

**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**2021**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 13 avril 2021 à POITIERS  
par Mademoiselle DUCHE Stéphanie  
Née le 07/11/1994

Cannabis : Consommation récréative et applications thérapeutiques

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, maître de conférence

Membres : Madame LACHEZE Valérie, docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, enseignant-chercheur



**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**2021**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le jour, mois, année à POITIERS  
par Mademoiselle DUCHE Stéphanie  
Née le 07/11/1994

Cannabis : Consommation récréative et applications thérapeutiques

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie,

Membres : Madame LACHEZE Valérie, docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, pharmacien

**A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)**

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

**Enseignants d'anglais**

- DEBAIL Didier

## Table des matières

Introduction.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1. La plante.....	2
1.1. Présentation de la plante .....	2
1.2. Composition.....	6
1.3. Utilisation de la plante à travers les âges .....	9
1.3.1. Utilisation.....	9
1.3.1.1. Textile et marine .....	9
1.4. Préparations psychotropes.....	13
1.4.1. Marijuana .....	13
1.4.2. Résine.....	14
1.4.3. Huile de cannabis .....	15
1.4.4. Autres formes de consommation.....	15
1.4.5. Produits de coupe du cannabis .....	15
1.4.6. Cannabinoïdes de synthèse .....	15
1.5. Découvertes chimiques .....	16
1.6. Biosynthèse des cannabinoïdes.....	17
1.7. Système cannabinoïde.....	21
1.7.1. Généralités .....	21
1.7.2. Système cannabinoïde endogène.....	22
1.8. Pharmacocinétique .....	30
1.8.1. Absorption.....	30
1.8.2. Distribution .....	32
1.8.3. Métabolisme.....	33
1.8.4. Elimination.....	34
2. Exposition au cannabis.....	34
2.1. Généralités .....	34
2.2. Épidémiologie .....	35
2.2.1. ESCAPAD .....	35
2.2.2. DRAMES.....	36
2.2.3. CEIP-A Poitiers.....	37
2.3. Effets.....	38
2.3.1. Effets psychiques .....	38
2.3.2. Effets physiques .....	45
2.3.3. Effets moteurs .....	47
2.3.4. Effets antinociceptifs.....	47
2.3.5. Fertilité et grossesse .....	48
2.3.6. Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (CHS) .....	50
2.4. Intoxications chez les enfants .....	53
2.5. Liés au mode de consommation.....	54
3. Dépistage.....	55

3.1.	Généralités .....	55
3.2.	Dosages capillaires.....	56
3.3.	Tests urinaires .....	57
3.4.	Dosages sanguins .....	57
3.5.	Tests salivaires .....	57
4.	Addiction et abus .....	58
4.1.	Généralités .....	58
4.2.	Circuit de la récompense.....	60
4.3.	Génétique .....	63
4.4.	Diagnostic .....	64
4.4.1.	DSM 5.....	64
4.4.2.	CIM-10.....	65
4.4.3.	ALAC.....	66
4.4.4.	CAST Cannabis Abuse Screening Test.....	66
4.5.	Prise en charge .....	67
5.	Cadre légal .....	69
5.1.	National.....	69
5.1.1.	Utilisation licite.....	70
5.1.2.	Utilisation illicite.....	71
5.2.	Niveau européen .....	71
5.2.1.	Pays-Bas.....	72
5.2.2.	Espagne .....	72
5.2.3.	Portugal.....	73
5.3.	International .....	74
5.3.1.	Généralités .....	74
5.3.2.	Canada.....	74
5.3.3.	USA.....	74
6.	Thérapeutique .....	76
6.1.	Législation des médicaments .....	76
6.1.1.	France.....	76
6.1.2.	International .....	79
6.2.	Le THC de synthèse.....	80
6.2.1.	Dronabinol/ Marinol® .....	80
6.2.2.	Nabilone / Cesamet® .....	81
6.2.3.	Epidyolex® .....	81
6.2.4.	Sativex®.....	82
6.3.	D'autres potentiels thérapeutiques .....	91
6.3.1.	Traitement des gliomes .....	91
6.3.2.	Traitement de la douleur .....	92
6.3.3.	Les glaucomes.....	92
6.3.4.	Comportement alimentaire.....	92

6.3.5.	Effets moteurs .....	92
6.3.6.	Traitement des ischémies cérébrales.....	93
7.	Conclusion .....	93
8.	Bibliographie.....	95
9.	Annexe.....	101
	Serment de galien.....	106

## Liste des Figures

FIGURE 1 - Feuille de cannabis .....	3
FIGURE 2 - Plant de cannabis .....	3
FIGURE 3 - Fleur de cannabis male .....	4
FIGURE 4 - Fleur de cannabis femelle.....	4
FIGURE 5 – Chenevis .....	4
FIGURE 6 - Illustration des differentes especes de cannabis .....	5
FIGURE 7 - Evolution des teneurs moyennes en thc dans les echantillons d'herbe de cannabis.....	6
FIGURE 8 - Evolution des teneurs moyennes en thc dans les echantillons de resine de cannabis.....	6
FIGURE 9 - Molecule de cbn .....	8
FIGURE 10 - Molecule de thc .....	8
FIGURE 11 - Molecule de cbd .....	8
FIGURE 12 - Molecule de thca .....	8
FIGURE 13 - Recolte et travail du chanvre vers 1695 .....	10
FIGURE 14 – Marijuana.....	14
FIGURE 15 - Photo d'une barrette de resine de cannabis .....	15
FIGURE 16 - Biosynthese des acides phytocannabinoïdes .....	20
FIGURE 17 - Anandamide: structure chimique.....	22
FIGURE 18 - 2-Arachidonoylglycerol: structure chimique.....	22
figure 19 - schema resumant la synthese de l'anandamide.....	24
FIGURE 20 - Biosynthese du 2-AG .....	25
FIGURE 21 - Structure des recepteurs cannabinoïdes types 1 et 2 .....	26
FIGURE 22 - Action des endocannabinoïdes suite a l'activation des recepteurs cb1, vr1 ou par action directe .....	29
FIGURE 23 - Schema du circuit de la recompense .....	61
FIGURE 24 - Juridictions des etats-unis qui autorisent l'utilisation recreative, medicale et qui n'autorisent pas le cannabis (OFDT, 2019) .....	75
FIGURE 25- Carte mondiale montrant le statut legal de la consommation recreative du cannabis.....	76
FIGURE 26 - Structure chimique du dronabinol .....	81
FIGURE 27 - Prise en charge du sativex® selon les pays, HAS, 2014.....	83

## Liste des tableaux

Tableau I - Dépendance physique, psychique et tolérance selon la substance consommée (OMS, 1971) .....	59
Tableau II - Classification de la dangerosité des drogues.....	59
Tableau III - Classification dangerosité des drogues .....	60
Tableau IV - Effets à court terme du cannabis.....	62
Tableau V - Effets à long terme du cannabis .....	63

## Abréviations

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

AEA : anandamide

AIT : Accident Ischémique Transitoire

Akt : aussi appelé protéine Akt1 ou protéine kinase B

AMPC : Adénosine Monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CB1 : cannabinoïde 1

CB2 : cannabinoïde 2

CBCA : acide cannabichroménique

CBD : cannabidiol

CBDA : acide cannabidiolique

CBN : cannabinoïde

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information en addictovigilance

CHS : syndrome d'hyperémèse cannabique

CVS : syndrome de vomissements cycliques

EGF : Epidermal growth factor

ERK: extracellular signal-regulated kinase

FDA : Food et drug administration

JNK : c-Jun N-terminal kinase

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

NFkB : nuclear factor-kappa B

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

THC : tétrahydrocannabis ou  $\Delta^9$ -THC

THCA : acide tétrahydrocannabinolique

THC-COOH: 11-nor-9-carboxy-THC

$T_{\max}$  : temps d'atteinte de la concentration maximale

## Introduction

Le cannabis est utilisé depuis des centaines d'années avec des utilisations qui divergent selon les peuples, les régions et les années. La législation du cannabis a également évolué. L'interdiction du cannabis datant déjà du 12 juillet 1916. Son interdiction est parfois remise en cause, du fait qu'en parallèle, le cannabis était en 2019 la drogue illicite la plus consommée par les français. Au niveau européen, la France était en tête des pays de l'union européenne en ce qui concerne la consommation de cannabis. De plus, des risques liés à son utilisation existent, qu'il s'agisse des effets psychiques, moteurs, jusqu'à la dépendance à cette substance, avec une prise en charge de la dépendance qui n'est encore que peu spécifique. Sa consommation pose des problèmes sur la conduite, sur les interactions sociales et demande donc d'affiner les méthodes de dépistage.

Depuis 2013 des médicaments à base de molécules issues du cannabis sont disponibles en France et dans d'autres pays depuis plus longtemps. Ces médicaments diffèrent par leur forme, les molécules utilisées et par leurs indications en fonction des pays concernés. La législation autour du médicament à base de cannabis est encore à l'étude et d'autres perspectives d'utilisation encore inexploitées se dessinent.

Ce mémoire a donc pour objet de faire l'état des lieux des connaissances sur le cannabis et la consommation du cannabis en France, clarifier les risques et la législation autour de cette plante, aborder les médicaments issus du cannabis.

Pour cela, après avoir décrit la plante en elle-même et les molécules qui nous intéressent tant pour les effets thérapeutiques que récréatifs, nous passerons en revue, les effets de la consommation du cannabis et le cadre légal dans lequel s'inscrit l'utilisation de cette substance. Dans un second temps, nous reviendrons plus spécifiquement au médicament et aux possibilités thérapeutiques liées aux propriétés des molécules qui nous intéressent et qui sont issues de cette plante.

## 1. La plante

### 1.1. Présentation de la plante (1) (2)

Le nom « cannabis » signifie chanvre en latin, la différence entre l'appellation chanvre et cannabis tenant à la teneur en THC. Le chanvre ne contient que peu ou pas de THC.

La plante de cannabis trouve ses origines en Asie centrale et plus particulièrement sur les versants himalayens de la région du Cachemire du sous-continent Indien. Il appartient à la famille des Cannabacées (Cannabinacées), ordre des Urticales qui comprend deux genres :

- *Cannabis L.* (Chanvre, Cannabis)
- *Humulus L.* (Houblon)

C'est une plante dicotylédone herbacée et annuelle. *Cannabis sativa* est dioïque, c'est-à-dire que la plante mâle et la plante femelles sont distinctes. Elle peut être parfois monoïque, c'est-à-dire porter les fleurs mâles et femelles sur le même pied. Cette variété monoïque répond mieux aux besoins de l'agriculture mécanique car elle permet une récolte plus rapide, puisque la récolte sera monophasique.

En effet, dans le cas des variétés dioïques, la récolte se fait en deux phases. Le pied mâle doit d'abord être récolté dès que la plante femelle est pollinisée et ainsi obtenir des fibres suffisamment fines pour leur utilisation. Effectivement, une fois que la pollinisation est accomplie, les fibres du plant mâle s'épaississent et deviennent difficiles à travailler.

Ensuite, la plante femelle est récoltée une fois que les graines sont parvenues à maturité. La plante peut atteindre entre 0,6m et 7m de hauteur.





*Figure 3 - Fleur de cannabis mâle*

Source : *Banana patrol*, 2005, Wikimedia  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Cannabis\\_male\\_flowers.JPG](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Cannabis_male_flowers.JPG)



*Figure 4 - Fleur de cannabis femelle*

Source : *Rotbuche*, 2005, Wikimedia,  
domaine public

Lors de la floraison, les fleurs sont petites, vertes et évoluent vers la formation de fruits secs qui sont des akènes comportant une graine autour de laquelle se trouve une bractée florale persistante. Cet akène est ovoïde, lisse, brun à gris luisant. Ces graines constituent le chènevis.



*Figure 5 – Chènevis*

Source : *Jorge Barrios*, 2007, Wikimedia, domaine publique

Le cannabis est caractérisé par de nombreux poils au niveau des sommités fleuries à tête globuleuse. C'est en ce lieu que la résine sort.

Le cannabis est classé en plusieurs espèces ou races chimiques qui diffèrent selon les auteurs. On trouve ainsi les variétés *indica*, *sativa* et *ruderalis* qui ont des caractéristiques morphologiques similaires.



Figure 6 - Illustration des différentes espèces de cannabis

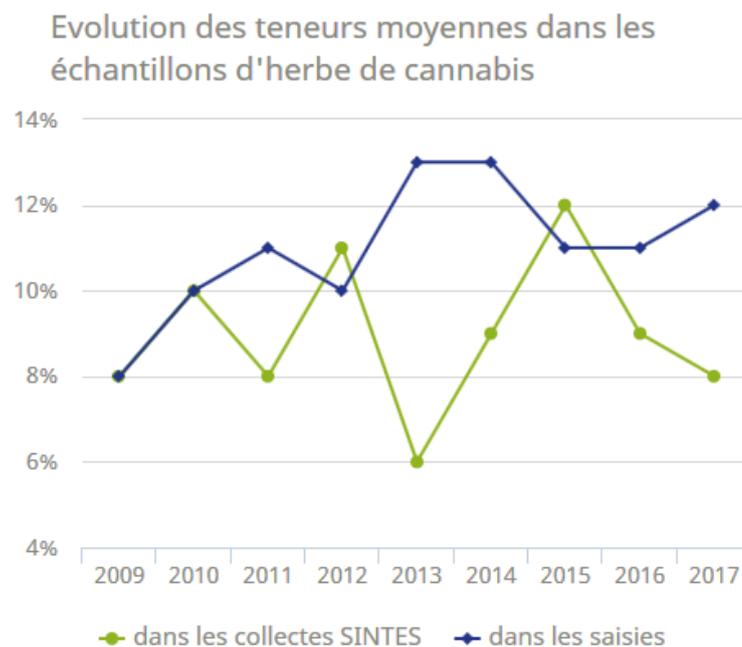
Source : John White, 2020, cnbs.org

Les différences de teneur en fibres ou résines sont plutôt liées à l'environnement et à la sélection. Ainsi les conditions de culture et plus particulièrement l'ensoleillement, la nature du sol, la température, l'humidité et l'apport d'oxygène, vont amener à la croissance d'une plante contenant plus ou moins de fibres, de résine ou de graines. Certaines variétés associent fibres et résines.

La culture du cannabis se fait aussi bien en extérieur qu'en intérieur. En intérieur, il sera cultivé dans la terre ou dans un milieu hygroscopique sous de puissantes lampes. La culture du cannabis s'étant popularisée par ses attributs récréatifs, de nombreux sites internet permettent de fournir le matériel nécessaire à la culture de cette plante.

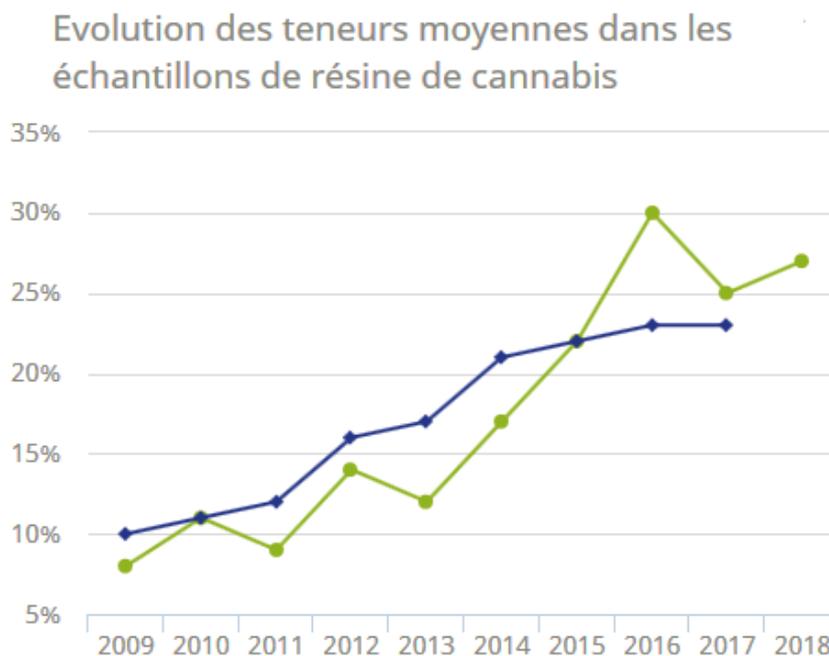
De nouvelles variétés obtenues par croisements, développées notamment dans les pays occidentaux, permettent d'obtenir non seulement des cycles végétatifs plus courts et également des concentrations en principes actifs plus importantes. Le but est d'obtenir plus rapidement le principe actif et en plus grande quantité pour le vendre ou l'utiliser pour sa consommation personnelle. Ces nouvelles variétés, cultivées dans des régions tempérées qui ne sont pas en adéquation avec le climat d'origine de la plante permettent cependant d'obtenir de forts rendements.

Selon l'observatoire français des drogues et toxicomanies (3) en juin 2017, la teneur moyenne de THC dans la résine aurait été multipliée par trois en dix ans et aurait atteint 23 %. La teneur en THC a évolué en fonction des années (cf Figure 7 ; Figure 8).



*Figure 7 - Evolution des teneurs moyennes en THC dans les échantillons d'herbe de cannabis*

*Source : Données STUPS (INPS), SINTES (OFDT)*



*Figure 8 - Evolution des teneurs moyennes en THC dans les échantillons de résine de cannabis*

*Source : Données STUPS (INPS), SINTES (OFDT)*

Selon la variété, le chanvre peut :

- produire peu de fibres mais sécréter de façon abondante une résine au niveau des feuilles et des sommités florales
- ou être riche en fibre et produire peu ou pas de résine.

La composition chimique du cannabis dépend également des conditions environnementales, climatiques et géographiques. Par exemple le THC dont la teneur varie selon le climat : la teneur en THC est d'environ 20 % pour un climat chaud contre 2 à 3 % pour un climat tempéré. Ceci s'explique par le fait que la résine est sécrétée par la plante pour permettre de résister à la sécheresse dans les zones chaudes et insolées.

Les cannabinoïdes sont concentrés dans les sommités fleuries. Les feuilles, tiges et branches en contiennent moins (ainsi, en moyenne, la teneur en THC est-elle de 10-12 % dans les fleurs à pistil, de 1-2 % dans les feuilles, de 0,1%-0,3% dans les tiges et quasiment nulle dans les branches, <0,03% dans les racines). S'agissant du THC, les analyses de la plante entière, desséchée, révèlent des concentrations moyennes oscillant habituellement entre 1 % et 13 %, avec une moyenne aux environs de 8 % en France, mais parfois susceptibles d'excéder 20 %. Cette concentration était estimée à 1 % en moyenne dans les échantillons cultivés aux États-Unis et 3 à 5 % pour la marijuana mexicaine en 1960, contre 10 % à plus de 30 % pour les variétés sélectionnées pour leur forte teneur en THC et cultivées sous serres en Californie ou aux Pays-Bas : l'évolution croissante de cette teneur en THC constitue une réelle préoccupation de santé publique.

Selon l'âge et les conditions de culture, le chanvre jeune ou cultivé dans des zones fraîches est surtout riche en acide cannabidiolique et en cannabidiol (environ 80 % des cannabinoïdes totaux) alors qu'il est pauvre en THC (moins de 0,2 %). Lorsqu'il fait chaud, la plante prolonge les réactions biochimiques de biosynthèse impliquant la série des cannabinoïdes engendrant une proportion d'acide cannabidiolique et de cannabidiol moindre, alors que celle de THC s'élève. Les variétés à cycle court sont donc préférées des producteurs.

Les principaux cannabinoïdes du cannabis, toutes variétés confondues, sont le cannabinol (CBN, cf. Figure 9), le tétrahydrocannabinol (THC, cf. Figure 10), le cannabidiol (CBD, cf. Figure 11) et l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA, Figure 12).

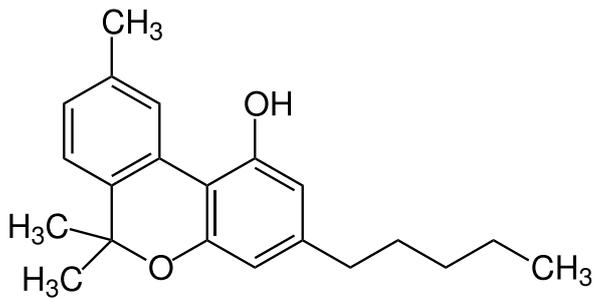


Figure 9 - Molécule de CBN

Source : Jü, 2016, Wikimedia, domaine public

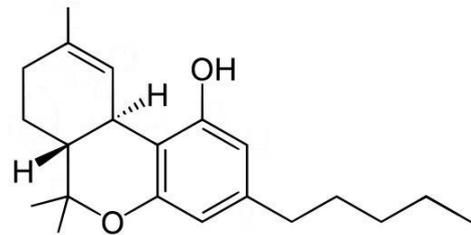


Figure 10 - Molécule de THC

Source : RobinLeclercq, 2012, Wikimedia, CC by SA

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Delta-9-THC.jpg>

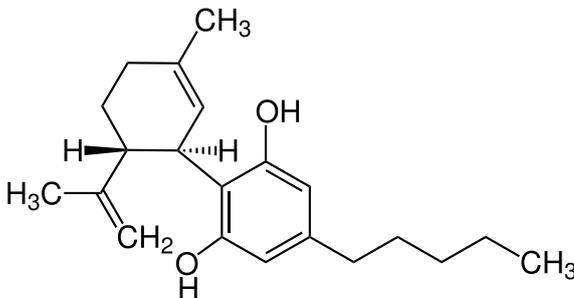


Figure 11 - Molécule de CBD

Source : Jü, 2017, Wikimedia, domaine public

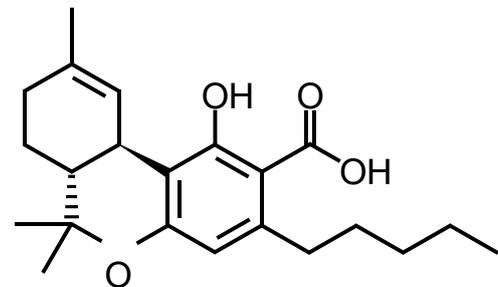


Figure 12 - Molécule de THCA

Source : Benrr101, 2012, Wikimedia, domaine public

Ces derniers sont surtout présents dans les sommités fleuries ou parties florales de la plante et en quantité moindre dans les feuilles, les tiges et les branches. La composition varie en fonction de la partie de la plante étudiée.

Le THC est le principe actif majeur du cannabis, le principal responsable des effets psychoactifs. Nous en reparlerons plus en détail dans le paragraphe consacré aux effets de la consommation.

Le cannabis contient environ 80 cannabinoïdes différents et des centaines d'autres molécules telles que les flavonoïdes, les terpènes, les acides gras, les sels minéraux, les cristaux d'oxalate de calcium dans les tissus, les sesquiterpènes, la choline, la trigonelline, les huiles essentielles, les terpénoïdes volatils, les composés azolés, des sucres.

### 1.3. Utilisation de la plante à travers les âges (2)

Le chanvre et le cannabis ont été utilisés pour leurs effets oniriques, pour leurs vertus thérapeutiques, leur apport alimentaire ou pour la fabrication de divers objets par exemple des tissus et cordes.

#### 1.3.1. Utilisation

##### 1.3.1.1. Textile et marine

Déjà vers 8 000 avant J-C, les fibres de chanvre étaient utilisées, notamment en Turquie, pour la fabrication de toiles d'étoffes et de récipients. On retrouve également une phrase d'Hérodote mentionnant les habits des scythes en chanvre. Les caractéristiques mécaniques en traction du chanvre et sa résistance à la décomposition en feront un matériau de base pour la fabrication des voiles et cordages pour la marine, aux câbles et traits d'attelage. C'est par exemple le cas des Romains qui fabriquaient les cordages des navires avec cette matière première et les importaient de Gaule entre le IV<sup>e</sup> siècle avant J-C et le II<sup>e</sup> siècle de notre ère. Plus tard, il servira à la fabrication de semelles de chaussures ou d'espadrilles et à la fabrication de joints d'étanchéité.



