agissant sur le système nerveux central provoquent cet effet. Le risque de le voir apparaître augmente avec l'importance de la posologie et la durée de traitement. Les traitements à base de cannabinoïdes possèdent ce genre d'effets, et il n'est pas rare de voir une réapparition des symptômes (amoindris) après l'arrêt de traitement. Cet effet est notamment visible pour le Sativex[®] dans la prise en charge de la spasticité des patients souffrants de sclérose en plaques.

CONCLUSION :

Quel avenir possible pour le cannabis thérapeutique en France ?



LES CANNABINOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICANCEREUX ET ANTIRETROVIRAUX : CONNAISSANCES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AVENIR EN FRANCE.

Utilisé pour ses vertus thérapeutiques depuis plus de quatre millénaires, le cannabis et ses cannabinoïdes sont devenus prohibés en raison de leur utilisation à des fins psychoactives. Ce n'est que récemment que la législation française a évolué afin de permettre aux médicaments contenant des cannabinoïdes d'obtenir une AMM, et ainsi d'être administrés en toute légalité. Cependant, à l'heure actuelle, seul le Sativex® devrait se retrouver sur le marché pour soulager la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques. Bien qu'actuellement une majorité des français est favorable à l'utilisation du cannabis sous certaines conditions (selon l'OFDT), les médicaments à base de cannabinoïdes ne sont pas encore disponibles en France (sauf sous ATU), impliquant ainsi le recours à l'automédication par le cannabis pour de nombreux patients en échec thérapeutique.

L'efficacité du THC dans la prise en charge des nausées et vomissements ainsi qu'à visée orexigène n'est plus à démontrer. Il en va de même pour le Sativex®, qui se révèle efficace dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et réfractaires. Il possède également un intérêt clinique important afin de réduire la posologie de médicaments opiacés dans la prise en charge de la douleur, délétères pour la qualité de vie du patient. Cependant, en raison de leurs effets secondaires et des risques liés au THC, leur recours doit toujours suivre un échec de la première ligne de thérapeutiques conventionnelles et se restreindre à l'adulte, sans facteur de risque psychotique.

L'utilisation des cannabinoïdes pour traiter certains types de cancer ou la fibrose hépatique semble prometteuse. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires. De même, l'utilisation de cannabinoïdes pour la prise en charge du patient anxieux semble vouée à l'échec, alors que le recours aux inhibiteurs de la dégradation du 2-AG semble une piste intéressante.

Annexes



Autorisation d'utilisation de témoignage dans le cadre d'une thèse d'exercice de Pharmacie



Vous avez accepté de témoigner dans le cadre de ma thèse d'exercice de Pharmacie, portant sur « Les cannabinoïdes dans les traitements anticancéreux et antirétroviraux : connaissances actuelles et perspectives d'avenir en France » (soutenue par Matthieu LUCAS et dirigée par le Dr Anne GARAT), et je vous en remercie.

L'objet de mon travail est de définir la place que pourraient prendre les cannabinoïdes dans la prise en charge du patient souffrant du VIH, de cancer ou d'hépatite C. Votre témoignage permettra d'illustrer les différentes vertus potentielles du cannabis pour cet usage thérapeutique.

Dans le cadre de ma thèse, votre témoignage sera anonymisé et aucune information susceptible de vous identifier ne sera retenue.

Par la présente, je souhaiterais savoir si vous autorisez l'utilisation de votre témoignage anonyme.

Je soussigné..... accepte que mon témoignage figure dans la thèse de Matthieu LUCAS.

Fait à
Le

Signature



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LUCAS MATHIEU

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 12 2015 à 18 h. 30 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GARAT Prénom : Ann

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : le 21/10/15

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ALLORGE Prénom : Delphine

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 23/10/15

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable



Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

Bibliographie

- (1) **Groult J-M.** Cannabis. Dans : Plantes interdites : une histoire des plantes politiquement incorrectes. 1st ed. : Ulmer; 2010. p9-43
- (2) **Russo EB.** History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chemistry & biodiversity. 2007 ; **4**(8):1614–48.
- (3) **Michka.** Le chanvre indien, remède universel et ne redécouverte fortuite. In: Michka (eds.) Cannabis medical. 5th ed. Paris : mama editions; 2013. P16-24
- (4) (Page consultée le 25/10/2015) Cannabis tinctures and fluid-extracts (en ligne) <http://antiquecannabisbook.com/chap4/Tincture.htm>
- (5) **UFCMED.** (Page consultée le 14/01/2015) Botanique du Cannabis sativa L. [en ligne] <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/botanique-et-cannabis/>
- (6) **Potter D.J.** Cannabis horticulture. In : R.G. Pertwee (eds.) Handbook of cannabis. 1st ed. Oxford: Oxford university press; 2014. P65-85
- (7) **Grothenhermen F.** Cannabis en médecine : Un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Ed. Indica, Selestat ; 2009
- (8) **Association TELA BOTANICA** (Page consultée le 14/01/2015) Cannabis Sativa L. [en ligne] <http://www.tela-botanica.org/bdtx-nn-12688-description>
- (9) **Botineau M.** Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur. Ed. Tec & Doc, Paris ; 2010, P1335.
- (10) **Richard D. Senon J.L.** Que sais-je ? Le Cannabis. Ed. Presses universitaires de France, Paris ; 2010. P128.
- (11) (page consultée le 25/10/2015) Trichomes (en ligne) <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/comment-fabriquer-haschisch-sec/>
- (12) **Ministère des Affaires Sociales et le de la Solidarité ;** Arrêté du 22/08/90, portant application de l'article R.5181 pour le Cannabis J.O. du 04/10/90 page 12041 modifié par l'arrêté du 27 mai 1997 - J.O. du 31/05/97 modifié par l'arrêté du 2 juillet 1999 - J.O. du 08/07/99
- (13) **ElSohly M. Gul W.** Constituants of Cannabis Sativa. In : R.G. Pertwee (eds.) Handbook of cannabis. 1st ed. Oxford : Oxford university press; 2014. P1-22
- (14) **Richard D. Senon J.L.** Le cannabis : revue bibliographique générale. Toxibase ; 1995, P 1-85.
- (15) **Izzo A. Borrelli F. Capasso R. Di Marzo V. Mechoulam R.** Non-psychoactive plant cannabinoids : new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends in Pharmacological Sciences. 2009 ; **30**(10):515-52
- (16) **Goullé J-P. Sausseureau E. Lacroix C.** Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2008 Aug ; **66**(4) : 232–44.
- (17) **Sticht G. Käferstein H. Grundberiffe** Toxicocinétique et Toxicodynamie .In: Berghaus G, Krüger HP, editors. Cannabis im Straßenverkehr. Gustav Fischer : Stuttgart ; 1998. p. 1–11.
- (18) **Costentin J.** Neuropsychopharmacologie du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2008 Aug ; **66**(4) : 219–31.
- (19) **Cascio M.G. Pertwee R.G.** Know pharmacological actions of nine nonpsychoactive phytocannabinoids. Cannabidiol. In : R.G. Pertwee (eds.) Handbook of cannabis. 1st ed. Oxford : Oxford university press ; 2014. P143-147
- (20) **INSERM,** Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes In : Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis - quels effets sur le comportement et la santé ? Paris: Les Editions INSERM; 2001.P285-300
- (21) **Matsuda L. Lolait S. Brownstein M. Young A. Bonner T.** (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of a cloned cDNA. *Nature* **346** : 561-564.