Quelle: Deutsche Fotothek

*Figure 13 - Récolte et travail du chanvre vers 1695*

*Source : Wolf Helmhardt von Hohberg, 1695, Wikimedia, domaine public*

### 1.3.1.2. Alimentaire

Le chanvre peut servir pour la préparation de tourteaux, nourrir le bétail et les oiseaux, la fabrication du beurre de chènevis ou comme appât de pêche car les fruits ne contiennent pas de cannabinoïdes. Au niveau nutritionnel, c'est une source d'omégas 3, d'omégas 6 et d'acide linoléique. L'huile, riche en vitamine F, peut également être utilisée de façon alimentaire.

On peut par ailleurs trouver des recettes pour la consommation humaine, notamment sur internet pour obtenir du beurre et de l'huile infusés à l'herbe. La recommandation est de décarboxyler l'herbe au four à une température entre 115° et 204,4°C pour atteindre les effets psychoactifs, le but étant d'éviter une éventuelle perte en terpènes au-delà des 204,4° qui réduirait la qualité de l'herbe. La décarboxylation est nécessaire pour rendre actifs certains composés du plant de cannabis. La raison est la suivante : selon la variété, le cannabis est plus riche en THCA qu'en THC, qui est la

molécule psychoactive. La chaleur va faire perdre la fonction carboxylique du THCA et le transformer en THC. Ceci est également vrai pour le CBD. Celui-ci, présent en fortes quantités sous forme de CBDA, sera décarboxylé par la chaleur et se transformera en CBD.

#### 1.3.1.3. Thérapeutique

En l'an 3000 avant notre ère, le cannabis fait son entrée dans la pharmacopée chinoise, sous l'impulsion de l'empereur Shen Nung.

En Chine, le médecin Hao Tuo (141-208 ap. J.C.) utilisait le chanvre mélangé au vin pour ses propriétés anesthésiantes lors de chirurgies et a appelé ce breuvage le *Mafo Sam*.

En Occident, Dioscoride (20-90 ap. J.C.), connu pour son œuvre « De Materia Medica », mentionne les propriétés psychotropes du cannabis. Galien (131-201 ap J.C.), quant à lui, l'utilisait dans ses formules de soporifique. Le cannabis est également utilisé comme sédatif dans les douleurs rhumatismales, comme traitement de l'accès de gouttes ou pour les maladies mentales.

Lors de son exercice à Goa, en Inde, le cannabis est présenté dans les planches de l'herbier *Ortus sanitatis de herbis et plantis* de 1517 par le médecin portugais Garcia da Orta (1500-1568).

En Egypte, dans le papyrus Ebers, le chanvre est cité au même titre que l'opium, la jusquiame et la mandragore.

#### 1.3.1.4. Religieuse

En Orient, on retrouve l'Atharva Veda, un ensemble d'écritures religieuses, qui date de 1500 ans avant J-C.

En Inde, est décrit le *bangh* comme préparation sacrée qui éloignerait le mal. Cette préparation, distribuée au cours de certaines fêtes hindouistes, était faite à partir de cannabis. Dans les textes on retrouve une mention pour Indra, un des dieux védiques, qui aurait comme boisson préférée le *bangh*. Dans ce même pays entre 2000 et 1400 avant JC, période correspondant à la période védique, l'utilisation se faisait dans un contexte religieux.

Environ un millier d'années avant notre ère, les Scythes, un groupe tribal guerrier qui venait d'Eurasie, auraient introduit vers l'est dans tout le monde antique le chanvre, à la suite de conquêtes entre le VI<sup>e</sup> et le IV<sup>e</sup> siècle avant J-C. Les inhalations de chanvre se faisaient en déposant des graines sur des cailloux ou des ardoises chauffées lors de cérémonies, le but des sorciers étant de créer des trances par ces moyens ou d'éloigner les mauvais esprits.

Une tombe de chaman a été découverte dans le Yanghai en Chine. Elle contenait une réserve de *Cannabis sativa*, enseveli il y a 2 700 ans.

#### 1.3.1.5. Les récits

Marco Polo, au XIII<sup>e</sup> siècle explique l'utilisation du haschisch lors du conditionnement des membres de la secte des Haschischins pour préparer les membres à la lutte contre les Croisés. Ces guerriers, les fedawis, y consommaient un breuvage à base de cannabis, d'opium et d'hallucinogènes, qui ne leur était accordé qu'à la condition d'effectuer les missions confiées par leur chef.

Au début du XVI<sup>e</sup> siècle, Rabelais évoque la plante dans son Tiers-Livre sous la dénomination fantaisiste de Pantagruéliion. Il en recommande l'usage pour soigner plaies et brûlures, pour faire céder les douleurs spastiques, les crampes et les rhumatismes.

#### 1.3.2. Diffusion à travers les continents et les siècles

Pour expliquer son utilisation grandissante, depuis l'Asie centrale, la plante se serait répandue vers l'est, la Chine et le sub-continent indien et également vers l'Ouest grâce aux Scythes, peuple indo-européen d'Eurasie du VII<sup>e</sup> siècle avant J-C suite à leur avancée, vers les pays du Moyen-Orient. Secondairement, le cannabis se serait diffusé vers la vallée du Nil, puis vers les pays du Maghreb lors des conquêtes arabes.

Les conquêtes arabes, à partir du VII<sup>e</sup> siècle, vers l'Europe, ainsi que les croisés entre le XI<sup>e</sup> et le XIII<sup>e</sup> siècle revenant d'Orient, permettront de répandre la résine de cannabis vers l'Occident. Le cannabis se fait connaître des peuples d'Afrique méridionale et occidentale au XIII<sup>e</sup> siècle.

Au XII<sup>e</sup> siècle, l'Eglise entière proscrit le chanvre et au XIV<sup>e</sup> siècle, c'est l'émir Soudoumi Scheikhoumi qui interdit à son tour son utilisation mais les tentatives ne furent

pas plus fructueuses. Au cours du XV<sup>e</sup> siècle, l'inquisition espagnole mit en place des mesures répressives sur son utilisation mais sans succès.

Suite à la conquête Espagnole du XVI<sup>e</sup> siècle, il gagne l'Amérique centrale, les Caraïbes au début du XIX<sup>e</sup> siècle et les Etats-Unis au début du XX<sup>e</sup> siècle.

Une autre hypothèse concernant l'arrivée du cannabis en France serait une diffusion suite au retour d'Egypte de l'armée de Bonaparte à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle. Sa consommation fut prohibée par Bonaparte en 1800 mais sa consommation subsistera dans certains milieux pour ses effets récréatifs.

Le club des Hachichins sera même créé à Paris par le médecin Jacques-Joseph Moreau de Tours. Des artistes comme Théophile Gautier, Gustave Flaubert, Alexandre Dumas, Eugène Delacroix et d'autres encore, feront partie de ce club.

Dans les années 1930, le cannabis et ses préparations deviennent synonymes de fléau sur le plan mondial. Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, son usage fait l'objet d'une stigmatisation progressive.

Plus récemment, dans les années 1970, l'usage spirituel du cannabis s'est répandu par l'intermédiaire du mouvement des hippies et par le mouvement Rastafari, appelé plus communément mouvement « rasta ».

#### 1.4. Préparations psychotropes (1)

Le cannabis est consommé sous plusieurs formes ayant une teneur en THC plus ou moins faible. A quantité égale, la proportion de THC est plus faible dans l'herbe que dans la résine et plus élevée dans l'huile que dans la résine.

##### 1.4.1. Marijuana

On parle de Marijuana quand les feuilles et sommités fleuries des pieds femelles sont desséchées puis pulvérisées. Elle est également connue sous la dénomination d'herbe ou de beuh. Elle sera fumée pure ou mélangée à du tabac dans des cigarettes appelées « joints ».



*Figure 14 – Marijuana*

*Source : gjbmiller, 2017, Pixabay, Pixabay license*

#### 1.4.2. Résine

La résine est produite par la plante pour se protéger de la sécheresse. La résine est constituée de monoterpènes, sesquiterpènes, cannabinoïdes, acide cannabigérolique, acide tétrahydrocannabinolique et acide cannabidiolique.

Elle est obtenue lorsque les sommités résineuses, fraîches ou préalablement séchées, des plantes femelles sont frottées ou battues pour récolter une substance. Cette substance, appelée résine, provient des glandes présentes sur les feuilles des sommités. Le but est d'exercer une pression pour recueillir la résine. Les producteurs peuvent utiliser une presse hydraulique ou presser le cannabis à la main. Les techniques exactes varient d'un pays à l'autre et d'un producteur à un autre. Une fois recueillie, la résine est tamisée pour être séparée de la matière végétale, mélangée à l'eau, pressée et mise à sécher à l'abri de l'action du soleil sans que les conditions ne permettent le développement de moisissures. On parle également de shit ou de haschisch.

La résine est souvent produite en blocs, barrettes ou plaquettes, obtenues par compression d'un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées battues et tamisées sur lesquelles se trouvent des logos imprimés car le produit se compacte assez facilement. Il faut souvent compter 45 à 70 kg de plante sèche pour obtenir 1 kg de résine.

Les caractéristiques les plus recherchées sont une odeur forte, une texture lisse. La couleur est variable selon la provenance de la drogue mais une couleur plus jaune montre une qualité plus médiocre, de même un aspect plus poudreux, granuleux est le témoin d'une qualité moindre.

Sa consommation se fait en la mélangeant avec du tabac sous forme de joint, ou, plus rarement, mélangée à des préparations culinaires, narguilé, sucé sous forme de pastilles, dilué dans du café.

Il est à noter que même si le plant mâle produit du THC, seul le plant femelle produit la résine de cannabis.



*Figure 15 - Photo d'une barrette de résine de cannabis*

*Source : Nihilism.cc, 2010, Wikipedia, CC by-SA,*

*<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Resinecannabis.jpg>*

#### 1.4.3. Huile de cannabis

L'huile de cannabis est un liquide visqueux de couleur vert foncé à noirâtre dont le taux de THC pourra atteindre 60 à 70 %. Son procédé de fabrication consiste à mélanger la résine pure, ou éventuellement des feuilles avec un solvant. On obtient alors une forme pâteuse qui sera exprimée, le solvant sera évaporé. On obtient ainsi l'huile de cannabis. L'huile peut être fumée, ingérée ou vaporisée.

#### 1.4.4. Autres formes de consommation

Les feuilles de cannabis peuvent être laissées en macérat dans du lait ou du yaourt pour préparer des boissons enivrantes. Le beurre de Marrakech est également une préparation répandue qui sert à la confection de gâteau prenant le nom de «space cookie ».

Des liquides contenant du CBD sont également disponibles à la vente par internet ou à l'étranger pour être fumés avec des e-cigarette.

#### 1.4.5. Produits de coupe du cannabis

Plusieurs traitements visant à modifier le goût ou l'action du cannabis pourront être appliqués. Ainsi pourront être incorporés des édulcorants, épices ou même d'autres drogues pour moduler les effets du cannabis. Des corps gras permettront une meilleure résorption des cannabinoïdes à travers la muqueuse. Des diluants pourront augmenter le volume du produit vendu, des produits améliorant l'aspect de la substance obtenue pourront également être employés.

#### 1.4.6. Cannabinoïdes de synthèse (6)

Le cannabis de synthèse ou Spice ne contient pas de THC. Il est entièrement chimique, synthétisé en laboratoire et imite les effets du cannabis. Il est plus addictif et

plus dangereux que le cannabis car une quantité moindre peut créer des effets plus puissants que le cannabis d'où un risque potentiel d'overdose accru. Ils font partie des NPS ou nouveaux produits de synthèse qui qualifie un groupe de molécules imitant des structures chimiques et les effets des drogues illicites utilisées traditionnellement. Ainsi le groupe des NPS est large et ne se limite pas au cannabis.

Le Spice se présente le plus souvent sous la forme de plantes séchées sur lesquelles ont été pulvérisées une solution de cannabinoïdes de synthèse, en tant qu'e-liquide, comme encens ou sous forme de poudre. La voie d'administration, le type de molécule, la dose et la sensibilité individuelle de l'individu auront un impact différent sur le consommateur.

Le Spice est identifié pour la première fois en 2007 sur internet en France, même si sa sortie sur le marché daterait des années 1980. La nature et la concentration des substances utilisées est différente d'un produit à l'autre, même parfois pour un même produit.

La composition étant très changeante, leur dénomination l'est également avec des noms tels que: *Black Mamba, Blast Off, Canef, Cosmic Glow, 99-0 Chillin, XXX Chillin, Dank, Dream, Ex-Ses, Gold Star, Herbal incense, Kush, Kronik Spice Gold, Mr. Happy* et de nombreux autres cannabinoïdes avec des dénominations telles que JWH-xxx, AM-xxx ou MAM-xxx sont disponibles sur internet. La plupart de ces cannabinoïdes sont retrouvés sur les sites chinois.

Ces cannabinoïdes de synthèse peuvent engendrer des symptômes comme une agitation, une hyperthermie, des problèmes pulmonaires ou cardiaques. Des cas de psychoses ou convulsions ont également été rapportés de façon plus intense qu'avec le cannabis non synthétique.

### 1.5. Découvertes chimiques (2)

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Smith prépare un alcoolat quasiment pur de la résine de cannabis et isole une molécule : la cannabine.

Le cannabinoïde est concentré en huile dès 1896 et sera purifié en 1933.

L'américain Adams (1889-1971), chimiste organique, isole le cannabidiol en 1940.

Ce n'est qu'en 1958 et en 1959 que sont découverts respectivement l'acide cannabidiolique et le cannabigérol par Krejci et Santavy.

Le THC est caractérisé cinq années plus tard, en 1964 par 2 israéliens : Gaoni (1928-2017) docteur en sciences physiques et Mechoulam (1930- ).

L'existence des récepteurs cannabinoïdes est suspectée en 1987 par un neuropharmacologue Howlett. La caractérisation de ces récepteurs s'est faite par le développement d'essais sur des ligands radiomarqués se liant sur les récepteurs cannabinoïdes. Cela a mené à leur identification et le développement d'anticorps disponibles pour les chercheurs du monde entier et elle sera prouvée en 1990 grâce à l'isolement du récepteur cannabinoïde 1 par la pharmacologue américaine Matsuda. En 1993, sera isolé le récepteur cannabinoïde 2.

En 1992, l'anandamide est découvert par Devane, pharmacologue américain et son équipe.

#### 1.6. Biosynthèse des cannabinoïdes (7) (8) (9)

Les cannabinoïdes sont des substances qui sont apparentées sur le plan chimique au tétrahydrocannabinol issu du cannabis ou provenant de la synthèse chimique.

Le plant de *Cannabis sativa* synthétise différents monoterpènes et sesquiterpènes retrouvés dans la résine de cannabis. Il synthétise également des terpènes dont la fabrication est très similaire aux cannabinoïdes. Nous nous concentrerons sur la synthèse des cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes, mais également les monoterpènes, ont pour précurseur commun le pyrophosphate de géranyle. Celui-ci se condensera avec d'autres substances :

- la condensation du géranylpyrophosphate avec l'acide olivétolique donnera l'acide cannabigérolique.
- la condensation du pyrophosphate de géranyle avec l'acide divarinique donne, quant à lui, l'acide cannabigérovarinique, analogue de l'acide cannabigérolique.

Suite à l'action de synthèses, notamment les THCA synthèses, les CBDA synthèses et CBCA synthèses, d'autres dérivés acides sont produits. Ainsi, l'acide canabigerovarinique donnera :

- l'acide tétrahydrocannabinolique suite à l'action de la THCA synthase,
- l'acide cannabidivarique suite à l'action de la CBDA synthase
- et enfin, l'acide cannabichromevarinique suite à l'action de la CBCA synthase

L'acide cannabigérolique servira pour la synthèse de :

- l'acide delta-9-tétrahydrocannabinolique via la THCA synthase
- l'acide cannabidolique par l'action de la CBDA synthase
- l'acide cannabichroménique par la CBCA synthase

Le farnésylpyrophosphate est, quant à lui, le précurseur des sesquiterpènes.

Le géranylpyrophosphate et le farnésylpyrophosphate sont des substrats de la monoterpène synthase et de la sesquiterpène synthase qui permettront d'obtenir d'autres monoterpènes et sesquiterpènes.

La composition en terpènes variera selon les conditions environnementales, la génétique et les facteurs de développement.

La conversion enzymatique de l'acide cannabigérolique et de l'acide cannabidivarique produit une grande variété de composés terpénophénoliques C21 dont le trans-delta 9 tétrahydrocannabinol, cannabigérol, cannabichromène, cannabicyclol, cannabidiol, cannabinol et leurs homologues  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabivarine, cannabivarine et cannabidivarine.

Plus de 100 phytocannabinoïdes de 11 classes chimiques ont été identifiés et isolés. Dans la plante de *Cannabis sativa*, la plupart de ces cannabinoïdes sont formés à partir d'acides carboxyliques qui sont décarboxylés en leurs formes neutres correspondantes à la suite du séchage, du chauffage, de la combustion ou du vieillissement. Il existe également différents isomères de phytocannabinoïdes résultant de variations ou d'isomérisation de la position de la double liaison dans le cycle de carbone alicyclique. Le cannabinol n'est pas formé biosynthétiquement, mais est un produit de dégradation oxydatif du THC.

La teneur en molécules telles que le THC ou le CBN diffère d'une plante à une autre. Ceci s'explique par le fait qu'il y ait 4 loci indépendants qui modifient l'expression de certaines enzymes et modulent ainsi la teneur en cannabinoïdes de chaque phénotype végétal à la fois d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Ceci influera sur le ratio THC / CBD. La teneur en phytocannabinoïde est contrôlée par des mécanismes polygénétiques et par l'environnement et change pour une même plante en fonction de sa maturité et de la partie de la plante étudiée.

Des mutations spontanées et des sélections d'élevage ont produit des chémotypes uniques composés d'une prédominance d'acide cannabigérolique, d'acide cannabichroménique ou d'acide tétrahydrocannabivarine ainsi que d'un chémotype sans cannabinoïde. L'élevage sélectif a produit des centaines de souches qui diffèrent en

apparence et en composition chimique et les utilisateurs récréatifs préfèrent souvent des souches spécifiques pour leur capacité à produire des effets pharmacologiques spécifiques.

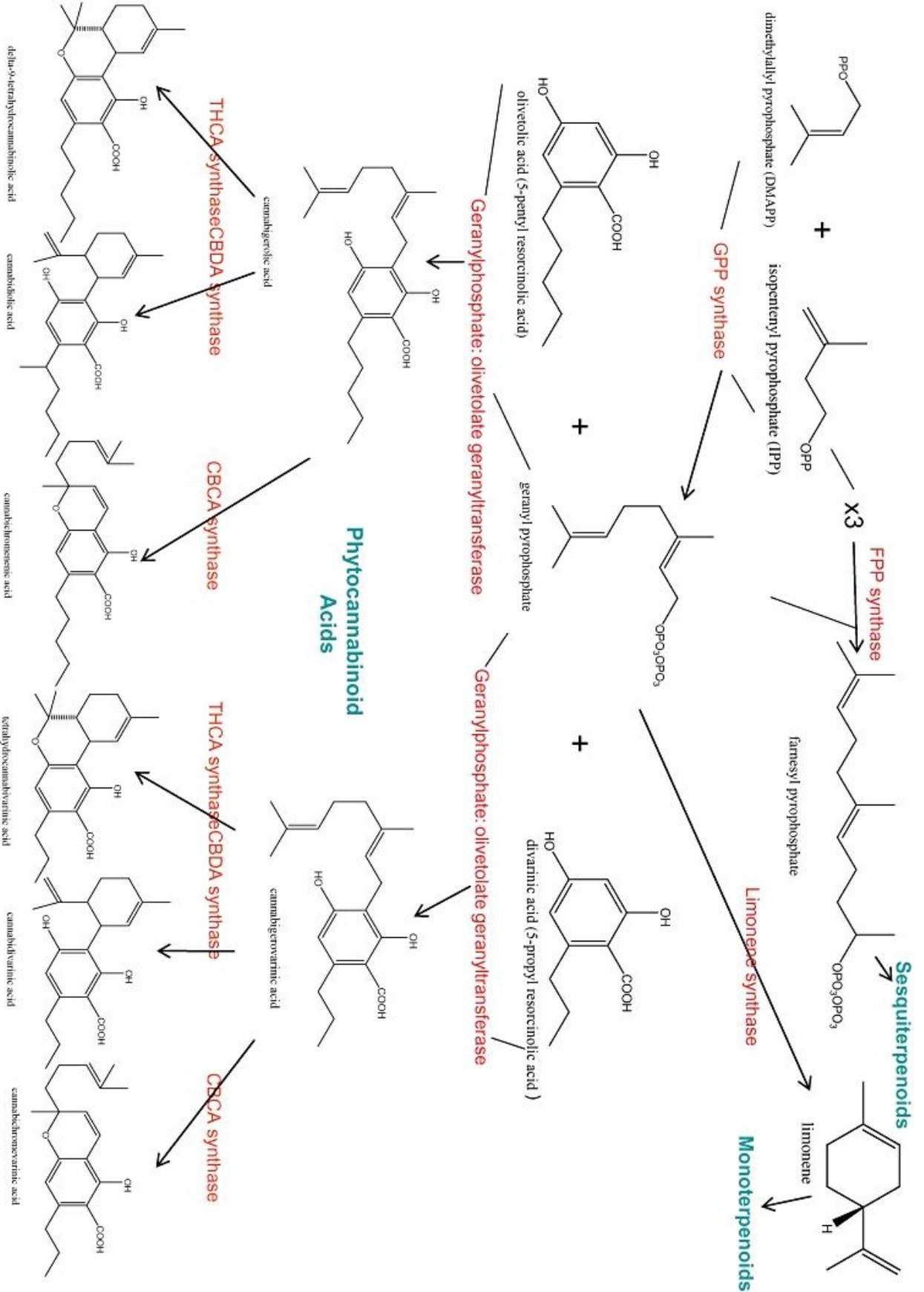


Figure 16 - Biosynthèse des acides phytocannabinoïdes

Source : D. Piomelli / Neuropharmacology 76 (2014) 228e234

## 1.7. Système cannabinoïde

### 1.7.1. Généralités (10)

D'un point de vue structural, le THC et les autres cannabinoïdes sont des terpènes-phénols, une particularité par rapport aux autres substances psychotropes naturelles qui sont des alcaloïdes.

On peut diviser les ligands se liant aux récepteurs cannabinoïdes en 3 familles selon leurs origines : des ligands endogènes, des ligands exogènes naturels et des ligands synthétiques.

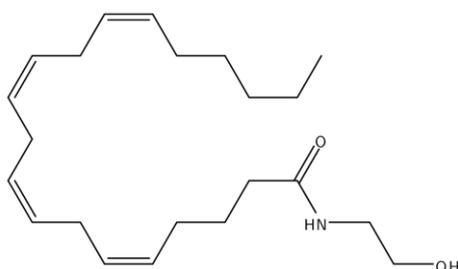
Les principaux ligands endogènes, c'est-à-dire qui sont présents à l'intérieur de l'organisme, sont l'anandamide aussi appelée arachidonoyléthanolamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Ces ligands sont de nature lipidique. Ils représentent les seules molécules endogènes qui puissent se lier aux récepteurs cannabinoïdes. Les effets pharmacologiques et comportementaux de ces molécules sont identiques au THC lorsque celui-ci est administré à ce même organisme.

Actuellement le 2-AG et l'anandamide sont considérés comme étant respectivement des agonistes entiers et partiels des récepteurs cannabinoïdes.

L'acide arachidonique est un acide gras polyinsaturé bien connu comme précurseur des prostaglandines bioactives et des eicosanoïdes. Les endocannabinoïdes sont donc considérés comme faisant partie de la famille des médiateurs lipidiques liés à l'acide arachidonique. En plus de l'anandamide, des éthanolamides de divers acides gras à longues chaînes sont également présents dans l'organisme. Ces éthanolamides incluant l'anandamide sont appelés N-acyléthanolamines. Les éthanolamides d'acides gras saturés et monoinsaturés tels que les acides palmitique (16: 0), stéarique (18: 0) et oléique (18: 1) sont beaucoup plus abondants que l'anandamide dans l'organisme. Ces N-acyléthanolamines saturées et monoinsaturées ne se lient pas aux récepteurs cannabinoïdes, mais ils peuvent activer le récepteur  $\alpha$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ), un récepteur nucléaire ainsi que d'autres récepteurs, et sont associés notamment à un effet anti-inflammatoire et à la suppression de l'appétit.