- (22) **Shire D. Carillon C. Kaghad M. Calandra B. Rinaldi-carmona M. et coll.** An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem* 1995, **270** : 3726-3731
- (23) **Galiegue S. Mary S. Marchand J. Dussosoy D. Carriere D. et coll.** Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 1995, **232** : 54-61
- (24) **Glass M. Northup JK.** Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Mol Pharmacol* 1999, **56** : 1362-1369
- (25) **Howlett AC. Fleming RM.** Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1984, **26** : P532-538
- (26) **Glass M. Felder CC.** Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons : evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neuroscience* 1997, **17** : P 5327-5333
- (27) **Mackie K. Hille B.** Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastomagioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 3825-3829
- (28) **Henry DJ. Chavkin C.** Activation of inwardly rectifying potassium channels (GIRK1) by co-expressed rat brain cannabinoid receptors in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett* 1995, **186** : P91-94
- (29) **Garcia DE. Brown S. Hille B. Mackie K.** Protein kinase C disrupt cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor. *J Neurosci* 1998, **18** : P2834-2841
- (30) **Childers SR. Deadwyler SA.** Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1996, **52** : P 189-827
- (31) **Bouaboula M. Poinot-chazel C. Bourrie B. Canat X. Calandra B. et coll.** Activation of the mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 1995, **312** : P 637-641
- (32) **Rueda D. Galve-roperh I. Haro A. Guzman M.** The CB (1) cannabinoid receptor is coupled to the activation of c-Jun N-terminal kinase. *Mol Pharmacol* 2000, **58** : P 814-820
- (33) **Del Pulgar T. Velasco G. Guzman M.** The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt. *Biochem J* 2000, **347** : 369-373
- (34) **Bouaboula M. Bianchini L. Mckenzie FR. Pouyssegur J. Cassellas P.** Cannabinoid receptor CB1 activates the Na⁺/H⁺ exchanger NHE-1 isoform via Gi-mediated mitogen activated protein kinase signaling transduction pathways. *FEBS Lett* 1999a **449** : P61-65
- (35) **Piomelli D. Giuffrida A. Calignano A. Rodriguez de Fonseca F.** The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000, **21** : P 218-224
- (36) **Grothenhermen F.** Cannabis en médecine : Un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Ed. Indica, Selestat ; 2009
- (37) **Di Marzo V. Brieivogel CS. Tao Q. Bridgen DT. Razdan RK. et coll.** Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice : evidence for non-CB1, non-CB2 receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000, **75** : 2434-2443
- (38) **Venance L. Piomelli D. Glowinski J. Giaume C.** Inhibition by anandamide of gap junctions and intercellular calcium signalling in striatal astrocytes. *Nature* 1995, **376** : P590-594
- (39) **Stella N. Schweitzer P. Piomelli D.** A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778
- (40) **Mechoulam R. Ben-shabat S. Hanus L. Ligumsky M. Kaminski NE. et coll.** Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995, **50** : 83-90
- (41) **Hazekamp A. Pappas G.** Self-médication with Cannabis. In : R.G. Pertwee (eds.) Handbook of cannabis. 1st ed. Oxford : Oxford university press ; 2014. P319-339
- (42) **Goullé J-P. Sausseureau E. Lacroix C.** Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2008 Aug ; **66**(4) : 232-44

- (43) **Flowers T.** Marijuana Herbal Cookbook:Recipes for Recreation and Health. 1st ed. . Flowers Publishing; 1995
- (44) **Hazekamp A. Bastola K. Rashidi H. Bender J. Verpoorte R.** Cannabis tea revisited : a systemic evaluation of the cannabinoids composition of cannabis tea . *Journal of ethnopharmacology* **113**, P85-90
- (45) **Michka.** Du bhang au patch : les différentes façons d'absorber le cannabis. In : Michka (eds.) Cannabis medical. 5th ed. Paris : mama editions; 2013. P33-48
- (46) **Brooke L.L. PatchTek Inc.** (Page consultée le 26/02/2015) Products. [en ligne] <http://www.patchtek.com/product.html>
- (47) **ElSohly MA. Stanford DF. Harland EC. Hikal AH. Walker LA. Little TL.** Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys. *J Pharm Sci* 1991 ; **80**:942—5
- (48) **Kalant H.** (Page consultée le 27/2/2015) Utilisation du cannabis à des fins médicales : historique et situation actuelle [en ligne] <http://www.parl.gc.ca/content/sen/committee/371/ille/presentation/kalant-f.htm#TOP>
- (49) **Unimed Pharmaceuticals Inc.** Prescribing Information (Page consultée le 27/09/2014) [en ligne] <http://www.marinol.com/about-marinol.cfm>
- (50) **Food and Drugs Administration** (page consultée le 27/09/2014) NDA 18-651/S-021 [en ligne] <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>
- (51) **Unimed Pharmaceuticals Inc.** RCP marinol 2.5ml. North Chicago, IL 60064, U.S.A. February, 2013
- (52) **ANSM** (page consultée le 03/10/2014) liste des spécialités autorisées dans le cadre d'une ATU nominative [en ligne] [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3#paragraph_27352](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3#paragraph_27352)
- (53) **Valeant Pharmaceuticals North America.** RCP CESAMET®. Quebec, Canada. April 2011
- (54) **Pion C. ANSM.** Vigilances numéro 59 . France. Octobre 2013
- (55) **Landry Y. Gies JP.** Douleur et analgésiques chap 23. Dans : Yves Landry, Jean-Pierre Gies. Pharmacologie - 3e édition : Des cibles à la thérapeutique. France : Dunod ; p. 417
- (56) **GW Pharma Ltd.** Monographie du produit SATIVEX. 1st ed. Toronto. Bayer Inc ; 2012
- (57) **Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes** (page consultée le 4/03/2015) SATIVEX® : l'autorisation de mise sur le marché accordée au médicament [en ligne] <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/sativex-r-l-autorisation-de-mise,16903.html>
- (58) **Bedrocan** (page consultée le 4/03/2015) products [en ligne] <http://www.bedrocan.nl/francais/produits.html>
- (59) **Paitraud D.** (page consultée le 14 aout 2015) HARVONI (lédipasvir, sofosbuvir) : nouveau médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique [en ligne] *Vidal en ligne*, 17 février 2015 https://www.vidal.fr/actualites/15008/harvoni_ledipasvir_sofosbuvir_nouveau_medicament_dans_le_traitement_de_l_hepatite_c_chronique/
- (60) **OMEDIT région Centre, commission anticancéreux,** Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse, juillet 2015 <http://www.omeditcentre.fr/fichiers/upload/Fiche%20Antiemetiques.pdf>
- (61) **Hickok JT. Roscoe JA. Morrow GR. King DK. Atkins JN. Fitch TR.** Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: A University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer*. 2003 Jun 1 ; **97**(11) : 2880–6.
- (62) **Poli-Bigelli S. Rodrigues-Pereira J. Carides AD. Julie Ma G. Eldridge K. Hipple A. et al.** Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003 Jun 15 ; **97**(12) : 3090–8.
- (63) **Ahmedzai S. Carlyle DL. Calder IT. Moran F.** Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 1983 ; **48**(5) : 657.

- (64) **Priestman S.G. Priestman T. and Canney P.** A Double,blind Randomised Cross-over Comparison of Nabilone and Metoclopramide in the Control of Radiation-induced Nausea. *Clinical Radiology* 1987 ; **38**, 543-544
- (65) **Terence S. Herman M.D. Lawrence H. Einhorn M.D. Stephen E. Jones M.D. Catherine Nagy R.N & al.** Superiority of Nabilone over Prochlorperazine as an Antiemetic in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med* 1979 ; **300** : 1295-1297
- (66) **Crawford S.M. Buckman R.** Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatinum : a double blind study. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy* , 1986 ;**3**, 39-42
- (67) **Lane M. Vogel CL. Ferguson J. Krasnow S. Saiers JL. Hamm J. Salva K. Wiernik PH. Holroyde CP. Hammill S. et al.** Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage.* 1991 Aug; **6** (6) : 352-9.
- (68) **Meiri E. Jhangiani H. Vredenburg JJ. Barbato LM. Carter FJ. Yang HM. Baranowski V.** Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007 Mar ; **23**(3) : 533-43.
- (69) **Kwiatkowska M. Parker L. Burton P. Mechoulam R.** A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the Suncus murinus (house musk shrew). *Psychopharmacology* . 2004 Jul ;**174**(2).
- (70) **Parker LA. Rock EM. Sticht MA. Wills KL. Limebeer CL.** Cannabinoids suppress acute and anticipatory nausea in preclinical rat models of conditioned gaping. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2015 ; **97**(6) : 559–61.
- (71) **Darmani NA. Johnson JC.** Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *European Journal of Pharmacology.* 2004 Mar ; **488**(1-3) : 201–12.
- (72) **Duran M. Pérez E. Abanades S. Vidal X. Saura C. Majem M. et al.** Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting: Standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010 Nov ; **70**(5) : 656–63.
- (73) **Parker L, Kwiatkowska M, Mechoulam R.** Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in Suncus murinus : An animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiology & Behavior.* 2006 Jan 30 ; **87**(1) : 66–71.
- (74) **ANSM** (Page consultée le 14/09/2015) Acomplia® (rimonabant) : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché - Point d'information [en ligne] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acomplia-R-rimonabant-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Point-d-information>
- (75) **Critino L. Di marzo V.** Established and emerging concepts of cannabinoid action on food intake and their potential application to the treatment of anorexia and cachexia In : R.G. Pertwee (eds.)Handbook of cannabis. 1st ed. Oxford : Oxford university press; 2014. P455-472
- (76) **Kirkham T.C. Williams C.M. Fezza F. Di Marzo V.** Endocannabinoids levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation : stimulation of eating by 2-AG *British Journal of Pharmacology*, 2002, **136**, 550-557.
- (77) **Hanus L. Avraham Y. Ben Shushan D et al.** Short term fasting and prolonged semistravation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. *Brain Research*, 2003, **983**, 144-151.
- (78) **Di Marzo V. Goparaju S.K. Wang L. et al.** Leptin regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 2011, **410**, 822-825.
- (79) **Cardinal P. Bellocchio L. Clark S. et al.** Hypothalamic CB1 cannabinoid receptors regulate energy balance in mice. *Endocrinology* 2012, **153**, 4136-4143.
- (80) **Monteleone P. Piscitelli F. Scognamiglio P. et al.** Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-AGin healthy humans : a pilot study. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* , 2012, **30**, 1216-1221.