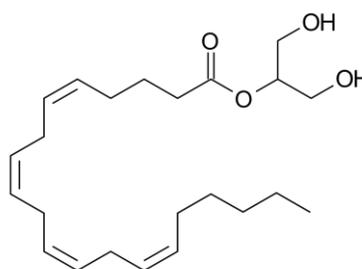
Les ligands exogènes naturels sont issus du *Cannabis sativa* et regroupent le THC, le cannabinol (CBN) et le cannabidiol (CBD). Le THC est formé d'une structure composée de 21 atomes de carbone avec 2 centres chiraux de transconfiguration.

Enfin, des ligands synthétiques existent. Ils sont environ une centaine. Des exemples de ligands synthétiques sont nommés : HU-210 ou 1,1-Diméthylheptyl-11-hydroxy- tetrahydrocannabinol : synthétisé par un groupe de l'université de Hebrew, CP-55940 dérivant du THC, WIN-55242-2 qui est un aminoalkylindol, SR141716A et SR14428 qui sont des dérivés pyrazols et antagonistes cannabinoïdes ou agonistes inverses.



*Figure 17 - Anandamide: Structure chimique*

*Source : Lennert B, 2006, Wikipedia, domaine public*



*Figure 18 - 2-arachidonoylglycérol: Structure chimique*

*Source : Artur<sup>Disk</sup><sub>+/-</sub>, 2009, Wikimedia, domaine public*

### 1.7.2. Système cannabinoïde endogène (10)

Les endocannabinoïdes sont capables d'activer les voies de transduction du signal avec lesquelles les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés. Ils sont produits par notre propre organisme et agissent comme les cannabinoïdes.

#### 1.7.2.1. Localisation des récepteurs cannabinoïdes (11)

2 types de récepteurs cannabinoïdes sont présents : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2.

Le récepteur CB1 se trouve dans le système nerveux central et périphérique au niveau des cellules nerveuses et gliales, dans différentes structures du système limbique, le cortex et l'hippocampe, le système thalamo-cortical et thalamo-hypophysaire. C'est un des récepteurs neuronaux les plus représentés dans le cerveau. Son ARN messenger est présent dans les tissus périphériques : le système immunitaire, l'intestin, la vessie, l'utérus, le testicule, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Il est également important de noter qu'il est pratiquement absent au niveau du tronc cérébral mais est présent sur tous les types de neurones qu'ils soient GABAergiques, glutamatergiques, peptidergiques, cholinergiques et catécholaminergiques.

Le récepteur CB2 se trouve en majorité au niveau périphérique, dans les cellules mélanocytaires, les cellules immunitaires, comme par exemple la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques mais son ARN messenger est aussi retrouvé dans d'autres tissus. Il est impliqué dans les effets immunomodulateurs des cannabinoïdes. Le récepteur CB2 est exprimé préférentiellement dans les cellules sanguines, suivant cet ordre : les cellules B ont le niveau d'expression le plus élevé, puis les cellules tueuses naturelles, ensuite les monocytes, les cellules neutrophiles polymorphonucléaires, les cellules T CD8 + et enfin les cellules T CD4 + qui ont le niveau le plus faible d'expression.

#### 1.7.2.2. Biosynthèse de l'anandamide (12)

Premièrement, l'acide arachidonique doit être transféré de la position sn-2 de divers phospholipides, où il réside normalement, à la position sn-1 de la lysophosphatidylcholine (PC) produisant une espèce PC de faible abondance qui incorpore l'acide arachidonique à la fois en position sn-1 et sn-2. Le diarachidonoyl-PC nouvellement formé cède rapidement sa chaîne acyle sn-1 au groupe amino libre de phosphatidyléthanolamine (PE), générant du N-arachidonoyl-PE (cf. Figure 19). La formation séquentielle du diarachidonoyl-PC et du N-arachidonoyl-PE est strictement dépendante du calcium et représente l'étape limitante de la production d'anandamide par des neurones intacts. Cette réaction fournit également le seul filtre de sélectivité connu dans la formation d'anandamide, car le N-arachidonoyl-PE phospholipase D, qui catalyse la prochaine et dernière étape de cette cascade, ne fait pas de distinction parmi les NAPE qui contiennent différents substituants N-acyle. Malgré leur importance fonctionnelle, les enzymes responsables de la production concertée de diarachidonoyl-PC et N-arachidonoyl-PE n'ont pas encore été identifiées. Après la libération et l'action de l'anandamide, ce transmetteur sera recapté par un transporteur spécifique.

La concentration de cette molécule est plus forte au niveau de l'hippocampe, du striatum, du cervelet et du cortex. Ces zones correspondent à une forte concentration du récepteur CB1. De plus, son affinité pour le récepteur CB1 est supérieure à celle pour le récepteur CB2. L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes qui reproduit partiellement les effets du THC mais a aussi ses propres effets en inhibant la perméabilité des jonctions intercellulaires dans les astrocytes, en propageant les signaux calciques intercellulaires ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires.

L'AEA inhibe la perméabilité des jonctions communicantes entre les astrocytes, via une protéine G de type Gi/o couplée à un récepteur de type CB différent de CB1 ; il a pour conséquence une inhibition du couplage électrique et de la propagation des vagues calciques intercellulaires.

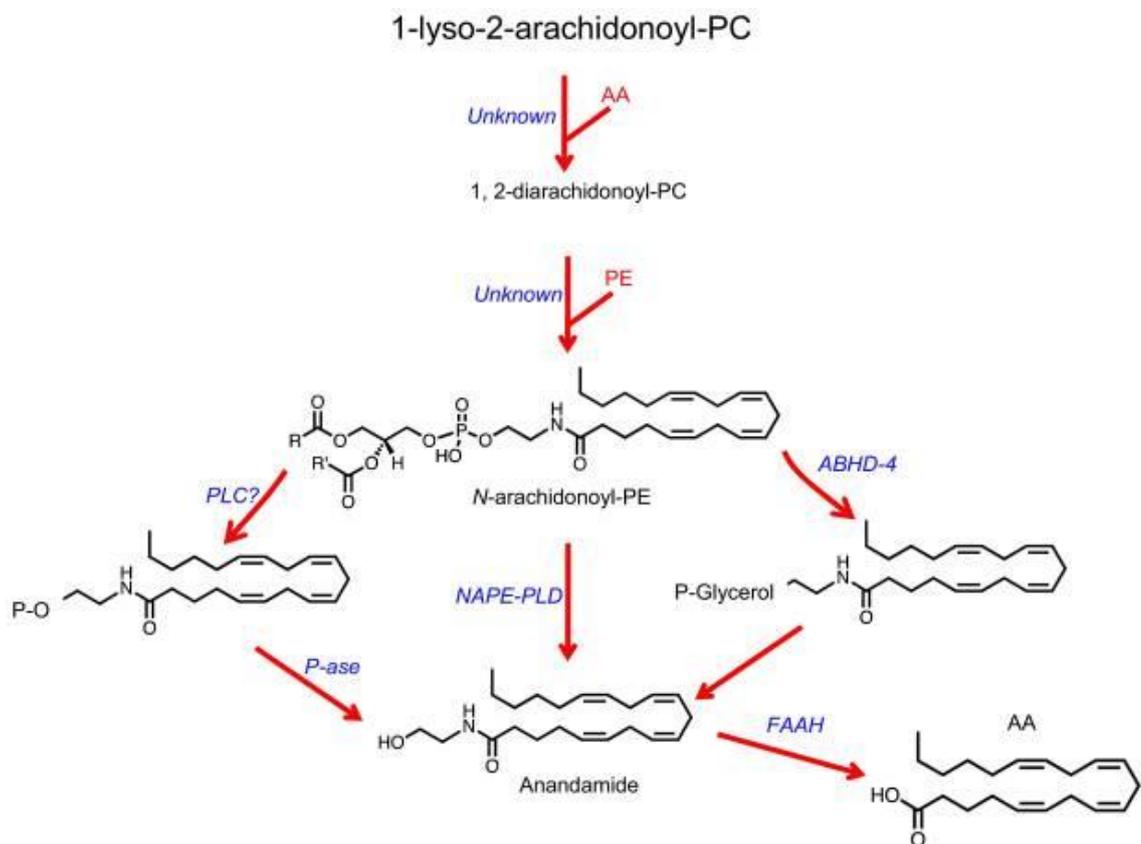


Figure 19 - Schéma résumant la synthèse de l'anandamide

Source : Piomelli, 2013

### 1.7.2.3. Biosynthèse du 2-arachidonoylglycerol (12)

Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) quant à lui, provient de l'inositol (1,4,5) triphosphate (IP3) et du 1,2 diacylglycérol (DAG). La phospholipase C ou PLC hydrolyse

le phosphatidylinositol (4,5)-biphosphate en DAG qui est ensuite transformé en 2-AG par la DAG lipase (cf Figure 20 - Biosynthèse du 2-AG). Le 2-AG est synthétisé au niveau des neurones postsynaptiques en réponse au stimulus de neurotransmetteurs tels que l'acide glutamique. Le 2-AG libéré se lie ensuite aux récepteurs CB1 présynaptiques et les active. Il inhibe la libération ultérieure du neurotransmetteur.

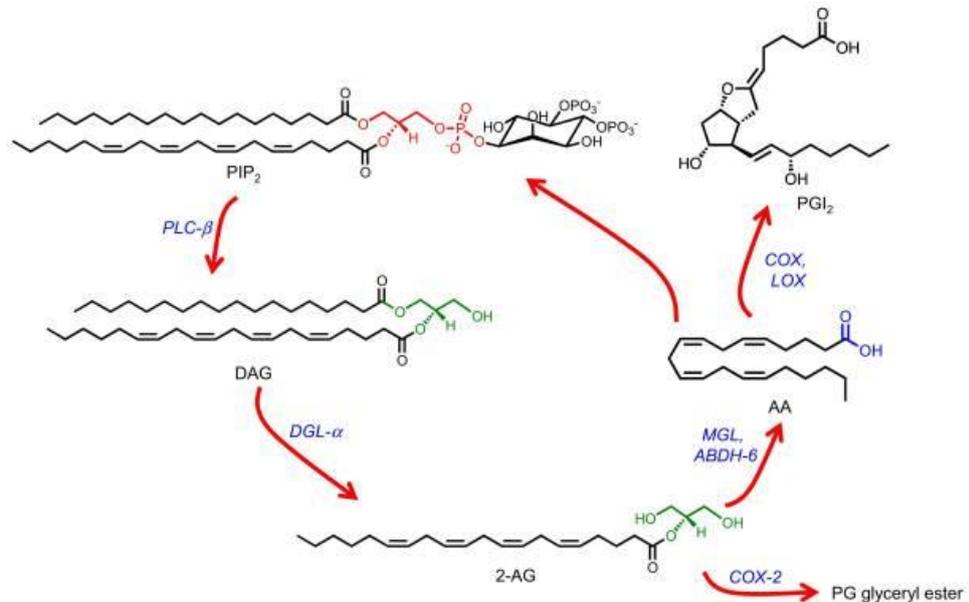


Figure 20 - Biosynthèse du 2-AG

Source : Piomelli, 2013

L'anandamide et le 2-AG ont en commun d'être synthétisés sur demande à la suite d'une hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires à la suite d'une stimulation. Ils ne seront pas stockés dans les vésicules synaptiques mais seront libérés tout de suite après synthèse. Ceci leur confère une caractéristique par rapport aux neurotransmetteurs classiques qui sont pour leur part synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques. Ces vésicules sont tout de suite diffusées par exocytose dans la fente synaptique à la suite d'une stimulation nerveuse par des potentiels d'action directement après production. L'inactivation se fait par une enzyme hydrolase.

#### 1.7.2.4. Récepteurs cannabinoïdes (11)

Les récepteurs cannabinoïdes sont des récepteurs présynaptiques à 7 domaines transmembranaires. Leur extrémité amino-terminale est extracellulaire et l'extrémité

carboxy-terminale est intracellulaire. On peut observer 3 boucles extracellulaires et 3 boucles intracellulaires (cf Figure 21 - Structure des récepteurs cannabinoïdes types 1 et 2). Ce sont des récepteurs couplés à des protéines G. Ils sont constitués d'une chaîne peptidique traversant 7 fois la membrane cellulaire et constitués de 7 hélices alpha.

L'activation de ces récepteurs se fait par les endocannabinoïdes, qui sont des substances lipophiles synthétisées et relâchées au niveau post synaptique. L'activation va débiter suite à la fixation d'un agoniste du côté extracellulaire, qui va se poursuivre par un changement de conformation et le couplage à la protéine G qui s'opère du côté intracellulaire. La protéine G va devenir une protéine G activée. Celle-ci va se détacher et la sous-unité libre déclenchera une chaîne de réactions qui modifiera le métabolisme des cellules via le relargage de différents neurotransmetteurs. Une nouvelle protéines G se liera. Le récepteur peut activer des centaines de protéines G avant que les ligands situés sur l'extérieur ne se détachent.

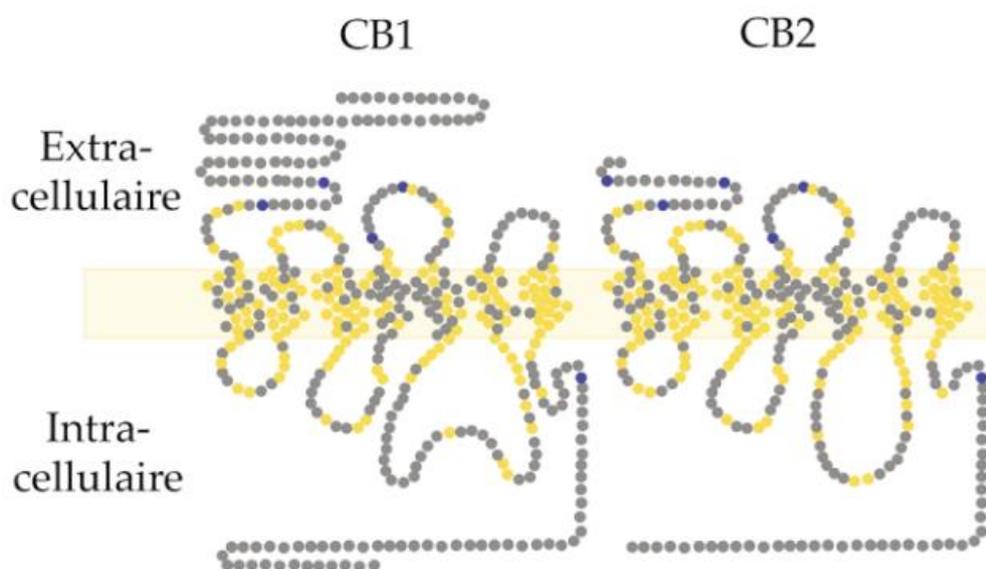


Figure 21 - Structure des récepteurs cannabinoïdes types 1 et 2

Source : (13)

#### 1.7.2.4.1. Récepteur CB1

L'activation du récepteur CB1 entraîne :

- Une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase via le couplage aux protéines G de type Gi/o suite à une activation par les endocannabinoïdes. L'anandamide et le

2-AG étant des agonistes entiers de l'inhibition de l'adénylate cyclase via Gi/o par l'intermédiaire de l'activation de CB1.

- Dans certaines conditions, une production d'AMPC par l'intermédiaire d'une protéine de type Gs.
- Également par le biais de ces même protéines Gi/o, une inhibition indirecte des canaux calciques sensibles au potentiel de type N, L et Q/P et une inhibition directe des canaux de type T.
- On observera également une modulation de l'activité des canaux potassiques de la rectification entrante par l'intermédiaire de cette protéine Gi/o.
- Un effet inhibiteur et stimulateur sur les récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) par l'intermédiaire de AEA. Le blocage se fait par l'inhibition des conductances calciques après activation de CB1. L'activation, quant à elle, vient d'un effet direct des endocannabinoïdes sur le récepteur NMDA conduisant à une augmentation de l'influx calcique à travers le canal.
- La stimulation de la mobilisation des ions calcium intracellulaire qui sont stockés dans le réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes. Cela intervient grâce à l'activation des récepteurs CB1 et l'activation subséquente de la phospholipase C $\beta$  (PLC $\beta$ ).
- L'activation par les endocannabinoïdes de la voie des MAP kinases. Il s'agit d'une voie majeure dans les processus de différenciation morphologique et la survie neuronale. Celle-ci entraîne l'activation de facteurs de transcriptions tels que krox 24 via ERK1/2 (extracellular signal-related protein kinase) ayant un rôle dans la régulation de l'expression de gènes et la synthèse protéique ; c-fos ou c-jun. L'activation de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) et de p38-MAPK se fait également par les endocannabinoïdes. Cela mène à une apoptose cellulaire lors de l'activation de la JNK et à un effet neuroprotecteur et anti-proliférateur au niveau de cellules tumorales lors de l'activation de la p38-MAPK. NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) impliqué dans l'inflammation. Akt ou protéine kinase B impliquée dans la survie cellulaire et la régulation du métabolisme du glucose.

A cause d'effets de circuits, le blocage d'une voie inhibitrice peut entraîner une activation des voies inhibées par celle-ci. Ils n'ont donc pas toujours l'effet inhibiteur auquel on pourrait s'attendre.

Pour se représenter les actions potentielles de ces récepteurs CB1, il faut savoir que :

- Le cortex associatif est impliqué dans les fonctions cognitives supérieures, c'est-à-dire les actions liées à la mémoire, au langage, à la planification, aux intégrations multisensorielles. Le cortex associatif contient entre autres les lobes frontaux et pariétaux. Environ 75% du cortex cérébral de chaque hémisphère cérébral constitue un cortex associatif.
- Le thalamus, quant à lui, intervient dans le relais et l'intégration des afférences sensitives et sensorielles et des efférences motrices ainsi que la régulation de la conscience, de la vigilance et du sommeil.
- L'hypothalamus a une action sur les processus métaboliques et régule les fonctions endocrines. Il a notamment des effets sur l'appétit, la thermorégulation et le rythme circadien.
- L'amygdale, qui fait partie du système limbique, est impliquée dans l'anxiété et la peur,
- le noyau accumbens agit sur le renforcement positif,
- les noyaux gris centraux agissent sur la motricité volontaire,
- la substance grise périaqueducale et la corne dorsale de la moelle épinière dans la nociception.
- La microglie a une activité de neuroprotection et le système immunitaire sur l'immunité comme son nom l'indique.

Le récepteur cannabinoïde 1 n'est pas présent au niveau du tronc cérébral. Celui-ci contenant les centres médullaires de contrôle des voies cardiovasculaires et respiratoires, cela expliquerait l'absence de dose létale liée au cannabis, contrairement aux opioïdes qui peuvent induire une détresse respiratoire.

#### 1.7.2.4.2. Récepteur CB2

Au niveau du récepteur CB2, l'inhibition de l'activité cyclasique via les protéines G Gi/o agit de la même façon que le récepteur CB1. L'activation du récepteur CB2 conduit à une variété de transduction du signal cellulaire telle qu'une diminution du niveau d'AMPc, une inhibition des canaux calciques dépendant de la tension de type N et P / Q, une ouverture des canaux potassiques rectifiant entrant et une activation MAP kinases. Cependant, il semblerait que CB2 se couplerait préférentiellement à Go. Pour le récepteur CB2, seul le 2-AG est agoniste entier.

### 1.7.2.5. Action des cannabinoïdes (13) (14)

Les cannabinoïdes agissent en majorité sur 3 voies de signalisation intracellulaire (Figure 22) :

- la modulation de l'adénylate cyclase,
- la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques
- l'activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes, appelée aussi voie des MAP kinases.

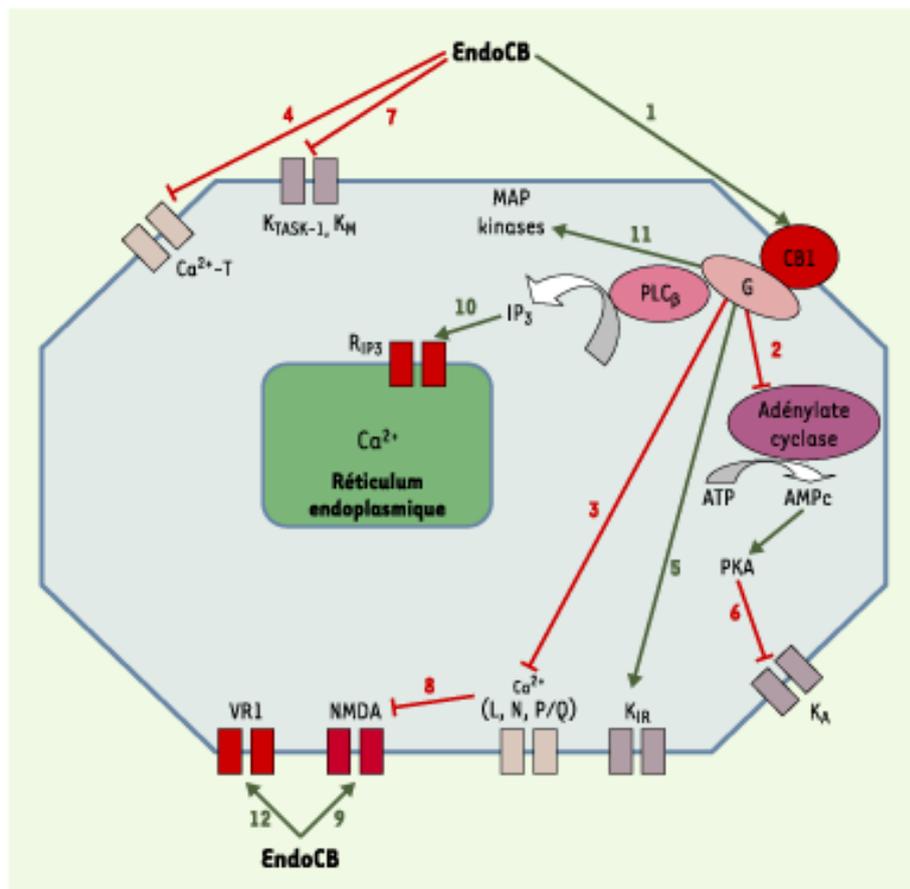


Figure 22 - Action des endocannabinoïdes suite à l'activation des récepteurs CB1, VR1 ou par action directe (14)

### 1.7.3. Spécificités du système cannabinoïde

L'AEA active le récepteur VR1 alors que le 2-AG n'en est pas capable.

Les affinités de couplage des récepteurs CB1 et CB2 aux protéines G ne sont pas équivalentes : si les deux types de récepteurs possèdent une très forte affinité pour Gi, celle du CB1 pour Go est 10 fois supérieure à celle du CB2. Cela peut expliquer l'absence,

ou la faiblesse, d'interaction du CB2 avec les canaux ioniques, contrairement au CB1 qui est capable de moduler l'activité de nombreux canaux.

Les endocannabinoïdes ont la particularité, d'être produits « à la demande » et de moduler la transmission synaptique en agissant sur la libération des neurotransmetteurs. Leurs actions ne seront pas que locales puisque les endocannabinoïdes sont des messagers qui vont diffuser au-delà des synapses glutamatergiques d'où ils proviennent pour avoir une action sur les synapses alentours.

L'anandamide et le 2-AG exercent une variété d'activités en tant que ligands des récepteurs des cannabinoïdes, y compris la tétrade des cannabinoïdes : analgésie, catalepsie, hypolocomotion et hypothermie. Ils provoquent également une bradycardie et une réduction des pressions sanguines et intraoculaires.

Le 2-AG est reconnu comme ayant un rôle majeur *in vivo*, contrairement à l'anandamide dont le rôle serait qualifié de mineur. Les niveaux tissulaires de 2-AG sont généralement des centaines à des milliers de fois supérieurs à ceux de l'anandamide

## 1.8. Pharmacocinétique (1) (2) (15) (16)

Les données les plus étudiées concernent l'administration du THC par voie inhalée, cependant quelques publications font également état de la voie orale. Cette molécule est présente dans le cannabis en tant qu'un mélange d'acides monocarboxyliques qui sera facilement et efficacement décarboxylé lors du chauffage. L'acide THC peut être transformé en THC par chauffage ce qui induit une perte de CO<sub>2</sub>. Ainsi un cannabis riche en acide THC provoque moins d'effet en cas d'ingestion orale non chauffé, mais il aura plus d'effets quand il est fumé.