- (81) **Mahler S.V. Smith K.S. Berridge K.C.** Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure : anandamide in nucleus acubens shell enhance licking of a sweet reward, *Neuropsychopharmacology*, 2007, **32**, 2267-2278.
- (82) **Bellocchio L. Lafenetre P. Cannich A et al.** Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nature neuroscience* 2010,**13**,281-283.
- (83) **Malcher-Lopez R. Di S. Marcheselli H. et al.** Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoids release. *The journal of neuroscience*, 2006, **26**, 6643-6650.
- (84) **Williams CM. Kirkham TC.** Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav.* 2002 Jun 1 ; **76**(2) : 241-50.
- (85) **Beal J. Olson R. Lefkowitz L. Laubenstein L. Bellman P. Yangco B. Morales JO. Murphy R. Powderly W. Plasse TF. Mosdell KW. Shepard KV.** Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage.* 1997 Jul ; **14**(1) : 7-14.
- (86) **Haney M. Gunderson EW. Rabkin J. Hart CL. Vosburg SK. Comer SD. Foltin RW.** Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Aug 15 ; **45**(5) : 545-54.
- (87) **Brisbois TD. De Kock IH. Watanabe SM. Mirhosseini M. Lamoureux DC. Chasen M. et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology.* 2011 Sep 1 ; **22**(9) : 2086–93.
- (88) **Strasser F.** Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome : A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Jul 20;**24**(21):3394–400.
- (89) **Authier N. Coudore F. Eschalier A.,** Cannabinoides et douleur, *La lettre du pharmacologue*, 2003,**17**(4) ;118-122
- (90) **Ostadhadi S. Rahmatollahi M. Dehpour A-R. Rahimian R.** Therapeutic Potential of Cannabinoids in Counteracting Chemotherapy-induced Adverse Effects: An Exploratory Review: cannabinoid palliative effect in chemotherapy. *Phytotherapy Research.* 2015 Mar ; **29**(3) : 332–8.
- (91) **Rahn EJ. Zvonok AM. Thakur GA. Khanolkar AD. Makriyannis A. Hohmann AG.** Selective Activation of Cannabinoid CB2 Receptors Suppresses Neuropathic Nociception Induced by Treatment with the Chemotherapeutic Agent Paclitaxel in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2008 Aug 5 ; **327**(2) : 584–91.
- (92) **Rahn EJ. Makriyannis A. Hohmann AG.** Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *British journal of pharmacology.* 2007 ; **152**(5) : 765–77.
- (93) **Afsharimani B. Kindl K. Good P. Hardy J.** Pharmacological options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence ? *Supportive Care in Cancer.* 2015 May ; **23**(5) : 1473–81.
- (94) **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. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2010 Feb ; **39**(2) : 167–79.
- (95) **Johnson JR. Lossignol D. Burnell-Nugent M. Fallon MT.** An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2013 Aug ; **46**(2) : 207–18.
- (96) **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. *The Journal of Pain.* 2012 May ; **13**(5) : 438–49.