Les données sur la pharmacocinétique du CBD sont moins nombreuses et concernent pour la plupart les données animales.

### 1.8.1. Absorption

#### 1.8.1.1. Par voie inhalée

La quantité de principe actif dans une cigarette est variable et est comprise entre 2 et 25mg de THC, mais parfois peut atteindre 40mg pour une absorption effective comprise entre 2 et 10mg soit environ 20%. On considère qu'environ 30% du THC est détruit par pyrolyse. Le THC est rapidement absorbé par les poumons après inhalation. Il atteint rapidement des fortes concentrations dans le sang.

La plupart du temps, le cannabis est mélangé au tabac et enroulé dans des feuilles de cigarette. La cigarette a un petit filtre en carton. On utilise pour ce mode d'administration de la marijuana, de l'huile ou la résine qui a été préalablement chauffée pour être émise. La cigarette est ensuite fumée ou l'utilisateur peut aspirer les vapeurs provenant de l'extrémité de la cigarette. Il peut également être fumé dans une pipe avec ou sans tabac, sous forme de « bang » qui est une pipe à eau au travers de laquelle la fumée passe pour être filtrée et refroidie. Les effets seront plus intenses qu'avec un joint.

Un effet euphorique est rencontré à partir de 50 à 200 mg par kilo de poids corporel. Cette sensation d'euphorie est quasiment immédiate.

Quoi qu'il en soit, les cannabinoïdes issus de la plante fraîche n'ont que peu d'activité face aux cannabinoïdes transformés par une fermentation ou l'incandescence de la cigarette.

En ce qui concerne le CBD, la biodisponibilité moyenne par voie fumée était de 31%.

#### 1.8.1.2. Par ingestion

Après une ingestion de THC, l'absorption systémique est relativement lente avec une concentration plasmatique maximale du THC obtenue en 30min à 1 heure voire plusieurs heures dans certains cas. C'est à ce moment que les effets de la substance se font ressentir. Il faudrait une dose orale environ 5 fois supérieure à la dose inhalée pour avoir une action comparable, car une fraction est détruite par l'acidité gastrique. La fraction résorbée est d'environ 6 %. La résorption sera plus lente qu'avec la forme inhalée. Les effets seront plus intenses si la drogue est ingérée en même temps que de la nourriture grasse par rapport à une ingestion sans matière grasse. Un effet euphorique est rencontré à partir de 25 à 50mg par kilo de poids corporel.

Quant au CBD, il est absorbé rapidement par voie orale mais en quantité variable au niveau gastrointestinal.

### 1.8.1.3. Vaporisation

La vaporisation consiste à porter le cannabis à une température inférieure à la température nécessaire à la combustion. Cette méthode est utilisée pour éviter l'émanation de goudrons cancérigènes, la perte du THC et également éviter la perte du goût et de l'odeur du cannabis liée à la destruction des flavonoïdes et terpènes. La température idéale devrait donc se trouver entre 175° et 225° environ.

La vaporisation est une inhalation en continue contrairement à l'inhalation par bouffée lors de l'utilisation d'un joint par exemple. L'herbe doit être hachée à la main ou avec un instrument tel qu'un moulin électrique. A noter que ce mode de consommation ne présente pas les risques liés à la combustion.

### 1.8.2. Distribution

A cause de sa lipophilie, le THC se distribue majoritairement dans les tissus riches en graisse comme le tissu adipeux, le foie, les poumons et la rate. Il passe aisément la barrière hémato-encéphalique. Ceci explique que les effets du THC puissent se faire ressentir 1 à 2 jours après la dernière consommation suite à la forte fixation puis la redistribution tardive du produit. A l'inverse, l'acide THC passe moins la BHE à cause de sa fonction carboxylique qui le rend plus polaire et donc moins lipophile. Moins de 1% de la dose introduite dans l'organisme agit au niveau du cerveau.

#### 1.8.2.1. Par voie inhalée

Suite à l'inhalation, le THC est détectable dans le plasma en quelques secondes après la première bouffée et le pic plasmatique est atteint en 3 à 10 minutes ou en 15 à 20 minutes selon les auteurs et peut durer 3 à 4 heures.

La biodisponibilité du THC varie en fonction de plusieurs facteurs : la profondeur de l'inhalation, la durée des bouffées et le temps où le consommateur retient sa respiration suite à la bouffée contenant le produit. La biodisponibilité du THC au niveau systémique est estimé à environ 23-27% pour les fumeurs de longue date et de 10 à 14% pour les utilisateurs occasionnels. La concentration du THC diminue rapidement à 1 à 4 ng/mL en 3 à 4 heures. La concentration maximale du 11-OH-THC culmine en 15 minutes et le

THC-COOH en 81 minutes. Les cannabinoïdes ont une forte lipophilie donc se distribueront majoritairement dans le tissu cérébral riche en lipides, le tissu adipeux et le foie. Leur forte fixation au niveau cérébral et le relargage tardif du produit dans le sang, explique une persistance de l'effet. Le volume de distribution du THC est entre 5 et 15 L/kg pour un adulte. Mais moins de 1 % de la dose inhalée agira au niveau cérébral.

Une cigarette contenant 19,2mg de CBD, les concentrations plasmatiques les plus élevées étaient de 110ng/mL, 3 minutes après, les concentrations passent à 10,2 ng/mL 1h plus tard.

#### 1.8.2.2. Par ingestion

Le métabolisme hépatique peut réduire la biodisponibilité de 4 à 12%. Après une administration orale, la concentration plasmatique du THC est de 4,4 à 11ng/mL pour une prise de 20 mg et 2,7 à 6,3ng/mL pour 15mg.

Le CBD étant également lipophile, sa distribution est rapide dans les tissus graisseux. Le C<sub>max</sub> est augmenté et atteint plus rapidement après administration orale si l'individu a été nourri. Le T<sub>max</sub> ne semble pas dépendre de la dose. Les niveaux plasmatiques de CBD ont été augmentés lorsque le CBD a été administrée avec de la nourriture ou lorsqu'un repas est consommé après administration.

#### 1.8.3. Métabolisme (17) (18)

Le THC est métabolisé dans le foie par une hydroxylation microsomale et une oxydation catalysée par le cytochrome P450. La métabolisation de phase I se fait par les cytochromes P450, 2C9 et 1A2. L'hydroxylation du THC génère un composant psychoactif le 11-OH-  $\Delta^9$ -THC et d'autres oxydations par les enzymes hépatique génèrent le 11-nor-9-carboxy-  $\Delta^9$ -THC qui est inactif. Le métabolisme se fait par une glucuronoconjugaison de type II qui permet d'augmenter l'hydrophilie grâce aux UDP-glucosyltransférases de type : 1A1, 1A9, 2B7.

Le taux moyen de clairance plasmatique reporté était de 11.8+/-3L/heure pour les femmes et de 14,9+/-3,7L/heure pour les hommes. D'autres travaux ont déterminé une clairance plasmatique approximative de 36 L/heure pour un utilisateur naïf de cannabis et 60L/heure pour un utilisateur régulier. Après avoir fumé approximativement 27 mg de THC dans une cigarette, le pic de concentration du 11-OH-THC a été observé dans les

urines en moins de 2 heures dans la gamme de 3,2-53,3ng/mL, culminant à 77,0+/-329,7ng/mL après 3 heures et THCCOOH culminant à 179,4ng/mL +/-146,9 après 4 heures.

Le CBD a un métabolisme hépatique. Il est métabolisé principalement au niveau du CYP3A4 et CYP2C19. De plus, il s'agit d'un puissant inhibiteur du CYP2D6, du CYP2C19 et du CYP3A4.

#### 1.8.4. Elimination

Plus de 65% du cannabis est excrété dans les fèces et environ 20% dans les urines. La réabsorption tubulaire explique la faible élimination rénale, du fait de la forte lipophilie du THC. En raison de la forte liaison protéique des cannabinoïdes et du cycle entéro-hépatique, l'élimination est essentiellement fécale. Contrairement aux métabolites urinaires, les métabolites acides et neutres sont présents dans les selles sous forme libre. La majorité des composants du cannabis, c'est-à-dire de 80 à 90% est excrétée dans les 5 jours sous forme de métabolites hydroxylés et carboxylés. Il y a 18 métabolites acides du cannabis identifiés dans les urines, la plupart forment une conjugaison avec l'acide glucuronique, lequel augmente la solubilité dans l'eau. Parmi la majorité des métabolites (THC, 11-OH-THC, THCCOOH), le THCCOOH est le principal glucuronide conjugué dans les urines, tandis que le 11-OH-THC est prédominant dans les fèces.

La demi-vie du THC pour un utilisateur occasionnel est de 1 à 3 jours et pour un utilisateur fréquent de 5 à 13 jours. Après avoir fumé un joint contenant 16 à 34 mg de THC, le THC-COOH est détectable dans le plasma 2 à 7 jours. Une étude clinique menée sur environ 52 volontaires montre que le THC-COOH était détectable dans le sérum de 3,5 à 74,3 heures. Les concentrations initiales étaient entre 14 et 49 ng/mL. C'était considérablement moins que le temps de détection du THC-COOH de 25 jours chez un utilisateur chronique.

La demi-vie moyenne du CBD reportée était de 1,09 à 1,97 heures suivant l'administration orale aiguë, en se basant sur des doses de 10 et 20mg, 2 à 5 jours après administration orale chronique et de 31h après avoir fumé. La demi-vie semble varier selon la dose et la voie d'administration.

## 2. Exposition au cannabis

### 2.1. Généralités

En fonction de la fréquence de consommation, on pourra définir l'exposition au cannabis selon plusieurs termes : l'expérimentation, l'usage récent, l'usage régulier et l'usage quotidien.

Ainsi, l'expérimentation consiste à avoir consommé un produit au moins une fois au cours de sa vie. L'usage récent, quant à lui, détermine au moins un épisode de consommation au cours des trente derniers jours. L'usage de cannabis est considéré comme régulier quand il existe au moins 10 épisodes de consommation au cours des trente derniers jours, alors que l'usage est considéré comme quotidien lorsque la prise de la substance se fait au moins une fois par jour.

## 2.2. Épidémiologie (3) (19)

### 2.2.1. ESCAPAD

D'après une étude triennale réalisée sur une durée de 2 semaines et incluant la France métropolitaine ainsi que la Corse, la Guyane, la Nouvelle-Calédonie et Mayotte lors de la journée d'appel et de préparation à la défense : l'usage dans l'année de cannabis a diminué, passant ainsi de 47,4 % en 2002, 38,2 % en 2014 à 31,3 % en 2017. L'usage régulier tend également à diminuer passant ainsi de 9,2 % en 2014 à 7,2 % en 2017. Une fréquence élevée de consommation est en lien avec le sexe de l'individu, notamment les niveaux d'usages réguliers qui sont de 4,5 % pour les filles et 9,7 % chez les garçons. Le taux de participation était de 99 % et le questionnaire anonyme.

Les régions Languedoc-Roussillon et Midi Pyrénées (9%) semblent contenir le plus de consommateurs tandis que la Corse semble en avoir le moins (3 %). La médiane étant de 7 %.

En 2017, 39,1 % des jeunes de 17 ans auraient expérimenté le cannabis et 7 % en Aquitaine, Limousin et Poitou-Charentes

Concernant la population des 18-64 ans en 2016, l'expérimentation concernait 42 % de cette tranche d'âge et la consommation dans l'année 11 % de cette tranche d'âge avec 15 % pour les hommes et 7 % pour les femmes.

En outre, le cannabis mis sur le marché et fumé aujourd'hui par les jeunes est bien plus fortement dosé en THC que celui consommé par les générations précédentes. Les teneurs en THC des produits mis sur le marché ont en effet très fortement augmenté au

cours des vingt dernières années. La résine de cannabis est ainsi en moyenne 4 fois plus concentrée en THC en 2018 qu'il y a 20 ans par exemple.

Si le cannabis est toujours répandu chez les adolescents, on observe cependant une baisse significative de l'usage : en 2017, près de quatre adolescents de 17 ans sur dix ont déjà fumé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie (39 %). Après des fluctuations, c'est la prévalence la plus basse enregistrée depuis 2002. L'usage dans le mois et l'usage régulier (au moins 10 fois par mois) ont eux aussi diminué entre 2014 et 2017.

Par ailleurs, l'âge moyen d'expérimentation en 2017 est stable : 15,3 ans comme en 2014 et en 2000. Enfin, parmi les usagers de cannabis à l'âge adulte, c'est-à-dire la tranche d'âge 18-64 ans, 93,6 % n'ont jamais essayé d'autres drogues illicites.

### 2.2.2. DRAMES (20)

Cette enquête a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier ces substances impliquées, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès. Ces décès sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts judiciaires, des médecins légistes ainsi que par les CEIP-A, répartis sur le territoire français. Le CEIP-A de Grenoble est chargé de cette enquête. Les décès peuvent être liés à une psychose causée par la drogue, la pharmacodépendance, l'abus de drogue chez une personne non dépendante, l'empoisonnement accidentel suite à la prise d'opioïdes dont font partie les médicaments de substitution.

En 2018, 582 notifications ont été envoyées dont 506 décès inclus dans l'enquête et 76 exclus. 464 décès étaient directement liés aux produits. La moyenne d'âge était à 37,5 ans et la médiane à 38 ans avec comme valeur extrême 14 ans et 72 ans. Dans 84% des cas, les décès concernaient des hommes. Le cannabis est impliqué dans 20 décès soit 4,3% des décès. Le cannabis seul dans 13 décès et le cannabis est prédominant dans 4 décès et codominant dans 3 décès. Ne sont retenus comme imputables au cannabis que les décès où une pathologie cardiovasculaire est connue ou révélée à l'autopsie ou au cours d'une crise convulsive. Sur ces problèmes cardiovasculaires et convulsifs, on compte 8 cardiopathies ischémiques avec 2 infarctus du myocarde, 6 coronaropathies dont 2 associées à une cardiomyopathie ; 2 cardiomyopathies dont 1 cardiomyopathie dilatée, 1 hypertrophique ; 2 cas avec mention d'une pathologie cardiaque sans précision ; 1 décompensation cardiovasculaire, 1 myocardite ; 1 infiltration adipeuse du ventricule

droit ; 3 cas avec mention d'antécédents cardiaques ; 3 cas survenus au cours d'une crise convulsive.

### 2.2.3. CEIP-A Poitiers (21)

L'Enquête d'addictovigilance réalisée par le CEIP-A de Poitiers porte sur la période de 2012 à 2017. Elle rapporte des cas de consommation de cannabis seul ou en association avec l'alcool et/ou le tabac. 2 217 cas ont été recueillis sur cette période.

Le nombre de notifications impliquant le cannabis a triplé passant ainsi de 179 en 2012 à 562 en 2017. Les consommateurs de cannabis étaient en majorité de sexe masculin et représentaient 76,4% des consommateurs. Ils étaient âgés en moyenne de 30 ans avec une majorité de consommateurs dans la tranche des 18 – 44 ans. L'exposition était chronique pour 64,2% des cas. La raison de la consommation était « auto-thérapeutique » pour plus 20% des sujets, essentiellement pour diminuer une anxiété ou pour un effet sédatif.

Les principaux effets secondaires rapportés suite à la consommation de cannabis étaient de nature :

- psychiatrique (51,6%) : dépendance/demande de sevrage, troubles psychotiques, syndromes de sevrage, agressivité/impulsivité/violence, troubles anxieux, troubles dépressifs, idées suicidaires
- neurologique (15,6%) : troubles de la conscience/mnésiques/cognitifs/ de la mémoire et de la concentration, AVC/AIT/vasospasmes artériels cérébraux, convulsions ou épilepsies
- gastro-intestinale (7,8%) : nausées, syndrome d'hyperémèse cannabique, douleurs abdominales ou pancréatites
- cardiaque (7,7%) : tachycardies/palpitations, douleurs thoraciques, malaises avec palpitations, infarctus du myocarde

Les complications psychiatriques concernent toutes les tranches d'âge si on prend en compte la répartition par classe d'âge.

On note une augmentation du nombre de cas de dépendance et de demandes de sevrage avec l'âge. 45% des patients présentaient des antécédents psychiatriques et plus de la moitié des sujets étaient également consommateurs chroniques d'alcool et/ou de tabac.

Les complications neurologiques touchent principalement les âges extrêmes. Concernant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), qui sont des défaillances de la circulation sanguine affectant le cerveau suite à l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau sanguin, ou les accidents ischémiques transitoires (AIT), qui sont des altérations transitoires de la fonction cérébrale suite à une interruption temporaire de l'apport sanguin au cerveau, ceux-ci augmentent avec l'âge mais des cas ont été rapportés chez des consommateurs de moins de 30 ans, n'ayant pas d'autre facteur de risque que la consommation de cannabis. Ils touchent principalement des consommateurs chroniques de cannabis, généralement en association avec un tabagisme chronique.

Concernant les effets indésirables ressentis, les complications gastro-intestinales surviennent généralement chez les moins de 25 ans. Les nausées et vomissements concernent les plus jeunes, une association à l'alcool n'étant démontrée que dans un tiers des cas. Le syndrome d'hyperémèse cannabique concerne tous les âges sauf les plus de 55 ans et touche les consommateurs chroniques de cannabis.

Les complications cardiaques augmentent avec l'âge, notamment les infarctus du myocarde, qui concernent avant tout des consommateurs chroniques de cannabis et de tabac.

Le CEIP-A de Poitiers a également élaboré un document en lien avec l'ANSM à destination des professionnels impliqués dans la réduction des risques (cf Annexe I).

### 2.3. Effets (22)

Les effets du cannabis et des dérivés du cannabis sont dus à l'action de leurs principes actifs appelés phytocannabinoïdes. Ils prennent la place des endocannabinoïdes sur les récepteurs cannabinoïdes et miment les effets des cannabinoïdes endogènes.

Les effets induits sont complexes puisque des études décrivent à la fois des effets neurotoxiques et des effets neuroprotecteurs en fonction des molécules cannabinoïdes, du type de cellule et du stade de différenciation de la cellule. Ces effets dépendent également de l'individu, du mode de consommation et du produit consommé notamment de par sa teneur en substances psychoactives.

#### 2.3.1. Effets psychiques

##### 2.3.1.1. Recherchés

Les effets les plus souvent décrits sont une euphorie, une sensation de bien-être, une sédation, une dissociation des idées avec perte de concentration, une distorsion de la perception du temps, de l'espace et des perceptions sensorielles concernant les distances, formes, couleurs et sons.

#### 2.3.1.2. Non recherchés

On remarque aussi des obsessions et illusions, une stimulation des réactions émotionnelles, des réactions impulsives, des hallucinations ainsi qu'une perturbation de la fonction motrice. La consommation va perturber les fonctions cognitives et émotionnelles. La mémoire à court terme est modifiée.

##### 2.3.1.2.1. Bad trip (23)

Chez les consommateurs peu expérimentés, une attaque de panique appelée aussi « bad trip » peut être consécutive à une intoxication aiguë. Cette expérience est caractérisée par une angoisse intense, des tremblements, des sueurs froides, des difficultés à respirer, des palpitations, des hallucinations, de la confusion allant parfois jusqu'à la perte de connaissance. Les effets sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent généralement dès le lendemain. Quelques éléments prédisposants ont été évoqués comme une consommation élevée de cannabis ou une herbe fortement concentrée en THC, une consommation associée à d'autres substances dont l'alcool, à une fatigue ou à une angoisse préexistante.

##### 2.3.1.2.2. Anxiété (14)

Malgré le fait que la motivation première de la prise de cannabis soit l'effet anxiolytique, la consommation de cannabis multiplie par 2 les risques de troubles anxieux chez les adolescents. Elle multiplie aussi par 5 le risque de dépression chez l'adolescent. Des effets contraires sur l'anxiété et l'agressivité ont pu être constatés en fonction des doses administrées. En effet, des effets anxiogènes et l'augmentation de l'agressivité ont été observés lors de l'administration de doses élevées d'agonistes cannabinoïdes tandis que des doses faibles se sont révélées anxiolytiques et réductrices de l'agressivité.

On retrouve d'ailleurs, suite à l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, des effets anxiogènes démontrés ce qui suggère qu'un blocage endocannabinoïde augmente l'anxiété. Chez l'animal, des doses élevées et répétées de THC entraînent une augmentation de l'agressivité alors que des doses faibles tendent à la réduire.

#### 2.3.1.2.3. Phénomène de Flash Back (24)

Le phénomène de « Flash Back » consiste en une reviviscence involontaire et imprévisible de certains effets d'une substance psychoactive, qui survient à distance de tout usage du produit. C'est une répétition de l'expérience vécue avec la drogue mais sans que celle-ci soit à nouveau consommée. Ce phénomène de Flash Back reste très rare avec la consommation de cannabis.

#### 2.3.1.2.4. Développement cérébral (19) (25) (26)

Les techniques de neuroimagerie moderne confirment qu'une maturation séquentielle de différentes aires corticales se prolonge durant toute l'enfance et l'adolescence. L'adolescence étant donc une période de maturation cérébrale, les risques sur le développement cérébral durant cette période sont accrus. Une consommation avant l'âge de 15 ans et régulière est d'autant plus délétère si elle est persistante. Elle entraîne des perturbations cognitives, physiologiques et comportementales qui pourront persister à l'âge adulte. Chez le rat, l'exposition expérimentale à des agonistes cannabinoïdes pendant la phase qui constituerait l'adolescence chez l'homme, conduit à des modifications durables du comportement ultérieur de l'adulte, alors que l'exposition à la période adulte n'entraîne pas ces modifications. L'impact sur le développement chez l'homme n'a pas, pour l'instant, pu être étudié avec autant de précision, mais les dysfonctions cognitives induites par l'abus de cannabis sont bien connues et sont souvent semblables à celles observées dans la phase pré morbide et prodromique d'une psychose, à savoir des difficultés de concentration, d'attention et d'élaboration de l'information complexe.

De plus, chez les humains, les études de neuroimagerie démontrent que la consommation chronique de cannabis qui commence avant l'âge de 16 ans est associée à une altération du volume du noyau caudé, de l'hippocampe et de l'amygdale, l'hippocampe et l'amygdale étant impliqués dans le traitement de la mémoire. D'autres

altérations se retrouvent dans les parties du cortex temporal médian, du pôle temporal, du gyrus parahippocampal, de l'insula et du cortex orbitofrontal, qui ont de fortes concentrations de récepteurs cannabinoïdes et sont responsables du traitement motivationnel, émotionnel et affectif. Cette consommation précoce va avoir pour effet de diminuer le quotient intellectuel de l'individu, d'autant plus que l'âge de début de consommation est précoce. Certaines régions du cerveau impliquées dans la décision, l'inhibition de réponses, l'exécution, la résolution de difficultés, le jugement, la raison et l'adaptation seraient hypotrophiées alors que d'autres régions cérébrales comme le cervelet seraient hypertrophiées. L'étendue complète des changements neuronaux structurels et fonctionnels consécutifs à la consommation de marijuana n'est pas encore entièrement comprise, et devrait être au centre des études futures, en particulier chez les adolescents ayant des problèmes de développement et de comportement.

L'étude de Ehrenreich (26) démontre un risque plus élevé de dysfonctions cognitives suite à une consommation précoce de cannabis, notamment lorsque celle-ci est commencée avant l'âge de 16 ans. D'autres études vont dans le sens d'une diminution des performances d'intégration dans la société adulte suite à une consommation importante et prolongée chez des adolescents.

Pour comprendre comment ces effets neurocognitifs et psychiatriques peuvent se produire, deux concepts sont essentiels. Premièrement, comme indiqué ci-dessus, le composé psychoactif du cannabis, le THC, est très lipophile et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique ainsi que le placenta, avec des répercussions dans le développement neurologique normal chez l'adolescent utilisant de la marijuana ainsi que dans le développement du fœtus. Deuxièmement, le système endocannabinoïde semble jouer un rôle important dans le développement neurologique normal avant la naissance ainsi que tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Les récepteurs cannabinoïdes, qui sont normalement activés par des composés endogènes tels que l'anandamide, semblent moduler la migration axonale et des projections sous-corticales à longue distance dans le cerveau au cours du développement précoce du cerveau, et affectent la connectivité synaptique pendant l'enfance et l'adolescence entraînant des effets délétères permanents et irréversibles.

#### 2.3.1.2.5. Psychoses (11) (25),(27)

Les connaissances sur le système de récompense indiquent que des altérations neurobiologiques sont dues aussi bien aux effets du cannabis qu'à des troubles psychotiques.

Une consommation importante ainsi qu'un cannabis fortement dosé peuvent induire des états psychotiques aigus, avec des symptômes proches de la schizophrénie et un syndrome appelé syndrome de dépersonnalisation. Il se traduit par une perte de contact avec la réalité. Le patient perçoit son environnement comme étrange voir menaçant. Ce trouble reste de l'ordre du trouble psychotique bref, même s'il peut parfois durer plusieurs mois. Ces troubles sont aussi appelés des psychoses cannabiques.

Le cannabis augmenterait également le risque de déclenchement d'une schizophrénie. Les hypothèses sont liées à une possible interaction des systèmes cannabinoïdes et dopaminergiques, les symptômes psychotiques venant d'une augmentation de l'activité dopaminergique dans certaines zones corticales.

D'autres études vont sur la même voie en partant du constat que le système dopaminergique et cannabinoïde sont imbriqués. Ces hypothèses font suite à la description de niveaux d'anandamide cérébrospinal 8 fois plus élevés chez des patients souffrant d'une psychose aiguë quand on compare ces taux à une population contrôlée. Une étude chez le rongeur a montré que l'activation des récepteurs dopaminergiques D2 initie la synthèse d'anandamide dans le cortex limbique et moteur. Réciproquement, des études au niveau cellulaire ont décrit que l'anandamide, ou un autre agoniste cannabinoïde, via CB1, peut par ailleurs moduler le relâchement de dopamine dans l'espace synaptique. Cet effet modulateur semble surtout effectuer une augmentation du relâchement de dopamine lors d'expositions aiguës et à court terme. En revanche, l'abus chronique de cannabis semble « épuiser » le système dopaminergique dont l'activité est réduite.

La temporalité des troubles psychotiques n'est pas toujours claire selon les études. Les questions étant les suivantes : est-ce que le cannabis provoque des psychoses chez les sujets ayant une vulnérabilité préalable ou est-ce que celui-ci est susceptible de le provoquer chez n'importe quel individu. C'est ainsi que des chercheurs distinguent 2 types de troubles psychotiques : la psychose toxique et la psychose fonctionnelle.

La psychose fonctionnelle due au cannabis dure au maximum 2 semaines. Ses caractéristiques sont des délires de type paranoïa, grandiosité, de la dépersonnalisation, des éléments d'hypomanie, une légère désorganisation de la pensée, un léger

émoussement de l'affect et des symptômes de la lignée de Schneider (intrusion et diffusion de la pensée). Cette psychose fonctionnelle s'accompagne parfois d'hallucinations, tout autant visuelles qu'auditives.

À la différence de la psychose fonctionnelle, la psychose toxique au cannabis, d'une durée de quelques jours en général, se présente avec des éléments d'organicité, c'est-à-dire de la confusion et de la désorientation. Or, selon les données actuelles, il semble que le cannabis puisse induire des psychoses toxiques, à de très fortes doses, chez des consommateurs inexpérimentés sans vulnérabilité psychotique, alors que la psychose fonctionnelle semble se manifester essentiellement chez des consommateurs présentant préalablement des traits schizotypiques.

Plusieurs études, dont l'étude PANSS menée par Nuñez et Gurpegui en 2002, Basu et collaborateurs en 1999 ont tenté d'étudier les différences cliniques entre un trouble psychotique induit par le cannabis et un trouble schizophrénique aigu. Des éléments de réponse sont l'humeur dépressive, l'irritabilité, l'élation de l'humeur, la déréalisation/dépersonnalisation, les hallucinations visuelles apparaissent plus fréquentes dans le premier groupe, alors que le délire est plus fréquent dans le second. En 1986, Ghodse proposa que cette psychose soit distincte des autres psychoses endogènes dont fait partie notamment la schizophrénie. Toutefois, la distinction entre psychose induite par le cannabis et trouble schizophrénique reste difficile puisqu'on peut relever des différences mais également de nombreuses similitudes.

Cependant des biais pourraient intervenir puisque l'adolescence correspond à la phase du développement d'éventuels troubles psychiques et la variabilité des résultats tient également au fait que les antécédents psychiatriques ne sont pas toujours rapportés.

Sur la base d'une étude auprès de 45 570 recrues suédoises menée par Andreasson et coll.(28), après 15 ans d'observation, un risque relatif de développer un trouble psychotique compris entre 2,4 et 6,0 semblait attribuable à la consommation de cannabis. Dans une autre étude de cette même cohorte, Zammit et coll.(29) ont montré un lien causal entre le cannabis et le risque de développer un trouble psychotique, indépendant de la consommation d'autres drogues et des traits de personnalité. Deux études de 2002 (30) (31) ont confirmé l'émergence plus fréquente de symptômes psychotiques chez des individus sans signes cliniques préalables de psychose, en cas de prise de cannabis. Ils ont également mis en évidence une augmentation des symptômes négatifs (par exemple l'anhédonie) en relation avec la dose de cannabis.

Sur la base de ces études, on arrive à la conclusion que le cannabis peut augmenter la vulnérabilité durant la phase prémorbide et prodromique, et provoquer un début de la maladie plus précoce. Elle aggraverait également l'évolution de la maladie en favorisant le développement vers la chronicité. Les études épidémiologiques n'ont pas à l'heure actuelle confirmé l'augmentation de l'incidence des troubles schizophréniques, mais plusieurs travaux permettent de penser que les troubles psychotiques, au sens large, sont plus fréquents.

Dans tous les cas, la consommation de cannabis a des effets négatifs sur la psychose. En phase aiguë, les délires et la désorganisation de la pensée sont aggravés. Les actes agressifs augmentent et l'effet des médicaments anti psychotiques semble s'amoinrir à la suite d'une consommation de cannabis. A long terme, les rechutes sont plus fréquentes et plus précoces chez les patients présentant des troubles psychotiques selon Linszen et Lenior (32). Pour le pronostic à long terme, un abus de cannabis augmente le risque d'évolution vers la chronicité et les troubles du comportement avec des actes délictueux. La réinsertion sociale est plus difficile et l'entourage a plus de difficulté à soutenir le malade. Pour éviter de revivre des expériences psychotiques angoissantes, certains jeunes patients parviennent à l'abstinence de cannabis, mais nombre de patients ne sont pas capables d'arrêter leur consommation ; ils restent dans un état d'intoxication chronique, et tombent dans un double piège : la psychose et la toxicodépendance. Ce groupe de patients avec un double diagnostic ne cesse d'augmenter et il est nécessaire d'adapter les structures thérapeutiques à ce problème complexe. La relation entre cannabis et psychose est aussi confirmée par une étude de 2013 montrant une augmentation de l'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien durant la phase psychotique aiguë (33).

#### 2.3.1.2.6. Mémoire (14)

Les effets sur la mémoire seraient dus à l'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 au niveau de l'hippocampe. Les cannabinoïdes diminueraient la potentialisation et la dépression à long terme au niveau des neurones de l'hippocampe. Les conséquences d'une consommation de cannabis seraient donc la diminution de la qualité d'apprentissage et de la mémoire de travail. Cependant la prise de substance n'aurait pas d'impact sur les éléments de la mémoire auxquels l'individu fait appel sans

même avoir conscience du phénomène de stockage préalable, qu'on appelle la mémoire de référence.

Physiologiquement, les endocannabinoïdes sont libérés par stimulation des neurones hippocampiques, ce qui suggérerait un rôle tonique dans le contrôle physiologique de la mémoire. Une expérience sur des souris CB1 -/- semble aller dans le même sens car celles-ci se comporteraient mieux que leurs congénères sauvages dans un test de mémorisation hippocampiques.

#### 2.3.1.2.7. Syndrome amotivationnel et dépression

Le syndrome le plus fréquent reste le syndrome de démotivation aussi appelé syndrome amotivationnel qui apparaît chez les usagers réguliers. Il se caractérise par une baisse de l'activité, des altérations intellectuelles et des perturbations sociales, scolaires et professionnelles. Le sujet se désintéresse de son environnement, il est passif, ses pensées sont floues, il éprouve des difficultés de concentration.

Ces effets psychiques seraient en rapport avec la distribution des récepteurs cannabinoïdes 1, qui sont présents notamment dans le cortex et l'hippocampe, centres de la mémoire et de la cognition. Voilà pourquoi une prise chronique peut faire apparaître des troubles cognitifs et de la mémoire.

Les preuves établissant un lien entre la consommation de cannabis chez les adolescents et la dépression sont contradictoires, la plupart des revues récentes signalant une association, mais reconnaissant que l'ajustement pour les facteurs de confusion peut réduire ou éliminer cette association (34) (35).

#### 2.3.2. Effets physiques (22)

D'autres effets peuvent se manifester tels qu'une vasodilatation des vaisseaux de la conjonctive provoquant une rougeur oculaire et une vasodilatation d'autres vaisseaux pouvant aboutir à une diminution de la pression artérielle et la survenue de maux de tête, une sécheresse buccale, une augmentation de la fréquence cardiaque, une légère baisse de la température corporelle et une augmentation de l'appétit. Une consommation de cannabis peut affecter la circulation sanguine artérielle, notamment au niveau des artères des membres inférieurs. L'arrêt de circulation peut conduire à l'obligation d'amputer le membre. Cette arthrite concerne la population jeune et constitue une urgence.

Des complications peuvent apparaître telles qu'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaire et pulmonaire, des arythmies cardiaques, bronchopneumopathie, bronchite chronique, une majoration des symptômes respiratoires.

Des études ont montré (36) que la consommation de cannabis pouvait favoriser la survenue d'infarctus du myocarde, d'artérites des membres inférieurs et d'accidents vasculaires cérébraux. Les cas décrits comme ayant subi un infarctus du myocarde étaient des sujets de moins de 30 ans sans antécédent familiaux cardiovasculaires, sans hypercholestérolémie, sans surcharge pondérale, sans diabète, sans hypertension artérielle mais avec une consommation de cannabis régulière. Cela dit, son rôle exact n'est pas défini d'autant que les consommateurs de cannabis consommaient également du tabac ou d'autres substances illicites. Cependant, en mettant en parallèle la symptomatologie de l'infarctus du myocarde et les événements lors d'une consommation de cannabis, les hypothèses seraient :

- Une stimulation du système nerveux sympathique et une inhibition du système nerveux parasympathique cardiovasculaire entraînant une tachycardie, une augmentation de la pression artérielle et une altération du baroréflexe entraînant une hypotension orthostatique qui mène à la syncope.
- Une hyperexcitabilité des oreillettes et des ventricules qui seraient la cause d'une fibrillation auriculaire aigüe ou de mort subite par fibrillation ventriculaire.
- Une réponse inflammatoire de la paroi artérielle avec activation des plaquettes, la formation de LDL oxydé et une augmentation du facteur VII qui conduit à la déstabilisation de plaque athéromateuse.
- Une augmentation de la carboxyhémoglobine sanguine conduisant à une hypoxie secondaire.
- Des propriétés analgésiques qui diminuent la sensation de douleur, qui peut être ressentie notamment lors d'un infarctus du myocarde, retardant ainsi un diagnostic d'infarctus du myocarde.

Ces différents évènements peuvent mener à la formation d'un thrombus coronaire par rupture de plaque ou sur érosion endothéliale, la pérennisation de ce thrombus et la survenue d'une ischémie myocardique.

En plus du risque lié à la consommation concomitante de cannabis et de tabac, la combustion de la marijuana a ses propres effets carcinogènes. Ainsi la marijuana contient, comme la fumée de tabac, du chlorure de vinyle, des phénols, nitrosamines et des hydrocarbures aromatiques cycliques, ces espèces étant pour la plupart carcinogènes. Le benzopyrène, qui est également cancérigène, est présent dans la fumée de marijuana à une concentration plus élevée que dans la fumée du tabac. D'autres études vont dans le même sens : une biopsie de la muqueuse bronchique du fumeur de marijuana sans problème clinique apparent montre plus d'anormalités que les non-fumeurs en considérant les marqueurs moléculaires de croissance tels que Ki-67, le récepteur de croissance épidermique (EGFR), et le niveau de ploïdie de l'ADN (DNA ploidy) qui est un marqueur d'instabilité génétique

D'autres facteurs pourraient se rajouter, quant à l'augmentation des risques pulmonaires lors de l'inhalation de cannabis tels que la profondeur de l'inhalation qui serait supérieure à celle pratiquée lors de la consommation de tabac ainsi que la rétention de la fumée qui se veut plus élevée.

### 2.3.3. Effets moteurs

Les effets moteurs pourraient être dus au rôle inhibiteur des endocannabinoïdes sur le contrôle de la motricité au niveau du striatum. Cet effet s'opposerait aux effets facilitateurs de la dopamine. De plus, le cervelet intervient également dans les actions motrices des cannabinoïdes telles que l'ataxie et la perte de coordination.

### 2.3.4. Effets antinociceptifs (37)

Les endocannabinoïdes modulent la nociception par des mécanismes supraspinaux, spinaux et périphériques. Ils modulent les phénomènes qui permettent l'intégration, au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'action des nocicepteurs. La micro-injection centrale de cannabis a permis d'identifier différentes

régions responsables de ces réponses : la substance grise périaqueducule et la partie rostroventromédiane du bulbe rachidien. Une partie des effets anti nociceptifs centraux semble due à la modulation de l'activité du système inhibiteur descendant. Au niveau spinal, les cannabinoïdes (CB) sont efficaces pour inhiber la transmission au sein des fibres nociceptives de petit diamètre, et ils diminueraient la libération de neurotransmetteurs tels que la substance P ou le peptide relié au gène calcitonine (CGRP) responsables de la transmission de la douleur. De plus, les récepteurs vanilloïdes participeraient à ces réponses antinociceptives. Enfin, au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 jouent un rôle synergique d'inhibition des stimulus nociceptifs. Une libération d'AEA et de palmityl éthanolamine a ainsi été démontrée dans des modèles de douleurs d'origine inflammatoire.

### 2.3.5. Fertilité et grossesse

Des études montrent une réduction du nombre de gamètes chez l'homme ainsi qu'un comportement anormal de ceux-ci conduisant à une impossibilité à féconder l'ovule. Chez la femme, le cannabis augmente le risque de kystes fonctionnels de l'ovaire, associés parfois à des problèmes d'infertilité. De plus, l'aptitude du THC à passer les membranes et la barrière placentaire, du fait de son faible poids moléculaire, pourrait affecter le neurodéveloppement fœtal et des observations vont dans le sens d'une hyperactivité, une impulsivité et des symptômes d'inattention dans l'enfance. Les métabolites du cannabis sont également détectables dans plusieurs types de tissus humains, incluant le placenta, le liquide amniotique et le fœtus. Les effets du cannabis sur le développement du fœtus peuvent être subtiles et ne pas être détectables pendant plusieurs mois après la naissance, les étiologies de certains signes neurologiques tels que les comportements agressifs ou autres problèmes neuropsychiques sont cependant difficiles à attribuer sans équivoque à l'exposition au cannabis, à cause de leur origine qui peut être multifactorielle comme la pauvreté, la consommation parentale de drogue et les comorbidités psychiatriques. Sa consommation lors de la grossesse a un impact négatif sur le poids de naissance.

Les effets, liés à la consommation pendant la gestation tiennent du fait que les cannabinoïdes endogènes et les récepteurs cannabinoïdes sont exprimés tôt dans le développement fœtal du cerveau. Les récepteurs CB1 sont identifiables dans la substance blanche et les régions de prolifération des cellules et sont impliqués dans des événements

critiques du neurodéveloppement, comme la prolifération neuronale, la migration et la synaptogénèse. Les endocannabinoïdes sont aussi un pivot pour la régulation de l'engagement des cellules progénitrices neurales et leur survie. L'exposition au cannabis durant la grossesse peut donc induire une stimulation supra physiologique du système endogène cannabinoïde, qui peut alors perturber l'ontogenèse de la signalisation cannabinoïde endogène et interférer avec la synaptogénèse et le développement des interconnexions neuronales. De plus, il apparaît que l'exposition au cannabis durant la grossesse peut aussi perturber le développement des systèmes de neurotransmetteurs. Les neurones dopaminergiques sont exprimés très tôt dans le développement du cerveau et exercent des effets trophiques sur les cellules neuronales.

L'exposition au cannabis durant la grossesse affecterait la maturation du système dopaminergique suite à la perturbation de l'activité de la tyrosine hydroxylase. Cette enzyme limite la vitesse de la synthèse de la dopamine, qui peut avoir un impact sur la maturation des cellules cibles dopaminergiques. Les perturbations dans la fonction de la dopamine ont donc été associées avec une augmentation du risque de désordres neuropsychiatriques, comme l'addiction aux drogues, la schizophrénie et la dépression. Une étude montre une réduction spécifique des niveaux d'expression d'ARNm des récepteurs dopaminergiques D2 dans le noyau basal de l'amygdale, surtout chez les fœtus de sexe masculin. Par contre, aucune altération dans l'hippocampe ou le striatum caudal pour les niveaux d'expression des récepteurs dopaminergiques et récepteurs CB1 n'a été observée. Le THC prénatal a été aussi décrit comme diminuant le précurseur endogène de l'enképhaline et augmentant l'expression des récepteurs sérotoninergiques et opioïdes dans les modèles animaux. Les changements qui pourraient advenir concernant les futurs comportements à risques d'addiction et de dépression chez les humains sont encore incertains. (38) (39)

De plus, au niveau animal, il a été observé que l'exposition prénatale au cannabis a un impact sur les fonction glutamatergiques et GABAergiques (40). Ces neurotransmetteurs ont un impact sur la cognition, la mémoire, les processus de prolifération, migration, différenciation et survie lors du développement nerveux ainsi que de nombreux mécanismes neurobiologiques.

Le système endogène cannabinoïde a un rôle crucial dans le maintien et la régulation précoce de la grossesse. Les études sur placenta humain ont déterminé que le récepteur CB1 est présent dans toute les couches de la membrane placentaire et que la stimulation de

ces récepteurs pourrait impacter la croissance fœtale en inhibant la prolifération cytotrophoblastique. Dans une large population basée sur des cohortes prospectives, la consommation maternelle de cannabis durant la grossesse pourrait être associée à une baisse de croissance et un petit poids à la naissance lors d'une consommation de cannabis continue au cours de la grossesse. Ces effets sur la croissance restent significatifs, même après ajustement sur les variables de confusion possibles, comme l'exposition au tabac et l'auto déclaration de l'utilisation de cannabis (augmentant la possibilité de biais de sélection). A ce jour, il n'y a pas d'association prouvée entre l'exposition au cannabis et l'avortement spontané ou la formation de fœtus anormaux.

Même si quelques études animales indiquent que le cannabis peut être tératogène à des doses très élevées, il n'y a pas de lien formel entre l'utilisation du cannabis pendant la gestation et les malformations congénitales chez les humains. L'association entre l'utilisation du cannabis pendant la grossesse et une malformation : la laparoschisis, qui est une fermeture incomplète de la paroi abdominale, reste sans fondement.

Il est difficile de conclure formellement sur les effets du cannabis lors de sa consommation au cours de la grossesse. En effet, des éléments tels qu'une naissance prématurée, une diminution du périmètre crânien, une petite taille, la mortinatalité, de graves anomalies congénitales ou même le faible poids de naissance, ont donné des résultats différents suivant les études. De plus, les risques évalués ne concernaient que l'exposition par voie inhalée et non d'autres voies. Il faut noter également que le cannabis n'est rarement que la seule substance consommée, la consommation de cannabis et de tabac se faisant quasiment systématiquement de façon concomitante.

### 2.3.6. Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (CHS) (22) (41)

Ce syndrome, encore appelé syndrome d'hyperémèse cannabique, est décrit la première fois en 2004 en Australie. Il est essentiellement caractérisé par des nausées, vomissements incoercibles et des douleurs abdominales. D'autres symptômes peuvent être retrouvés dont la perte de poids, l'agitation et les brûlures de la peau qui sont des effets indirects dues aux prises de douches très chaudes. Dans ce syndrome, les examens complémentaires cliniques et paracliniques ne retrouvent pas d'anomalies et les symptômes s'atténuent à l'arrêt de la consommation.

Ce syndrome se compose de 3 phases : une phase prodromique, une phase hyperémèse et une phase de récupération

La phase prodromique est caractérisée par des nausées matinales, des sensations de vomissements imminentes et un inconfort au niveau abdominal. Cette phase peut durer des semaines, voire des années.

La deuxième phase regroupe des symptômes tels que des vomissements incoercibles avec des nausées intenses, persistantes, invalidantes, ainsi que des douleurs abdominales. La complication la plus fréquente étant une déshydratation qui peut mener à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Des œsophagites, ainsi qu'une perte de poids liées aux vomissements peuvent également survenir. Les crises douloureuses durent en général moins de 7 jours.

La dernière phase correspond à l'amélioration puis la disparition des symptômes. Elle survient le plus souvent de 24 à 48h après l'arrêt de la consommation mais peut être plus longue, le temps que la substance s'élimine de l'organisme.

Le profil type des patients affectés par ces symptômes sont les consommateurs réguliers de cannabis : journaliers ou hebdomadaires et qui l'utilisent depuis au moins un an.

Les traitements médicamenteux conventionnels tels que métoprolol et dompéridone, des antiémétiques, ne donnent pas d'effets significatifs sur les nausées et vomissements. Un bain chaud ou une douche chaude soulagent les nausées et vomissements. Des essais avec l'utilisation des benzodiazépines se sont également avérés efficaces. Des traitements complémentaires pour éviter une déshydratation s'avèrent souvent nécessaires.

Des classifications ont été proposées, notamment par Simonetto et al (42) qui ont établi en 2012 des critères diagnostics. Ainsi, le seul critère obligatoire est une consommation de cannabis de plus d'un an. Les autres critères sont déclinés en majeurs et mineurs. Les critères majeurs concernent des nausées et vomissements cycliques majeurs, une résolution des symptômes après l'arrêt de la consommation, une amélioration des symptômes avec prise de bains et de douches chaudes, des douleurs abdominales, épigastriques ou péri-ombilicales, ainsi qu'une consommation hebdomadaire de cannabis. Les critères mineurs sont une perte de poids de plus de 5kg, un patient âgé de moins de 50 ans, une prédominance matinale des symptômes, un transit intestinal normal, des examens complémentaires négatifs qu'ils soient endoscopiques, radiologiques ou biologiques.

Les critères du Rome IV (41) pour le syndrome d'hyperémèse :

- Vomissements épisodiques stéréotypée ressemblant en terme d'apparition, de durée et de fréquence
- Présentation après une consommation excessive et prolongée de cannabis
- Soulagement des épisodes de vomissements par l'arrêt prolongé de la consommation de cannabis
- Peut être associé à un comportement de baignade pathologique (bains chauds ou douches prolongés)

Les critères doivent être remplis au cours des 3 derniers mois et l'apparition des symptômes doit se faire au moins 6 mois avant le diagnostic.

Le comité des lignes directrices du syndrome d'hyperémèse cannabique a proposé un ensemble de critères révisés pour optimiser le diagnostic. Il est plus spécifique et prend en compte les motifs de consommation, et en particulier la durée de suivi requise pour établir le diagnostic. Ce test est basé sur l'observation de cas. Les critères sont les suivants :

- Episodes stéréotypiques de vomissements ressemblant au syndrome cyclique de vomissement (CVS), en termes de début, et de fréquence  $\geq 3$  épisodes par an. Ce CVS est caractérisé par des épisodes sévères et récurrents de nausées et vomissements sans cause apparente.
- Durée d'utilisation  $> 1$  an précédent le début des symptômes
- Fréquence d'utilisation  $> 4$  fois par semaine en moyenne

La résolution des symptômes doit suivre une période d'arrêt du cannabis au minimum de 6 mois ou au moins égal à la durée de qui s'étend sur trois cycles typiques chez un patient.

Il est question d'apporter des précisions par rapport au Rome IV, concernant la durée de consommation étayée par la littérature actuelle et qui montre que la consommation prolongée de cannabis à forte dose précède le développement du CHS dans la majorité des cas décrits. La plupart des patients des séries de cas et des rapports de cas ont déclaré avoir consommé quotidiennement du cannabis pendant plus d'un an. Les consommateurs occasionnels ne sont donc pas considérés comme pouvant présenter le CHS.