- (97) **Cichewicz DL.** Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences*. 2004 Jan ; **74**(11) : 1317–24.
- (98) **Bensignor M.**,Actualités : les brèves de « douleurs », *Douleurs*, 2002, **3**(5), 247-250
- (99) **Abrams DI. Jay CA. Shade SB. Vizoso H. Reda H. Press S. et al.** Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 ; **68**(7) : 515–21.
- (100) **Abrams D. Guzman M.** Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015 Jun ; **97**(6) : 575–86.
- (101) **Woolridge E. Barton S. Samuel J. Osorio J. Dougherty A. Holdcroft A.** Cannabis Use in HIV for Pain and Other Medical Symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005 Apr ; **29**(4) : 358–67.
- (102) **Velasco G. Sanchez C. Guzman M.**, Cancer. In : R.G. Pertwee (eds.)*Handbook of cannabis*. 1st ed. Oxford : Oxford university press; 2014. P627-643
- (103) **Caffarel M. Sarrio D. Palacios J. Guzman M. Sanchez C.** delta-9-tétrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer through cdc2 regulation .in : *Cancer research*, 2006,**66**, 6615-6621
- (104) **Malfitano A. Ciaglia E. Gangemi G.** Update on the endocannabinoid system as a anti-cancer target . in : Expert opinion on thérapeutic targets. 2011, **15**, 297-308.
- (105) **Zheng D. Bode A.M. Zhao Q. et al.** The cannabinoid receptors are required for ultraviolet induced inflammation and skin cancer development. *Cancer Research* , 2008, **68**, 3992-3998.
- (106) **Sarfraz S. Adhami V.M. Malik A. Mukhtar H.** Cannabinoids for cancer treatment : promise and progress. *Cancer reasearch*. 2008, **68**, 339-342
- (107) **Nomura D.K. Long J.Z. Niessen S. et al.** Monoacylglycerol lipase reaguates a fatty acid network that promote cancer pathogenesis. *Cell*, 2010, **10**, 59-61.
- (108) **Thors S. Lorente M. Rodriguez-Fornes F. et al.** Fatty acid amine hydrolase in prostate cancer : association with disease severity and outcome, CB1 receptor expression and regulation bu IL-4. *PLoS One*, 2010, **5**, e12275.
- (109) **Wang D. Wang H. Ning W. et al.**Loss of cannabinoid receptor accelerate intestinak tumor growth. *Cancer research*. 2008, **68**, 6467-6476.
- (110) **Torres,S. et al.** A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol. Cancer Ther.* 2011,**10**, 90–103
- (111) **Marcu J.P. et al.** Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol. Cancer Ther.* 2010 ;**9**, 180–189
- (112) **Teixeira-Clerc F. Julien B. Grenard P. Tran Van Nhieu J. Deveaux V. Hezode C. et al.** Le système endocannabinoïde, une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose hépatique. *Pathologie Biologie*. 2008 Feb ; **56**(1) : 36–8.
- (113) **Teixeira-Clerc F. Julien B. Grenard P. Tran Van Nhieu J, Deveaux V. Li L. Serriere-Lanneau V. Ledent C. Mallat A. Lotersztajn S.** CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006 ; **12**: 671-676
- (114) **Julien B. Grenard P. Teixeira-Clerc F. Van Nhieu JT. Li L. Karsak M. Zimmer A. Mallat A. Lotersztajn S.** Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005 ; **128**: 742-755
- (115) **Parfieniuk A.** Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2008 ; **14**(40) : 6109
- (116) **Teixeira-Clerc F. Julien B. Grenard P. Tran Van Nhieu J. Deveaux V. Hezode C. et al.** Le système endocannabinoïde, une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose hépatique. *Pathologie Biologie*. 2008 Feb ; **56**(1) : 36–8.
- (117) **Hézode C. Roudot-Thoraval F. Nguyen S. Grenard P. Julien B. Zafrani E-S. et al.** Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jul ; **42**(1) : 63–71.