Un autre point important est la durée du suivi après l'abstinence de cannabis. Une évaluation continue en ambulatoire, avant de poser un diagnostic de CHS, est

essentielle étant donné la nature épisodique de la maladie. Par exemple, un patient qui a connu 3 cycles / an tout en consommant régulièrement du cannabis devrait être suivi pendant au moins un an après l'abstinence de cannabis pour établir un diagnostic de CHS. De même, un patient, avec un épisode toutes les 6 semaines, devrait être suivi pendant environ 4 à 5 mois après l'arrêt du cannabis. La durée exacte de l'abstinence au cannabis avant que la résolution ou la réduction des épisodes du CHS ne se produise, dépend probablement de la durée, de la quantité et de la fréquence de la consommation de cannabis et des facteurs génétiques qui pourraient influencer la réponse au cannabis.

L'explication de ce syndrome pourrait être liée au récepteur CB1. Celui-ci est présent dans les aires du cerveau où se situe le complexe dorsal du nerf vague qui est connu pour engendrer des vomissements. Le rôle du récepteur CB2 dans la nausée et le vomissement est moins clair.

#### 2.4. Intoxications chez les enfants (43)

Une étude rétrospective multicentrique menée en France entre 2004 et 2014 dans 21 régions a permis d'inclure 235 enfants âgés de moins de 6 ans. Les critères d'inclusions étaient des symptômes cliniques compatibles avec la prise de cannabis, c'est-à-dire des symptômes neurologiques aigus tels que de la somnolence, une ataxie, une hypotonie ou une hypertonie, des crises d'épilepsies, un coma, une conscience altérée, une agitation, une euphorie, une mydriase et des tests toxicologiques positifs. En revanche, les patients de plus de 6 ans, asymptomatiques ou ceux dont l'intoxication au cannabis n'a pas été prouvée n'ont pas été inclus. Parmi ces enfants inclus, 71% étaient âgés de 18 mois ou moins.

La résine de hashish était la forme ingérée majoritaire à 72% en prenant en compte les deux périodes de 2010 à 2014 et de 2004 à 2009. La résine de hashish constituait 73% des formes consommées lors de la période de 2010 à 2014 et 69% sur l'intervalle 2004 à 2009. La période 2010-2014 a été marquée par une augmentation des intoxications au plan national et un nombre plus élevé de comas. Les enfants intoxiqués étaient plus jeunes entre l'année 2004 et l'année 2014 et le taux d'exposition au cannabis des enfants âgés de moins de 6 ans est passé de 5,4 à 15,4 pour 10 000 intoxications. Les intoxications des enfants sont plus fréquentes, les enfants intoxiqués plus jeunes et les intoxications plus

sévères. Les admissions annuelles ont augmenté d'un facteur de 13 sur 11 ans. Le nombre d'appel au PCC français a augmenté de 133%

Entre 2004 et 2014 le nombre de cas sévères a augmenté d'un facteur de 20 et d'un facteur de 4 entre 2013 et 2014. Le délai moyen entre l'ingestion et l'admission était de 4h et 24min +/-3h et 6minutes. Le lieu des intoxications était la maison parentale dans 72% des cas. L'ingestion était la voie principale d'intoxication à 75%. Les symptômes cliniques prédominants étaient les symptômes neurologiques. 83 enfants soit 35% avaient au moins 1 critère de sévérité. 53% des enfants admis avec un coma ont été admis durant l'année 2014. On a diagnostiqué une défaillance respiratoire chez 14 patients ce qui a requis une assistance ventilatoire pendant un temps égal ou inférieur à 24 heures. Les tests sanguins métaboliques de base ont été effectués sur 178 patients soit 76% et a révélé des anomalies chez 40 enfants. Cela inclut un fort taux de glucose pour 14 cas, une hyponatrémie ( $\leq 130\text{mmol/L}$ ) pour 8 cas, une acidose métabolique pour 5 cas et une défaillance fonctionnelle rénale pour 5 cas. La recherche d'autres substances toxicologiques a été menée et s'est révélée positive dans 213 cas.

88% des enfants ont été hospitalisés pour lesquels 27 enfants l'ont été dans une unité de réanimation ou unité de soins intensifs. La consommation parentale de cannabis a été indiquée dans 146 cas soit 62%, parmi cela, 72% déclarent être des utilisateurs réguliers.

La période la plus récente a été marquée par le nombre de comas qui est passé de 4,4% de 2004 à 2009 à 16,9% entre 2010 et 2014 avec un odds ratio de 4,9. L'augmentation des intoxications et comas a été comparée à la concentration de THC dans la résine saisie par la douane française pendant la même période et les 2 courbes suivent la même croissance.

## 2.5. Liés au mode de consommation

### 2.5.1. Combustion du cannabis

On peut observer une inflammation des bronches comparable à celle des fumeurs de tabac à cause des substances irritantes retrouvées dans la fumée. La fumée de cannabis est mutagène et cancérigène et expose à des cancers des voies aérodigestives et des bronches, avec un risque augmenté s'il y a association de la consommation de tabac et de cannabis.

### 2.5.2. Ingestion du cannabis

La prise de cannabis par voie orale peut engendrer des crampes, ballonnements, douleurs gastriques et des troubles du transit. Ces phénomènes sont spontanément résolutifs.

### 2.5.3. Bang artisanal

La pipe à eau artisanale ou bang a pu provoquer des complications respiratoires mortelles telles que des hémorragies alvéolaires toxiques. Ce symptôme serait lié aux anhydrides d'acides qui sont dégagés lors de la combustion incomplète du bang en matière plastique. Les anhydrides d'acides provoquent des irritations sévères de la muqueuse qui peuvent aller jusqu'à l'hémorragie et ils peuvent réaliser le « syndrome anémie et hémorragie intra alvéolaire » décrit en 1979 par Herbert et Orford qui se manifeste par une hémoptysie et une hémolyse intravasculaire.

## 3. Dépistage (44)

### 3.1. Généralités (45)

Le dépistage peut être réalisé par un laboratoire médical ou réalisé par le patient ou une tierce personne, suite à l'achat d'un test de dépistage en vente libre dans le commerce.

Le dépistage peut être effectué par des méthodes immunochimiques, soit à l'aide d'automates, soit en utilisant des tests rapides qui permettent d'obtenir un résultat en quelques minutes. Pour des raisons de sensibilité et de spécificité, ces méthodes immunochimiques sont, à ce jour, exclusivement réservées à l'urine. Du fait de la possibilité de résultats faussement positifs (dus à des réactivités croisées avec d'autres substances), tout résultat positif obtenu par méthode immunochimique doit obligatoirement être confirmé par une méthode séparative spécifique.

La confirmation de la consommation fait appel à des méthodes séparatives, chromatographiques. Actuellement, la méthodologie de référence est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CPG-SM). Le sang est considéré comme étant le seul milieu biologique adapté à des fins de confirmation. En

effet, seul le sang analysé par CPG-SM permet de différencier principes actifs et métabolites inactifs, et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative. Il permet en outre d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. C'est pourquoi l'analyse du sang par CPG-SM est la seule méthodologie acceptable dans tout contexte médico-légal incluant les accidents de la voie publique.

Les méthodes de dépistage peuvent être qualitatives ou quantitatives. La méthode qualitative permettant de vérifier l'absence ou la présence de drogue dans l'échantillon. Elles utilisent un réactif chimique qui est calibré pour réagir à un certain seuil de présence et ainsi donner un résultat positif si le seuil est dépassé ou négatif s'il ne l'est pas. Les méthodes quantitatives, quant à elles, mesurent la quantité de drogue de l'échantillon. Les différents tests et dosages se basent sur des échantillons biologiques d'urine, de sang, de cheveux ou de salive.

Les durées de détection mentionnées en suivant sont approximatives car de nombreuses données peuvent faire varier ces durées. De plus, selon le mode d'usage, la détection des substances peut se faire quelques minutes à quelques heures après sa consommation.

### 3.2. Dosages capillaires (46)

Les produits recherchés sont essentiellement les principes actifs : THC et le métabolite THC-COOH en plus faible quantité.

Les tests capillaires sont pratiqués sur une mèche de cheveux. Ils permettent de retracer une consommation sur le long terme mais restent difficiles à réaliser, coûteux et ne sont en pratique que rarement utilisés. Ainsi, le THC présent dans la partie du cheveu la plus proche du crâne reflète une consommation récente mais s'il est retrouvé dans les pointes des cheveux, ceci exprime une consommation plus ancienne. Cette analyse est quantitative et a pour avantage de retracer une consommation sur une période beaucoup plus longue qu'avec les autres méthodes de dépistage. La couleur des cheveux et les différents traitements subis par les cheveux ne changent en rien le résultat de ces examens. Il faut cependant attendre au minimum 10 jours entre la consommation et le test pour que les premières traces de toxique puissent apparaître dans les cheveux. La croissance des cheveux s'effectue à la vitesse de 1cm par mois, chaque centimètre de cheveux correspondra en moyenne à 1 mois de consommation. Ainsi un prélèvement de cheveux mesurant 3cm explique la consommation des 3 derniers mois.

D'un point de vue technique, ce test ne sera fiable que si les quantités de cheveux prélevés sont suffisantes. Pour avoir une idée précise de la période de consommation, les cheveux prélevés doivent avoir le même âge.

### 3.3. Tests urinaires

Dans les urines, la présence de substances peut être détectée 3 à 5 jours après une consommation occasionnelle et 30 à 70 jours après une consommation régulière. On retrouvera principalement dans les urines, le métabolite du THC : le THC-COOH ou acide 11nor- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolcarboxylique. Il suffit de déposer quelques gouttes d'urine dans un puits comportant le réactif. Le niveau de positivité est établi à 50 ng/ml. Certains tests en France sont positifs à 20 ou 25 ng/ml. C'est le dosage actuellement le plus souvent pratiqué mais incertain quant à ses conclusions, en raison de la possibilité de résultats faussement positifs. Son intérêt est qualitatif.

### 3.4. Dosages sanguins

Dans le sang, le THC est détectable 2 à 8 heures après la consommation occasionnelle et jusqu'à 1 mois après l'arrêt s'il s'agit d'un usage intensif et quotidien. Le 11-carboxy-THC est détectable jusqu'à 72h après la dernière consommation. Ce dosage peut également être demandé par les forces de l'ordre suite à un test salivaire positif dans le cadre d'un contrôle routier pour quantifier la drogue présente dans le sang. Dans ce cadre, le niveau de positivité est établi à 1mg/L.

### 3.5. Tests salivaires

Le passage des cannabinoïdes du flux sanguin vers la salive est très faible ; la présence de THC y est essentiellement due au phénomène de séquestration buccodentaire lors de l'inhalation. On recherche donc le THC et non les métabolites du THC. L'examen se déroule en recueillant de la salive dans un récipient soit via un crachat, un écouvillon, voir en mastiquant un matériau inerte. Ce test a donc l'avantage de ne pas être invasif. La consommation de cannabis est détectable 6 à 8 h après l'arrêt de la consommation lors d'un usage occasionnel et jusqu'à 24h, voire jusqu'à 8 jours si l'usage est quotidien et intensif. Ces tests sont jugés assez fiables. Le seuil légal de positivité est établi en France

à 15 ng/ml de salive. La technique des kits est uniquement qualitative et de sensibilité aléatoire.

C'est par ailleurs le mode de dépistage mis à disposition de la police depuis 2008 mais comme les tests urinaires, ils doivent être validés par une prise de sang qui nécessite un « tiers » médical.

#### 4. Addiction et abus (47) (48)

##### 4.1. Généralités

Le glissement de la consommation occasionnelle à l'abus puis l'addiction se fait par une modification progressive du comportement. Le but initial de l'usage de cannabis étant le plaisir. Ensuite, ce comportement est poursuivi par habitude s'appuyant sur des automatismes mentaux et pour empêcher les conséquences émotionnelles négatives et non plus pour l'effet hédonique recherché au départ. Le dernier stade sera la perte de contrôle de l'usage avec un besoin compulsif de consommer le produit.

L'abus sera donc défini par un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes. Ceci conduit l'individu à négliger ses obligations scolaires, professionnelles ou sociales.

La consommation excessive de cannabis peut mener à l'addiction qui correspond à l'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne. La poursuite de ce comportement se fait en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. L'individu aura ainsi tendance à s'isoler et à chercher à se procurer la substance.

L'individu pourra être dépendant psychologiquement et aura ainsi besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la simulation que la substance lui apporte, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit.

L'addiction est définie par le DSM V par les critères suivants : une perte de contrôle de soi, l'interférence de la consommation sur les activités scolaires ou professionnelles, ou encore la poursuite de la consommation malgré la prise de conscience des troubles

qu'elle engendre. Cela conduit au craving ou recherche compulsive qui consiste en un besoin majeur et incontrôlable de la substance, contre la raison et la volonté.

Une dépendance physique peut aussi se faire sentir. Il s'agit d'un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage avec apparition de symptômes physiques en cas de manque et l'apparition d'une tolérance avec consommation quotidienne nettement augmentée.

Pour comparaison, voici des tableaux qui expriment le risque de dépendance physique, de dépendance psychique et la tolérance en fonction de la substance consommée (cf *Tableau I*, cf *Tableau II*, cf *Tableau III*).

*Tableau I - Dépendance physique, psychique et tolérance selon la substance consommée (OMS, 1971)*

<b>Substance/</b>	<b>Dangerosité</b>	<b>Dépendance physique</b>	<b>Dépendance psychique</b>	<b>Tolérance</b>
<b>Cannabis</b>		Minime	Moyenne modérée	à Possible à fortes doses

*Tableau II - Classification de la dangerosité des drogues (Rapport Pelletier, 1978)*

<b>Substance</b>	<b>Dépendance psychique</b>	<b>Dépendance physique</b>	<b>Tolérance</b>
<b>Cannabis</b>	1	0	0

La classification s'échelonne de 0 à 4. 0 étant égal à nulle, 1 à faible, 2 à moyenne, 3 à forte, 4 à très forte. Cette classification fait suite au rapport de la mission d'études sur l'ensemble des problèmes de la drogue de 1978 mené en parti par Pelletier M., une avocate française.

*Tableau III - Classification dangerosité des drogues (Rapport Roques, 1998)*

	<b>Dépendance physique</b>	<b>Dépendance psychique</b>	<b>Neuro-toxicité</b>	<b>Toxicité générale</b>	<b>Dangerosité sociale</b>
<b>Cannabinoïdes</b>	faible	faible	nulle	Très faible	faible

Cette classification a été inscrite dans le rapport sur la dangerosité des produits mené par le professeur Bernard Roques, professeur français membre de l'Académie des sciences en 1998.

Depuis ces dernières classifications, la dépendance psychique et physique sont prouvées et décrites notamment dans le DSM-V.

#### 4.2. Circuit de la récompense (25)(49)

Ce phénomène de dépendance est expliqué par ce qu'on appelle le circuit de la récompense. Les différentes structures du circuit se retrouvent le long du faisceau médian du télencéphale et touchent ainsi l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale, le noyau accumbens, le septum et le cortex pré frontal. Son but est de renforcer certains de nos comportements en apportant la motivation à l'accomplissement de comportements qui sont essentiels à la vie humaine.

Le principal neurotransmetteur est la dopamine, aussi appelée hormone du bonheur car elle joue un rôle dans le plaisir. La dopamine est libérée dans le noyau accumbens.

Les phénomènes de dépendance ou d'addiction sont liés à un dérèglement de ce circuit. Une consommation de substance psychoactive perturbera le fonctionnement de ce circuit. La répétition des consommations va amener le cerveau à développer des mécanismes pour s'adapter et intégrer la consommation du produit dans son fonctionnement normal. C'est ainsi qu'une absence de consommation entrainera un dysfonctionnement du cerveau et un mal être du patient. Les symptômes éprouvés par le patient sont divers, nous en reparlerons par la suite.

Le cannabis va stimuler la libération de dopamine dans le noyau accumbens (cf Figure 23). La dopamine étant l'hormone du bonheur, sa libération conduit à une sensation

de satisfaction. Le système de récompense, dans lequel est incluse la dopamine, est indispensable aux éléments de survie car il sert à motiver à la réalisation d'actions indispensables à la vie, telles que la satisfaction des besoins vitaux comme la nourriture et la reproduction. Ainsi, il implique 3 composantes qui sont la composante affective qui correspond à la récompense, la composante émotionnelle qui correspond à la motivation à obtenir la récompense et la composante cognitive qui correspond aux apprentissages ou conditionnements. La sensation agréable donne l'envie à l'individu de reproduire la situation.

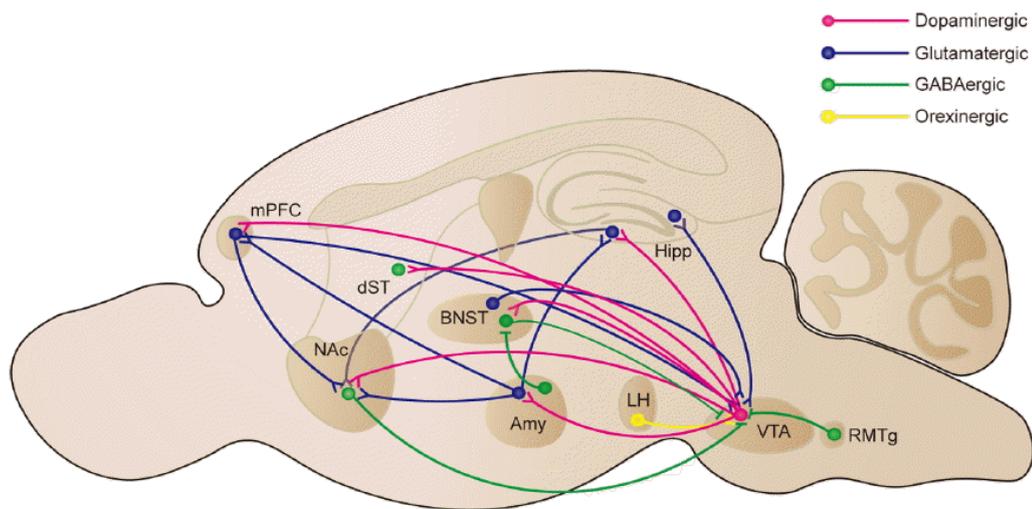


Figure 23 - Schéma du circuit de la récompense

Source : molcells.org

Le système de récompense est la base neurobiologique de la motivation et de l'apprentissage. Il permet d'intégrer des expériences émotionnelles importantes dans la vie. Un élément de vie positif aura pour effet d'activer les voies mésolimbiques dopaminergiques et permettra une mémorisation de cette information. Ce système a également comme fonction la régulation du stress et l'attention ou la capacité à la résolution de problèmes.

En présence du THC, des dysfonctions cognitives, des altérations directes de la voie mésolimbique ainsi que des changements dans le fonctionnement de l'hippocampe peuvent apparaître suite à une forte stimulation aiguë des voies mésolimbiques dopaminergiques. Le sentiment recherché lors d'une consommation est le sentiment d'euphorie, cependant cet état peut dériver en dysphorie et en anxiété avec des attaques

de panique. On voit même apparaître, lors de dosages plus élevés, des symptômes psychotiques avec des idées délirantes de persécution ou des troubles de la perception.

Les symptômes d'une intoxication aiguë et d'une intoxication chronique diffèrent. En ce sens, lors de prises isolées, des troubles de l'attention et de la prise de décisions apparaissent, suite à une altération des processus inhibiteurs nécessaires à la hiérarchisation de l'information. D'autres effets à court terme sont résumés dans le Tableau IV.

*Tableau IV - Effets à court terme du cannabis (25)*

<b>Biologie</b>	<b>Symptômes</b>
Augmentation de la dopamine (voies mésolimbiques et mésocorticales)	Euphorie, dysphorie Anxiété, attaque de panique Idées délirantes Troubles de la perception Hallucinations Troubles de l'attention
Inhibition GABA et glutamate	Réduction de la motricité
Blocage de l'acétylcholine (hippocampe)	Troubles de la mémoire

Une consommation régulière et importante à plus long terme ne donnera plus cet effet stimulant du système dopaminergique mais engendrera, à l'inverse, une perte de l'activité du système dopaminergique. C'est à partir de ce moment qu'on peut observer un désinvestissement social et professionnel. On parle alors de troubles «hédoniques» liés à une prise régulière de cannabis durant plusieurs années. Des doses élevées sur le long terme peuvent entraîner le développement d'une tolérance avec un risque de symptômes de sevrage (cf ).

Tableau V - Effets à long terme du cannabis (25)

Biologie	Symptômes
Désactivation dopaminergiques (voies mésolimbiques et mésocorticales)	Apathie, anhédonie  Tolérance  Sevrage (agitation, insomnies, anxiétés, actes agressifs)  Dépendance  Troubles de l'attention et de l'élaboration de l'information complexe
Neurotoxicité (hippocampe)	Troubles de la mémoire

Lors d'une rechute, le phénomène de dépendance peut se réitérer plus rapidement qu'initialement.

#### 4.3. Génétique

La génétique et le caractère de l'individu peuvent avoir un impact sur la susceptibilité à développer une addiction qu'il s'agisse d'une addiction au cannabis ou aux autres substances psychotropes en général. Des études ont établi que les influences génétiques additives contribuent aux troubles liés à l'usage du cannabis (50). Les facteurs héréditaires expliqueraient entre 30 et 80% de la variance du risque de dépendance.

Pour appuyer ce propos, une étude de 1998 menée par Bierut et coll a fait l'analyse de la transmission des comorbidités en ce qui concerne l'alcool, le cannabis, la cocaïne et le tabac chez 1 212 patients dépendants à l'alcool, issus de l'étude COGA (Collaborative study on the genetics of alcoholism) et 2 755 apparentés au premier degré. 217 sujets contrôles et 254 de leurs apparentés ont été recrutés dans la population générale. Les critères de recrutement étaient la présence d'un mois de symptôme établi d'abus ou de dépendance. Les résultats obtenus montrent que la prévalence de l'abus chez les apparentés au premier degré des sujets dépendants à l'alcool est de 44% avec 20% d'abus ou de dépendance au cannabis. Les prévalences étant supérieures à celles observées chez les sujets issus de la population générale. Cette étude montre donc une augmentation du risque d'abus de substance chez les apparentés de sujets présentant une dépendance à

l'alcool ou à une autre substance psychoactive et confirme l'existence d'un lien partiellement spécifique pour le cannabis. Cette augmentation correspondrait à un risque multiplié par 8. Ce risque spécifique avec le cannabis est moins important que pour les opiacées (odds ratio = 10), mais supérieur à celui observé pour l'alcool ou la cocaïne. Il faut souligner la difficulté de ces études nécessitant de très larges groupes du fait de la fréquence de la comorbidité de la consommation des différentes substances (51).

Le gène codant pour l'enzyme FAAH pourrait également jouer un rôle dans l'addiction au cannabis. Dans plusieurs études, une mutation dans l'exon 3 convertissant un résidu de proline en thréonine montre un risque de dépendance à une substance. Le risque réduit de dépendance pourrait être lié à une diminution de la FAAH conduisant à des niveaux accrus de cannabinoïdes endogènes qui peuvent améliorer le sevrage (52).

Plusieurs polymorphismes du récepteur au cannabis de type 1 sont exprimés dans le système nerveux central. Un polymorphisme répété (AAT)<sub>n</sub> a été étudié dans les populations de sujets toxicomanes. Une plus faible fréquence des allèles comportant moins de 4 répétitions a été montrée chez 92 sujets toxicomanes intraveineux, consommateurs de cocaïne ou d'héroïne pour la plupart mais tous abuseurs ou dépendants au cannabis, en comparaison de la population contrôle qui contenait 114 individus. Ces résultats semblent en accord avec les interactions fonctionnelles réciproques entre les systèmes cannabinoïdes et les systèmes dopaminergiques mésolimbiques. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une population chinoise de 750 abuseurs d'héroïne vs 396 contrôles ni non plus dans une population de 82 sujets toxicomanes caucasiens comparés à des contrôles (51).

#### 4.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'addiction est bien défini et repose sur des critères stricts définis par des institutions internationales de santé.

##### 4.4.1. DSM 5 (53)

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ou DSM5 créé par l'American Psychiatric Association (APA), qui est la plus grande association américaine de psychiatres travaillant ensemble sur les maladies mentales et troubles liés à l'usage de substances, énumère 11 caractéristiques pour le diagnostic de la dépendance :

- Un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance

- Une perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de la substance
- Une tolérance au produit addictif, c'est-à-dire une augmentation des quantités consommées pour avoir le même effet ou un effet diminué en cas d'utilisation d'une même quantité de substance
- La présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation
- L'incapacité à remplir des obligations importantes
- L'usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Des problèmes personnels ou sociaux
- Un désir ou des efforts persistants pour diminuer les doses
- Des activités réduites au profit de la consommation
- La poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Le nombre de critères présents indique la sévérité de l'addiction. L'addiction sera qualifiée de faible si 2 à 3 critères sont présents. Elle sera qualifiée de modérée si 4 à 5 critères sont présents et de sévère si 6 critères ou plus sont présents.

#### 4.4.2. CIM-10 (54)

Classification statistique internationale des maladies et problèmes de santé ou CIM-10 créée par l'organisation mondiale de la santé regroupe pour sa part 6 critères de dépendance. Sur ces 6 critères, au moins 3 doivent avoir été présents en même temps, au cours de la dernière année :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- Un syndrome de sevrage physiologique : quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;

- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

#### 4.4.3. ALAC (55)

Un questionnaire d'auto-évaluation, Alcohol Advisory Council (ALAC) est un questionnaire d'origine néo-zélandaise, pour poser ce diagnostic. Il est utilisé à la fois comme test de dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives. Voici les questions :

- Votre entourage s'est-il plaint de votre consommation de cannabis ?
- Avez-vous des problèmes de mémoire immédiate ?
- Avez-vous déjà eu des épisodes délirants lors d'usage de cannabis ?
- Considérez-vous qu'il soit difficile de passer une journée sans joint ?
- Manquez-vous d'énergie pour faire les choses que vous faisiez habituellement ?
- Vous êtes-vous déjà senti préoccupé par les effets de votre usage de cannabis ?
- Avez-vous plus de difficultés à étudier, à intégrer des informations nouvelles ?
- Avez-vous déjà essayé sans succès de diminuer ou d'arrêter votre usage de cannabis ?
- Aimez-vous planer, être défoncé(e), être « stone », dès le matin ?
- Etes-vous de plus en plus souvent défoncé(e) ?
- Avez-vous ressenti une envie très forte de consommer, des maux de tête, de l'irritabilité ou des difficultés de concentration quand vous diminuez ou arrêtez l'usage du cannabis ?

En fonction du nombre de réponses affirmatives, le test oriente sur le type d'usage du consommateur. Dans ce test, 3 réponses positives indiquent un usage problématique.

#### 4.4.4. CAST Cannabis Abuse Screening Test (3) (55)

Ce test a été rapporté par l'observatoire français des drogues et des toxicomanies. Il se fonde sur les enquêtes menées en population générale et ne se base pas sur la fréquence de consommation. Après la première question consistant à savoir si la personne a fumé

du cannabis lors des 12 derniers mois, en découle 6 items qui décrivent les comportements ou les difficultés rencontrés par les consommateurs dépendants.

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

4 réponses sont possibles à ces 6 questions et un nombre de points est attribué à chacune des réponses :

- Jamais : 0 points
- Rarement : 1 point
- de temps en temps : 2 points
- assez souvent : 3 points
- très souvent : 4 points

Un score est calculé en additionnant les points obtenus à chacune des questions. Ainsi, un score inférieur à 3 définit un usage sans risque, un score compris entre 3 inclus et strictement inférieur à 7 est défini comme à risque faible et un score égal ou supérieur à 7 constitue un risque élevé de dépendance.

#### 4.5. Prise en charge (19)

La prise en charge doit être faite au long cours et être pluridisciplinaire avec évaluation psychiatrique, médicale, générale et sociale.

Les patients sont pris en charge lors de consultations jeunes consommateurs présentes dans la majorité des départements français. 540 lieux de consultation sont dénombrés. Leur accueil est gratuit et la consultation peut être anonyme. Les consultations peuvent avoir également lieu dans des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) qui regroupent les centres spécialisés de soins aux toxicomanes et les centres de cure ambulatoire en alcoologie. Leur but est l'information, l'évaluation des usagers consommateurs de drogue, l'orientation du malade et de son entourage, ainsi que la prise en charge de la consommation à risque, de l'usage nocif ou de la dépendance au cannabis et autres substances psychoactives. D'autres lieux sont à disposition pour une recherche d'aide en cas d'usage problématique de cannabis : les maisons des adolescents, les points accueil écoute jeunes, la ligne téléphonique drogues info service et addictaide.fr.

Les thérapies utilisées peuvent être cognitives ou comportementales. Elles ont pour but de changer le comportement du patient vis-à-vis de la substance. Un entretien doit avoir lieu pour chercher les motivations propres au patient et augmenter la motivation au changement, améliorer l'image de lui-même et pour responsabiliser le sujet. Il s'agit d'établir les quantités consommées, les difficultés psychologiques et éventuelles pathologies sous-jacentes.

La prise en charge médicamenteuse conduit à la prescription d'anxiolytiques comme l'hydroxyzine ou un hypnotique de courte durée pour éviter les syndromes de sevrage qui entraînent irritabilité et troubles du sommeil. Ces symptômes apparaissent dans les 2 à 5 jours après l'arrêt de la consommation. Parfois un neuroleptique sédatif peut être nécessaire si la consommation est importante.

En fait, il n'existe pas de traitement spécifique à la dépendance au cannabis. Des recherches ont porté sur le Rimonabant, qui un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 et médicament initialement utilisé pour ses effets anorexigènes mais qui a été retiré du marché en 2008. La Buspirone aurait un effet sur le craving, l'irritabilité et le sentiment d'anxiété. Ces recherches n'ont pas permis de prouver l'efficacité. D'autres pistes médicamenteuses sont la Naltrexone, le Divalproate de sodium ainsi que la Mirtazapine. La Naltrexone, utilisée surtout dans le traitement de l'alcoolisme, réduirait les effets positifs du cannabis. Le Divalproate de sodium est un anti convulsivant qui permet de

diminuer les envies de cannabis. La Mirtazapine, anti dépresseur permet d'améliorer l'humeur au moment du sevrage. Elle atténue aussi les troubles du sommeil, l'anxiété et l'irritabilité, qui sont des symptômes retrouvés.

## 5. Cadre légal (56)

Un cadre légal est posé en 1893, suite à la mise en évidence par la Commission du chanvre que l'abus de la consommation de cannabis peut induire ou entretenir des désordres psychiques graves, comme les « psychoses du chanvre » ou les cas de « folies cannabidiques ». Cette loi fait suite à un rapport effectué sur les effets d'une consommation de cannabis dans les colonies britanniques, tout particulièrement en Inde.

### 5.1. National

Le THC issu du cannabis est inscrit sur la liste des stupéfiants. L'utilisation du cannabis est règlementée par le code de la santé publique et le code pénal.

En France, est votée, le 12 Juillet 1916, une loi prohibant le recours au cannabis ainsi qu'à d'autres psychotropes. Pour autant, celui-ci restera commercialisé en mélange avec le tabac en Afrique du Nord pendant encore quelques années.

En 1953, la détention et la consommation des sommités florifères et fructifères du plant femelle de cannabis est interdite. En 1970, une loi permet d'appliquer une sanction pénale en cas d'usage public et privé de cannabis.

Selon l'article R5132-86 du code la santé publique « sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

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

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

Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le

directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées sur proposition du directeur général de l'agence par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé . »(57)

Cet article R.5132-86 est modifié par le décret n°2013-473 du 5 juin 2013 en y ajoutant la partie suivante : « ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport d'importation, d'exportation, de détention, d'offre de cession, d'acquisition ou d'emploi lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. » (58)

#### 5.1.1. Utilisation licite

Toutes les variétés et les parties de plantes ne sont donc pas autorisées. Elles sont listées. Les graines et les fibres seulement peuvent être utilisées et la teneur de la plante elle-même ne doit pas être supérieure à 0,2 % en THC. En revanche, le produit fini ne doit pas pour autant contenir de THC. L'utilisation des fleurs est interdite. Lorsqu'il n'est pas utilisé à des fins commerciales ou industrielles, la production, la détention et l'emploi sont interdits. Seules les variétés sans activités stupéfiantes sont autorisées. Ces normes permettent de réserver l'emploi du cannabis à l'industrie. Les domaines impliqués dans cette catégorie sont : le textile, l'automobile, le bâtiment, la papeterie et le commerce : pêche, oisellerie, cosmétique, alimentation humaine et jardinerie.

Une évolution suite au décret n° 2013-473 au Journal Officiel du 5 juin 2013, annule la restriction du code de la santé publique interdisant la production, la fabrication, transport, importation, exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi de cannabis et des tétrahydrocannabinols. Ceci a pour conséquence de permettre

la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés.

### 5.1.2. Utilisation illicite (3) (9)

Selon l'article L.3421-1 du Code de la santé publique, l'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750€ d'amende. Cette interdiction concerne à la fois l'usage public et privé, la culture, l'achat, la consommation, la détention, le don, la revente, le transport. A noter que la loi ne fait pas de différence entre les drogues. Son usage est considéré comme un délit pénal. Les peines sont doublées lorsqu'il est question de vente ou de don à des mineurs.

Depuis la loi du 3 février 2003, toute personne ayant conduit après usage de substances classées comme stupéfiants est passible d'une peine de 2 ans d'emprisonnement et de 4500 € d'amende. Cette peine peut être majorée si la personne se trouvait également sous l'emprise de l'alcool (plus de 0,5 g par litre dans le sang), les peines sont portées à 3 ans d'emprisonnement et à 9 000 € d'amende. Des contrôles avec un dépistage d'usage de stupéfiants peuvent être réalisés par les services de police ou de gendarmerie.

Le trafic de stupéfiants peut aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros.

Concernant le sport, cette substance fait partie des produits dopants. Un contrôle urinaire qui s'avère positif lors d'un contrôle anti dopage peut entraîner une suspension par la fédération sportive.

Il est difficile de légiférer sur ces substances car leur composition varie systématiquement. Par exemple, entre 2008 et 2016, plus de 169 nouveaux cannabinoïdes ont été recensés par le système d'alerte précoce de l'Union européenne sur les drogues.

Plus récemment, la loi du 23 mars 2019 de programmation et de réforme pour la justice a mis en place le principe d'une amende forfaitaire, expérimentée dans certaines villes depuis juin 2020, en cas d'usage illicite de stupéfiants.

## 5.2. Niveau européen

### 5.2.1. Pays-Bas (59)

Au Pays-Bas, les coffee-shops ont le droit de vendre du cannabis et souvent la consommation a lieu sur place. Les coffee-shops ont commencé à apparaître dans les années 70. Ils sont licenciés par la municipalité et deux tiers des municipalités néerlandaises ne l'autorisent pas. En 2014, sur les 591 coffee-shops approximativement un tiers étaient situés à Amsterdam.

La vente et la possession personnelle est punissable de prison dans les lois néerlandaises mais les coffee-shops sont tolérés à condition d'adhérer à des critères stricts publiés dans une directive du procureur général. Pendant longtemps, la production du cannabis n'était pas tolérée dans ce pays. Cette anomalie d'un point de vue légal était connue comme le « back door problem ». C'est seulement en 2017 qu'une loi visant à légaliser la production de cannabis aux Pays-Bas a été votée.

Cette tolérance est liée au fait que la législation distingue les drogues dures dont la réglementation est plus stricte et les drogues douces dont fait partie le cannabis. Néanmoins, l'usage du cannabis n'est pas autorisé dans les boîtes de nuit, bars, festivals ou proche des écoles. Le parlement a adopté en 1996 des règles sur ces drogues : les drogues dures sont strictement interdites, qu'il s'agisse de vente, d'achat, production, détention ou même distribution à titre gratuit, la publicité est interdite, la consommation doit être en accord avec le respect de l'ordre public, la vente est interdite aux mineurs et un poids maximal de 5 grammes de cannabis par transaction et par personne doit être maintenu. Au-delà de ces 5g, une amende pouvant atteindre 3 500 euros peut être infligée au détenteur de cannabis et au-delà de 30g de cannabis, le détenteur sera passible de 2 ans d'emprisonnement et d'une amende jusqu'à 16 750 euros.

En mai 2002, une loi visant à restreindre l'accès des coffee-shops aux seuls détenteurs d'une carte spécifique réservée aux résidents Hollandais a été promulguée mais fut abandonnée donnant la possibilité aux communes de décider de l'entrée des touristes dans les locaux.

### 5.2.2. Espagne (60)

En Espagne, la consommation et la culture du cannabis ne sont pas sanctionnées si elles restent dans la sphère privée. Les délits considérés par la loi sont la vente à autrui et le trafic de drogue, qui sont des délits pénaux. En effet, l'article 38 du Code Pénal

espagnol interdit la vente de cannabis, mais pas celle des graines, ni la culture et la consommation personnelle dans les lieux privés. En cas de contrôle, l'individu impliqué devra prouver que sa culture est à usage personnel, au risque d'encourir une peine de prison de 1 à 3 ans. La limite légale sur la quantité de cannabis en possession d'un consommateur n'existe pas, la seule limite étant la consommation personnelle. Quant à l'usage thérapeutique, il est régulé par les ordonnances hospitalières ou médicales en Espagne.

Des clubs de fumeurs sont apparus en Espagne. Ils produisent et consomment ensemble du cannabis. Ces clubs sont tolérés par les autorités et ne sont ouverts qu'aux personnes majeures. Le premier club social de cannabis, le Club de Casadones de Cannabis de Barcelona, a ouvert en 2001. Barcelone en contiendrait environ entre 100 et 150 qui regrouperaient plus de 165.000 personnes. C'est également le cas du Pays-basque qui compterait 77 clubs.

En 2013, le gouvernement a durci les sanctions, notamment pour la possession et la consommation sur la voie publique en supprimant la possibilité de substituer les amendes reçues par un traitement de désintoxication pour les majeurs et en sanctionnant avec des amendes allant de 1.000 à 30.000 euros. Elle est ensuite complétée par la Ley Orgánica 4/2015 qui par son article 36, dit que "sont considérées comme des infractions graves la réalisation d'actes de plantation et production illicites de drogues toxiques, de stupéfiants ou de substances psycho-tropiques dans les lieux visibles par autrui". Des actes passibles d'une amende comprise entre 601 et 30.000 euros. La législation s'est donc durcie, que ce soit au niveau des tarifs des amendes (double de celles fixées auparavant puisqu'elle débutaient à 300 euros), comme sur les points désormais sanctionnés. En cas de récidives ou si des quantités importantes de cannabis sont impliquées dans l'infraction, l'amende sera comprise entre 30.001 et 60.000 euros.

### 5.2.3. Portugal (61)

En 2001, la loi 30/2000, sur la décriminalisation de la possession et de l'utilisation de drogue à usage personnel, est approuvée. Ces infractions sont désormais des infractions administratives. Cependant, la culture et la vente restent des infractions, le but du gouvernement étant de se concentrer sur les traitements plutôt que sur les sanctions. La loi autorise le consommateur à posséder une quantité de cannabis équivalente à 10 jours de consommation individuelle. Les personnes arrêtées pour possession ou consommation de petites quantités à usage personnel doivent se faire évaluer par une

commission constituée d'un expert juridique et 2 professionnels de santé pour vérifier si un traitement est nécessaire pour lutter contre la dépendance.

### 5.3. International

#### 5.3.1. Généralités

Le cannabis est sous le coup de la convention unique sur les stupéfiants du 30 mars 1961 modifiée par le protocole de 1972. Cette conférence internationale s'est tenue au siège de l'organisation des nations unies du 24 janvier au 25 mars 1961 dans laquelle 73 états étaient représentés. Son but était de réduire le nombre d'organismes chargés de sa réglementation et d'instaurer des règles de contrôle de la matière première. Ainsi le cannabis et la résine de cannabis sont classés dans les listes I et IV de la convention unique des nations unies et le THC dans la liste I. Le tableau I faisant état des substances à risque d'abus et d'effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne et le tableau IV des substances ayant des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable. Ce classement se base sur les données issues de l'OMS et des données issues de la pharmacodépendance. C'est aussi lors de cette convention que sont définis le cannabis et la résine de cannabis. Le cannabis étant défini comme les sommités florifères ou fructifères de la plante (à l'exclusion des graines et des feuilles qui ne sont pas accompagnées des sommités) dont la résine n'a pas été extraite, quelle que soit leur dénomination. La résine représente la résine séparée, brute ou purifiée, obtenue à partir de la plante de cannabis.

#### 5.3.2. Canada (19) (62)

La production, distribution et détention de cannabis à usage récréatif sont légalisés depuis octobre 2018. Le cannabis est produit sous licence, la limite est de 30g par individu, dans la plupart des provinces. Il est possible de cultiver jusqu'à 4 plants à domicile. Il est cependant toujours interdit aux mineurs de consommer, distribuer ou détenir du cannabis. Depuis la légalisation, l'usage en population générale a augmenté en particulier chez les hommes et les 45 ans et plus mais reste stable chez les jeunes de moins de 25 ans.

#### 5.3.3. USA (63) (64) (65) (66)

Dans la loi fédérale sur les substances contrôlées de 1970, l'agence fédérale de lutte contre la drogue a défini le cannabis comme une substance de l'annexe 1, c'est-à-dire une substance dont l'usage médical n'est pas accepté et dont le risque de dépendance est élevé. On retrouve notamment dans cette annexe I, la marijuana et ses composants cannabinoïdes, le THC et l'héroïne. Elle a aussi rendu illégal la consommation de cannabis récréatif et médical. Dans les années 70, les peines varient d'un état à l'autre.

En 2012, l'état de Washington et en 2014, le Colorado, ont adopté des lois pour autoriser la consommation récréative de cannabis chez les adultes, à condition qu'il ne soit pas consommé en public et qu'il soit vendu dans des magasins agréés. Ensuite, 6 autres Etats et le district de Columbia ont adopté ces lois récréatives sur la marijuana. Dans l'Etat de l'Oregon, le cannabis est légal pour usage récréatif, ainsi que pour son usage médical (cf Figure 24). Les conditions sont un âge de 18 ans minimum pour un usage thérapeutique et 21 ans minimum pour l'usage récréatif. Des limites sur la quantité possédée sont néanmoins en vigueur.

Des Etats autorisent également l'usage médical, nous y reviendrons dans la partie sur les thérapeutiques.

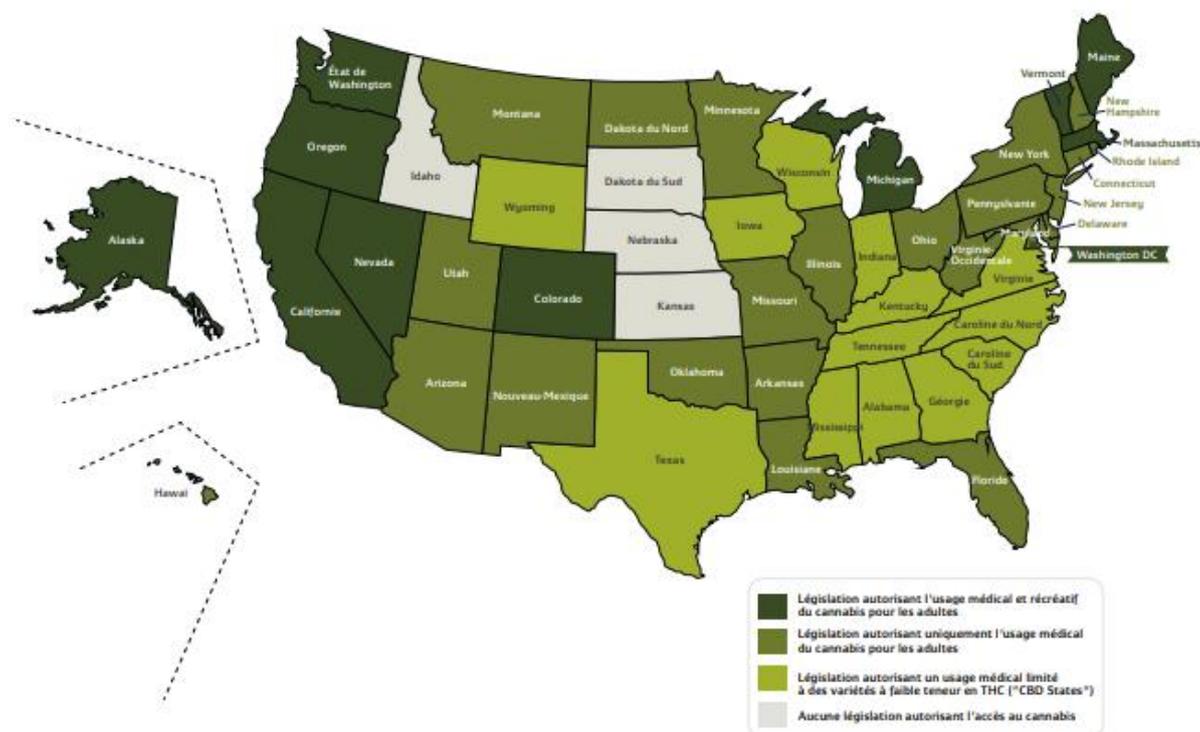


Figure 24 - Juridictions des Etats-Unis qui autorisent l'utilisation récréative, médicale et qui n'autorisent pas le cannabis (OFDT, 2019)

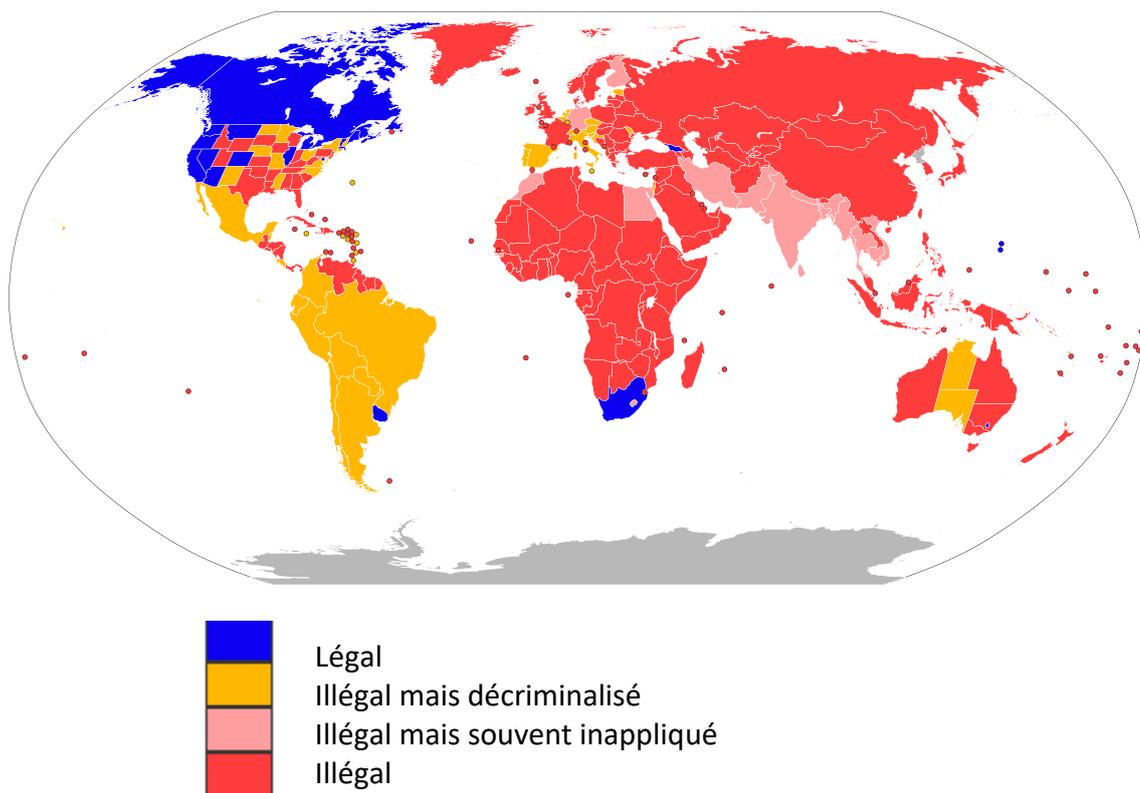


Figure 25- Carte mondiale montrant le statut légal de la consommation récréative du cannabis

Source : Jamesy0627144, <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons, août 2018

## 6. Thérapeutique

### 6.1. Législation des médicaments (58) (67) (68) (69)

A l'heure actuelle, la plupart des pays d'Europe autorisent le cannabis médical. D'autres pays ne faisant pas parti de l'Europe, comme le Canada, les Etats-Unis, l'Uruguay ou Israël autorisent aussi ces médicaments.