- (118) **Brunet L. Moodie EEM. Rollet K. Cooper C. Walmsley S. Potter M. et al.** Marijuana Smoking Does Not Accelerate Progression of Liver Disease in HIV-Hepatitis C Coinfection : A Longitudinal Cohort Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Sep 1 ; **57**(5) : 663–70.
- (119) **Marco EM. Rapino C. Caprioli A. Borsini F. Laviola G. Maccarrone M.** Potential Therapeutic Value of a Novel FAAH Inhibitor for the Treatment of Anxiety. Lodola A, editor. PLOS ONE. 2015 Sep 11 ; **10**(9)
- (120) **Sciolino NR. Zhou W. Hohmann AG.** Enhancement of endocannabinoid signaling with JZL184, an inhibitor of the 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzyme monoacylglycerol lipase, produces anxiolytic effects under conditions of high environmental aversiveness in rats. *Pharmacological Research*. 2011 Sep ; **64**(3) : 226–34.
- (121) **Rey A. Purrio M. Viveros M-P. Lutz B.** Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABAB receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*. 2012 ; **37**(12) : 2624–34.
- (122) **Kinden R. Zhang X.** Cannabinoids and Stress : Impact of HU-210 on behavioral tests of anxiety in acutely stressed mice. *Behavioural Brain Research*. 2015 May ; **284** : 225–30.
- (123) **ElBatsh MM. Assareh N. Marsden CA. Kendall DA.** Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. *Psychopharmacology*. 2012 May ; **221**(2) : 239–47.
- (124) **Senate of the United States of America** (page consultée le 18/10/2015) The marijuana tax act of 1937 full text (en ligne) <http://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/taxact/mjtaxact.htm>
- (125) **UNODC (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime)** , (page consultée le 18/10/15) Convention sur les stupéfiants 1961, (en ligne) <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html?ref=menuside>
- (126) **Sandeep C.** La lutte internationale antidrogue sous les auspices de l'ONU In : Un siècle de lutte contre la drogue, Vienna : New York, United Nations 2009, 90-99.
- (127) **OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)** (Page consultée le 18/10/15) Cannabis : Cadre légal et orientations publiques récentes (en ligne) <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#sd>
- (128) Code de la Santé Publique, article L3421-1 (consulté le 18/10/2015) (en ligne) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688171&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (129) Code pénal, article 222-35 (consulté le 29/10/2015) (en ligne) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417716&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (130) **MILDECA (Mission interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives)** (page consultée le 18/10/2015) Ce que dit la loi en matière de drogue : usage (en ligne) <http://www.drogues.gouv.fr/que-dit-la-loi/ce-que-dit-la-loi-en-matiere-de-drogues/usage/index.html>
- (131) Code de la route, article L235-1 (consulté le 29/10/2015) (en ligne) http://www.legifrance.org/affichCodeArticle.do?jsessionid=B34EC8AF5F3388232FA50639D245D00C.tpdila08v_1?idArticle=LEGIARTI000006841073&cidTexte=LEGITEXT000006074228
- (132) **Association Principes Actifs** (consulté le 18/10/2015) Justice (en ligne) <http://www.principesactifs.org/>
- (133) **Marisol T.** (page consultée le 18/10/2015) JORF n°0130 du 7 juin 2013 page 9469 texte n° 13 (en ligne) <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/5/AFSP1308402D/jo>
- (134) **La rédaction d'Allodocteur.fr** (page consultée le 18/10/2015), Sclérose en plaques : des malades en l'attente du Sativex® (en ligne) http://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/sclerose-en-plaques-des-malades-dans-l-attente-du-sativex_1127617.html
- (135) **ANSM** (page consultée le 21/10/2015) ATU (en ligne) [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

- (136) **Gogien E.** (page consultée le 21/10/2015) Le cannabis thérapeutique, bientôt en officine (en ligne) http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/04/27/le-cannabis-therapeutique-bientot-en-officine_207586
- (137) **Obradovic I.** (page consultée le 22/10/2015) Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. Note n 2011-19 de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (en ligne) <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiora.pdf?ref=nf>
- (138) **Newsweed** (page consultée le 23/10/2015) la légalisation du cannabis dans le monde, dossier spécial (en ligne) <http://www.newsweed.fr/legalisation-cannabis-monde/>
- (139) **Van Elslande P. Jaffard M. Fournier J.Y. Fouquet K. Nussbaum F. Perez E. et al.,** Stupéfiants et accidents mortels (projet SAM) : Analyse accidentologique des défaillances de conduite sous l'influence de l'alcool et/ou du cannabis. *Rapport OFDT*. Saint Denis, 2012
- (140) **Pépin G.** Cannabis et conduite automobile, *Médecine et droit*, 2003, **58**, 27-35
- (141) **Costes J.M. et al.** Cannabis données essentielles, *Rapport OFDT*, Saint Denis 2007
- (142) **Giroud C. Augsburg M. Favrat B. et al.,** Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire, *Annales Pharmaceutiques Française*, 2006, **64**, 161-172.
- (143) **Bouvet R. Baert A. Le Guet M.** Conduite automobile et cannabis : la sanction de l'expert, *Droit, déontologie et soins*, mars 2012, 12 : 1 32-36
- (144) **SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique)**, Consensus cannabis, Saint Malot juin 2013 http://www.sfta.org/img/uploads/2015/07/Consensus_cannabis_2013.pdf
- (145) **Contentin J.,** Cannabis et schizophrénie, *L'Encéphale*, 2013, **39**, 21-22.
- (146) **Benyamina A. Blecha L.** Les effets du cannabis sur la santé. *Annales médico-psychologiques* 167, 2009, 514-517.
- (147) **Andreasson S. Alleberck P. Engstrom A. Rydberg U.** Cannabis and schizophrenia : A longitudinal study of swedish conscripts, *The Lancet*, 1987 ; **2**(8574) :1483-6.
- (148) **Zammit S. Allebeck P. Andreasson S. et al.** Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969 : historical cohort study. *BMJ* ; 2002, **325**(7374) 1199.
- (149) **Verdoux GH. Mury M. Bezançon G. et al.** Etude comparative des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizo-affectifs. *Encéphale*, 1996 ; **22**, 95-101.
- (150) **Arseneault L. Cannon MR. Murray R.** Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis a longitudinal prospective study. *Br Med J*, 2002, **325**, 1212-3.
- (151) **Laquielle X.** Le cannabis est-il un facteur de vulnérabilité des troubles schizophréniques ? *Archives de pédiatrie* 16, 2009, 1302-1305.
- (152) **Ashtari M. Avants B. et al.** Medial temporal structure and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatry Res.* 2005 ; **57**(8) : 1055-66.
- (153) **Caspi A. Moffitt TE. Cannon M. et al.** Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphisme in the COMT gene : longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* , 2005, **57**(10) 1117-27.
- (154) **Budney AJ. Hughes JR. Moore BA. Vandrey R.** Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *AM J Psychiatry* 2004 ; **161**(11):1967-77.
- (155) **INSERM**, Données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance au cannabis In : Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis - quels effets sur le comportement et la santé ? Paris : Les Editions INSERM ; 2001. 63-77

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : LUCAS
Prénom : MATTHIEU

Titre de la thèse : Les cannabinoïdes dans la prise en charge des patients sous anticancéreux et antirétroviraux : connaissances actuelles et perspectives d'avenir en France.

Mots-clés : Cannabis, cannabinoïdes, anticancéreux, antirétroviraux, cancer, SIDA, hépatite C, nausée, vomissement, douleur, anorexie.

Résumé :

Utilisé par l'Homme depuis plus de quatre millénaires pour ses propriétés thérapeutiques et psychoactives, le cannabis (*Cannabis sativa L.*) a vu sa législation évoluer dans les années 60, passant d'un statut légal à prohibé. Après avoir passé en revue ses caractéristiques botaniques et biochimiques, nous nous intéresserons aux médicaments dérivés de cette plante et à leurs applications thérapeutiques (actuelles ou potentielles), à destination des patients atteints de cancer, du VIH ou d'hépatite C. Nous comparerons ensuite la législation française vis-à-vis du cannabis aux différentes législations européennes et mondiales.

Avec l'arrivée prochaine du Sativex® dans les officines françaises (décret n°2013-473 du 5 juin 2013), l'intérêt porté aux médicaments à base de cannabinoïdes en France n'a jamais été aussi important. Ce travail vise à évaluer la place (réglementaire et médicale) que pourraient prendre ces médicaments dans la pharmacopée française.

Membres du jury :

Présidente : **Professeur Delphine ALLORGE**
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Assesseurs : **Docteur Anne GARAT**
Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Docteur Simon BORDAGE
Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille

Membre extérieur : **Docteur Bernard MANTEL**
Pharmacien titulaire d'une officine, Roubaix