#### 6.1.1. France

Les établissements pharmaceutiques qui fabriquent des produits contenant des substances stupéfiantes doivent avoir l'autorisation de l'ANSM et ces établissements doivent détenir un ordonnancier et un registre spécial des entrées et sorties de ces produits.

L'obtention de l'autorisation de l'ANSM doit aussi se faire dans le cadre du commerce extérieur pour toute importation ou exportation et dans l'exercice du métier de grossiste répartiteur. Un récapitulatif annuel des quantités reçues, utilisées, cédées et en stock en fin d'année doit être effectué annuellement.

Concernant les produits revendiquant des propriétés thérapeutiques et dérivant des cannabinoïdes, ils doivent être autorisés par la commission européenne ou l'ANSM et ne contiendront que du tétrahydrocannabinol et/ou du CBD.

Ces molécules sont très encadrées et appartiennent à la législation des stupéfiants. Ainsi ils ne peuvent pas être prescrits pour plus de 28 jours et leur prescription doit être faite sur des ordonnances sécurisées.

Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) dénommé "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France" a par ailleurs été créé pour un an par l'ANSM. Ce Comité scientifique temporaire a été créé le 10 septembre 2018 pour évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique. Ce comité estime qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique pour les patients dans des situations cliniques spécifiques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques, médicamenteuses ou non, qu'il soit utilisé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques. Une liste de ces situations a été émise et regroupe les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles, les épilepsie sévères et pharmacorésistantes, les soins de support en oncologie, les situations palliatives, la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques. Un suivi des traitements est souhaité afin d'évaluer la balance bénéfice/risque et les effets indésirables de ces médicaments. Le comité estime que la voie d'administration par inhalation de fumée sera exclue du fait de sa potentielle toxicité.

En pratique, le traitement issu du cannabis qu'il soit sous forme sublinguale ou inhalée avec l'huile et les fleurs séchées pour vaporisation, par formes orales : solution buvable et capsules d'huile, ne pourra être initié que par des médecins spécialistes des indications visées et qui exercent dans des centres de référence, sur tout le territoire. La participation se fera sur la base du volontariat. De plus, les médecins prescripteurs devront avoir suivi une formation avant de le prescrire. En parallèle, un suivi des patients par la mise en place d'un registre national électronique recueillera également les premières données cliniques françaises d'efficacité et de sécurité. Les premières indications du cannabis thérapeutique concerneront les douleurs chroniques et réfractaires aux thérapeutiques déjà disponibles. On sait que dans le cas de la sclérose en plaques, il peut

y avoir un effet sur la spasticité qu'il s'agisse des spasmes ou des raideurs musculaires douloureuses. Il peut aussi être utile chez des personnes souffrant d'atteintes de la moelle épinière, paraplégiques ou tétraplégiques ou encore contre certains effets douloureux de lésions nerveuses induites par des chimiothérapies anticancéreuses.

Depuis le 5 juin 2013 un décret au journal officiel français permet la délivrance d'une AMM des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés.

En France, l'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 est conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

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

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU de cohorte et les ATU nominatives. L'ATU dite de cohorte concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elle s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. L'ATU dite nominative s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. La prescription doit s'appuyer sur le référentiel.

Une décision du 15 octobre 2019 DG n°2019-365 en 5 articles a été publiée :

- article 1<sup>er</sup> : créé auprès du directeur général de l'ANSM pour une durée de 6 mois à partir de la date de nomination des membres, comité « mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical en France ».

- article 2 : chargé de rendre des avis sur le cahier des charges pour : les médicaments utilisés pendant l'expérimentation, le contenu des formations destinées aux professionnels de santé, contenu du registre de suivi des patients ; les recommandations à destination des prescripteurs.
- article 3 : Les membres du Comité scientifique temporaire sont désignés par le directeur général de l'ANSM pour une durée de six mois. Ces membres sont choisis en raison de leurs compétences notamment dans les domaines de la thérapeutique, de la neurologie, de la cancérologie, de la douleur, des soins palliatifs, de la pharmacologie et pharmacocinétique, de la pharmacogénosie, de la toxicologie et de la surveillance des produits de santé. Ils pourront notamment être des professionnels de santé et des représentants de patients. Les membres du Comité pourront conduire leurs travaux notamment à partir d'auditions.
- article 4 : Le Secrétariat du Comité scientifique temporaire est assuré par la Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
- article 5 : La présente décision sera publiée sur le site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

#### 6.1.2. International

Au Canada, le droit de prescription est donné aux médecins ainsi qu'aux infirmières praticiennes qui doivent remplir un formulaire spécifique. Un contrat doit être signé avec le patient et un document spécifiant les modalités de prescriptions sont remis aux professionnels de santé. Il en va de même en Australie et aux USA. Au Canada et en Australie, le cannabis provient de producteurs agréés.

La première loi autorisant l'usage médical du cannabis date de 1996 en Californie. Depuis d'autres Etats ont permis cette autorisation (cf Figure 24). En 2017, aux Etats-Unis, le cannabis est légal pour l'utilisation à des fins médicales dans 25 Etats et le district de Columbia. Les produits à usage médical sont alors disponibles dans des dispensaires ou sur internet, sans pour autant que tous les produits ne soient approuvés par la FDA (Food and Drug Administration), autorité américaine responsable de la protection de la santé du public en s'assurant de la sécurité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires ; des produits biologiques et des dispositifs médicaments. En 2019, 28 états ont également adopté ce texte avec des variations selon les Etats. C'est ainsi qu'une étude analysant de 1999 à 2010 les différents Etats d'Amérique, confronte

le nombre de décès par overdose d'opioïdes prescrits entre les Etats permettant l'usage de cannabis thérapeutique et ceux ne l'autorisant pas. La comparaison des données montre que les états autorisant le cannabis médical ont un nombre d'overdoses d'opioïdes diminué suite à la légalisation de celui-ci dès la première année. Les Etats avaient un taux annuel moyen de mortalité par surdosage d'opioïdes inférieur de 24,8% (70).

## 6.2. Le THC de synthèse

### 6.2.1. Dronabinol/ Marinol® (71)

Le Marinol® (dronabinol) est obtenu à partir d'extraits purs de *C. sativa*. Il se présente sous la forme d'une huile encapsulée de 2,5, 5 et 10mg. En 1985, il a l'autorisation de vente de la FDA en accord avec le National Cancer Institute (NCI) dans les indications de traitement des nausées et des vomissements chez les patients sous chimiothérapie, sa vente ne se faisant que dans les pharmacies hospitalières. Dans un second temps, l'AMM est élargie en 1992, au traitement de l'anorexie associée à une perte de poids des patients atteints du SIDA. Ce médicament est le seul à avoir cette indication. C'est par la suite, en novembre 1998, que sa commercialisation se fait également dans les officines de ville avec des conditions de prescription moins strictes.

Depuis 2004, il est disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU sous forme de gélules dosées à 2,5, 5 et 10mg. Cette ATU fournie par l'ANSM est nominative. Les conditions d'accès sont assez strictes avec obligation d'une demande par un médecin hospitalier et justification d'une inefficacité des autres thérapeutiques disponibles et pour une durée limitée.

Il est commercialisé aux Etats-Unis avec l'approbation de la FDA en 1985, au Canada, en Afrique du Sud, en Australie et en Nouvelle Zélande.

Le Marinol® dispose d'une ATU pour les indications suivantes : « douleurs résistantes aux traitements standards, affections inflammatoires du système nerveux, maladie d'Unverricht-Lundborg, stimulation de l'appétit, syndrome de Gilles de la Tourette, dystonie résistante aux traitements usuels, douleurs paroxystiques. Ses indications sont les douleurs neuropathiques centrales et périphériques après échec des traitements de première ou deuxième ligne avec des antidépresseurs tricycliques, des anti-épileptiques, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

(IRSNA), le Versatis®, Qutenza® et les opioïdes forts tels que le tramadol. Dans ce cas, la prescription est réservée aux médecins exerçant dans des centres anti douleur.

En 2013, 95 demandes d'ATU ont été enregistrées et depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, 105 demandes ont été enregistrées dont 77 instaurations de traitement, l'indication concernait en majorité les douleurs neuropathiques. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (base e-Saturne) rapporte que depuis 2006, 377 patients ont été traités par Marinol®. Les données récentes sur tout le territoire font état de 207 patients mis sous Marinol® entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2016.

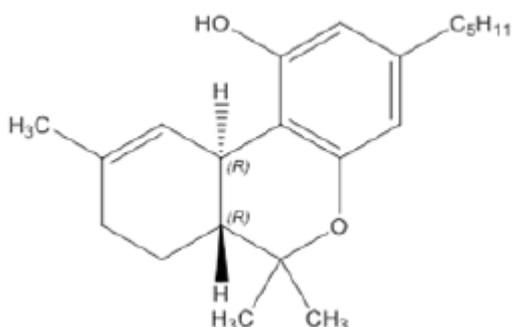


Figure 26 - Structure chimique du Dronabinol

#### 6.2.2. Nabilone / Cesamet®

Le Cesamet® (nabilone) est disponible depuis 1982. Il s'agit d'un analogue synthétique du THC. Il est conditionné en boîtes de 20 capsules dosées de 0,5 à 1 mg de nabilone. Ce médicament peut être prescrit en gélules pour traiter les nausées et les vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse et pour stimuler l'appétit. Ce médicament est seulement disponible au Canada, en Australie, au Royaume-Uni et en Irlande. Il est également approuvé par la FDA.

#### 6.2.3. Epidyolex® (72)

L'Epidyolex®, à base de cannabidiol, se présente sous forme de solution buvable et est également autorisé en France sous ATU pour la prise en charge de certaines formes d'épilepsies rares et sévères en adjuvant au clobazam dans les formes insuffisamment contrôlées dans le syndrome de Lennox-Gastaut, dans le syndrome de Dravet, pour les patients de 2 ans et plus et en association à au moins un traitement anti-épileptique indiqué

dans le syndrome de Lennox-Gastaut ou le syndrome de Dravet. Le service médical rendu est qualifié d'important par la haute autorité de santé. Ce médicament doit être prescrit sous réserve d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer et le patient ne doit pas faire l'objet d'une hypersensibilité à la molécule. Il est également disponible aux Etats-Unis.

#### 6.2.4. Sativex® (68) (73)

##### 6.2.4.1. Présentation

Le Sativex® est une association de THC et CBD (nabiximols). Il ne s'agit pas d'un cannabinoïde synthétique mais d'un extrait d'un phénotype sélectionné et cloné pour obtenir une quantité stable et homogène de principes actifs. Il est disponible sous forme d'aérosol pour pulvérisation sublinguale ce qui lui permet d'être absorbé rapidement. Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. Il est également composé d'éthanol, de propylène glycol et d'essence de menthe poivrée.

Il a l'AMM depuis janvier 2014 pour le traitement symptomatique d'appoint des manifestations de la spasticité liée à la sclérose en plaques chez des patients insuffisamment soulagés par des traitements anti-spasmodiques de référence. Un désaccord sur le prix fait qu'il n'est pas commercialisé.

Ce médicament agit sur les récepteurs cannabinoïdes, distribués dans le système immunitaire et le système nerveux. Cependant le mécanisme exact par lequel il agit est encore inconnu.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont neuropsychiques et concernaient des étourdissements, de la somnolence et de la fatigue, ainsi que des effets gastro-intestinaux comme des nausées ou une sécheresse buccale.

Le CBD étant un puissant inhibiteur du CYP2D6, du CYP2C19 et du CYP3A4, il existe de possibles interactions médicamenteuses avec les autres médicaments métabolisés par ces mêmes voies, tels que les antiépileptiques. De plus, la sédation et la somnolence seraient majorées par l'association avec des benzodiazépines, une hépatotoxicité, une hyperammoniémie et une thrombopénie majorée par le valproate, une augmentation de l'INR avec la warfarine, une augmentation de la concentration en tacrolimus. Les effets indésirables propres au CBD seraient les troubles digestifs, la fatigue, troubles de l'appétit, troubles du comportement, dépression, risque suicidaire, ataxie, convulsions, voir état de mal épileptique.

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

Figure 27 - Prise en charge du Sativex® selon les Pays, HAS, 2014

Ce médicament est déjà utilisé dans 17 pays européens et dans d'autres pays non européens. À ce jour, le produit n'est pas commercialisé en France, à cause d'un désaccord sur son remboursement.

Au Canada, il est également utilisé pour d'autres indications comme le traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les adultes souffrant de sclérose en plaques et pour les patients adultes atteints d'un cancer avancé avec douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.

#### 6.2.4.2. Etudes retenues par la commission de transparence (74)

L'avis de la commission de transparence sur le Sativex® tient compte des résultats de 3 études de phase III (études GWMS 0106, GWCL 0403 et GWSP 0604). Les études

étaient menées en double aveugle dans l'indication de la sclérose en plaque. L'évaluation se faisant suite à un score de spasticité donné par le patient lui-même. Cette évaluation est effectuée à heure constante.

#### 6.2.4.2.1. Etude GWCL 0106

Les études se sont déroulées au Royaume-Uni et en Roumanie. Les critères d'inclusion étaient :

- souffrir de sclérose en plaque,
- un âge supérieur à 18 ans,
- une spasticité d'au moins 2 groupes de muscles avec un score de 2 ou plus sur l'échelle d'Ashworth. Ce test évalue la résistance qui survient lors d'un étirement passif du muscle évalué.
- une spasticité insuffisamment soulagée par le traitement antispastique en cours avant l'inclusion dans l'étude,
- un traitement antispastique stable dans au moins 30 jours précédant l'inclusion.

Le critère principal est une variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 6 semaines de traitement en comparaison du score moyen calculé sur les 7 jours initiaux.

Les critères secondaires étaient :

- le pourcentage de répondeurs (EEN = échelle d'évaluation numérique) diminution du score EEN – 11 supérieure ou égale à 30% et supérieure ou égale à 50%,
- échelle d'Ashworth modifiée,
- échelle ordinale de la fréquence des spasmes (score de 0 à 4),
- index de motricité,
- impression globale de changement du patient (score de 1 à 7)

189 patients ont été inclus. Parmi eux, 42% avaient déjà consommé du cannabis auparavant.

Sur les patients inclus, 75% du groupe THC/CBD et 65% des patients du groupe placebo ont également reçus un traitement antispastique en même temps.

15 patients ont arrêté le traitement avant la fin de l'essai. Parmi les arrêts prématurés, 12 faisaient partie du groupe THC/CBD dont 6 ont mis fin à l'essai pour cause d'évènement indésirable.

Au total 184 patients ont été analysés en ITT (analyse en intention de traiter, c'est-à-dire tous les patients randomisés et non que les patients qui ont rempli les obligations

du protocole) : sur les 5 patients exclus 3 patients n'ont pas eu d'évaluation initiale et 2 n'ont pas eu d'évaluation sous traitement. La durée médiane d'exposition a été de 42 jours.

Critères d'évaluation	THC / CBD n=120	Placebo n=64	p
Score de spasticité initial	5,49 (1,91)	5,39 (1,91)	
Variation moyenne	-1,18	-0,63	
Différence vs placebo*	<b>-0,52 (-1,03 ; -0,004)</b>		0,048
% de répondeurs (diminution ≥ 30%)	<b>40,0%</b>	<b>21,9%</b>	
Différence vs placebo (IC 95%)	18,1% (4,73 ; 31,52)		
OR (IC 95%)	OR 2,38 (1,21 ; 4,91)		0,014
% patients (diminution score ≥ 50%)	17,5%	9,4%	
Score d'Ashworth initial	2,41 (0,45)	2,44 (0,41)	
Variation moyenne	-0,64	-0,53	
Différence vs placebo*	-0,11		ns
Fréquence des spasmes initiale	2,27 (1,13)	2,54 (1,13)	
Variation moyenne	-0,39	-0,22	
Différence vs placebo*	-0,17		ns

\* ANCOVA ajustée sur le traitement, le centre et le score initial de spasticité

Le Sativex® a présenté une différence d'efficacité contre le placebo de -0,52 points sur l'échelle d'auto-évaluation de la spasticité. Le pourcentage de répondeurs avec une diminution ≥ 30% de la spasticité est significatif par rapport au placebo.

Les résultats sur les autres critères secondaires n'ont pas permis de montrer de différence entre le produit et le placebo.

En résumé, seul le critère d'amélioration du score de spasticité égal ou supérieur à 30% est amélioré lors de la prise de Sativex®.

#### 6.2.4.2.2. Etude GWCL 0403

Les études se sont déroulées au Royaume-Uni et en Roumanie. Les critères d'inclusion étaient :

- souffrir de sclérose en plaque et des signes de spasticité de plus de 3 mois
- un âge supérieur à 18 ans,
- Score moyen de spasticité à l'EEN-11, mesuré sur 6 jours, d'au moins 4 points
- une spasticité insuffisamment soulagée par le traitement antispastique en cours avant l'inclusion dans l'étude,
- un traitement antispastique stable dans au moins 30 jours précédant l'inclusion.

Le critère principal est une variation du score de spasticité moyen calculé sur 14 jours à 6 semaines de traitement en comparaison du score moyen calculé sur les 7 jours initiaux.

Les critères secondaires étaient :

- le pourcentage de répondeurs : diminution du score EEN – 11 supérieure ou égale à 30% et supérieure ou égale à 50%,
- échelle d’Ashworth modifiée,
- Index de Barthel
- temps de marche sur 10m
- impression globale de changement de l’aidant (score de 1 à 7)

337 patients ont été inclus, 167 recevaient le traitement et 170 étaient sous placebo. 32 patients ont arrêté prématurément le traitement.

335 patients ont été analysés en ITT.

Critères d'évaluation	THC / CBD n=166	Placebo n=169	p
Score de spasticité initial	6,77	6,48	
Variation moyenne	-1,05	-0,82	
Différence vs placebo*	<b>-0,23</b> (-0,59 ; 0,14)		ns
% de répondeurs (diminution du score $\geq$ 30%)	<b>31%</b>	<b>25%</b>	
Différence vs placebo (IC 95%)	6% (-4 ; 15)		ns
OR (IC 95%)	1,34 (0,83 ; 2,17)		
% de répondeurs (diminution du score $\geq$ 50%)	13%	11%	
Différence vs placebo (IC 95%)	2% (-5 ; 9)		ns
OR (IC 95%)	1,21 (0,62 ; 2,37)		

\* ANCOVA covariante score initial de spasticité, facteurs d’ajustement sur le traitement, centre, statut ambulatoire

L’étude n’a pas permis de montrer une différence thérapeutique par rapport au placebo.

Les résultats sur les autres critères secondaires n’ont pas permis de montrer de différence entre le produit et le placebo.

Les données d’efficacité des deux études précédentes (GWMS 0106 et GWCL 0403) ont été groupées. L’analyse groupée des variations de scores de spasticité des deux études a montré une différence entre le produit et le placebo de -0,34 point (IC 95% [-0,64 ; -0,04], p=0,027) sur les variations moyennes des scores de spasticité à 6 semaines de traitement. Les pourcentages de répondeurs (diminution du score EEN-11 de 30%) diffèrent entre les deux traitements : 35% sous THC/CBD versus 24% sous placebo avec un OR de 1,63 (IC 95% 1,10 ; 2,41, p=0,015).

#### 6.2.4.2.3. Etude GWSP 0604

Cette étude est menée suite à l'hypothèse qu'une diminution d'au moins 20% du score à l'échelle numérique EEN-11 à 4 semaines de traitement par l'association THC/CBD est prédictive d'une réponse clinique pertinente (diminution de 30% du score) après 16 semaines. Cette hypothèse a été suggérée suite à l'étude GWCL 0403 pour laquelle 94% des patients ayant subi une diminution de 30% du score EEN-1 à 14 semaines avaient vu une diminution de leur score EEN-11 de 20% pendant les 4 premières semaines de traitement.

Cette étude a été menée en double aveugle versus placebo avec des centres situés au Royaume-Uni, en Espagne, en Pologne, en République Tchèque et en Italie.

Les critères d'inclusion étaient :

- être majeur,
- être atteint d'une sclérose en plaque de plus de 6 mois avec des signes de spasticité depuis plus de 3 mois,
- un score moyen de spasticité à l'EEN-11 mesuré sur 6 jours d'au moins 4 points,
- une spasticité insuffisamment soulagée par le traitement antispastique en cours,
- un traitement antispastique/traitement de fond stable dans les 30 jours précédents l'inclusion.

Cette étude est séparée en 2 périodes :

- une période de pré-inclusion en simple aveugle : THC/CBD pendant 4 semaines
- une période randomisée en double-aveugle chez les patients avec une diminution d'au moins 20% du score à l'EEN-11 à la fin de la période de pré-inclusion : THC/CBD versus placebo pendant 12 semaines.

Les critères principaux d'évaluation sont une variation du score de spasticité moyen sur 7 jours à 16 semaines de traitement en comparaison du score moyen calculé sur 7 jours initiaux avec un recueil quotidien par le patient lui-même via l'EEN-11.

Les critères secondaires sont le pourcentage de répondeurs via une diminution du score EEN-11 supérieure ou égale à 30% et supérieure et égale à 50%, l'échelle d'Ashworth modifiée, l'échelle ordinale de la fréquence des spasmes, l'index de motricité, l'impression globale de changement du patient basé sur un score allant de 1 à 7, l'impression globale de changement du médecin avec un score de 1 à 7, une impression globale de changement de l'aidant avec un score de 1 à 7 et un score d'évaluation des perturbations du sommeil, un temps de marche sur 10 minutes et l'index de Barthel.

572 patients ont participé à l'étude dans la période de pré-inclusion de 4 semaines. 331 patients n'ont pas été randomisés dont 278 car ils ne répondaient pas aux critères

d'inclusion, 29 à cause d'effets indésirables, 10 à cause du retrait du consentement et 5 pour efficacité insuffisante.

Parmi les patients inclus, 85% recevaient au moins un autre traitement antispastique.

Parmi les non randomisés 50% avaient une amélioration du score EEN-11 de moins de 5% et 41% une amélioration comprise entre 5 et 20%.

Au total 241 patients ont été randomisés. 124 patients recevaient le traitement et 117 recevaient le placebo. Le score moyen initial à l'EEN-11 au moment de l'inclusion était de 6,9 points (+/- 1,25) et de 3,9 points (+/-1,51) après 4 semaines de traitement par THC/CBD en simple aveugle. 89% des patients ont reçu au moins un autre traitement pendant la période de double-aveugle. 17 patients ont arrêté le traitement avant la fin de la période en double aveugle.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évalués sous traitement)

Critères d'évaluation	THC / CBD n=124	Placebo n=117	P
Score de spasticité initial	3,87	3,92	
Variation moyenne	-0,19	0,64	
Différence vs placebo*	-0,84 (-1,29 ; -0,40)		0,0002
% de répondeurs (diminution ≥ 30%)	74%	51%	
Différence vs placebo (IC 95%)	23% (0,11 ; 0,35)		
OR (IC 95%)	OR 2,73 (1,59 ; 4,69)		0,0003
% patients (diminution score ≥ 50%)	45%	33%	
Différence vs placebo (IC 95%)	12%		ns
Score d'Ashworth initial	22,1 (14,82)	20,8 (13,28)	
Variation moyenne	0,08	1,83	
Différence vs placebo	-1,75		ns
Fréquence des spasmes initiale	5,61 (9,09)	5,29 (7,30)	
Variation moyenne	0,03	2,56	
Différence vs placebo	-2,53		0,005

\* ANCOVA covariante score initial de spasticité, facteurs d'ajustement sur le traitement, centre, statut ambulatoire

Les variations des scores à l'échelle d'évaluation numérique des perturbations du sommeil ont différé entre les deux groupes : -0,13 sous THC/CBD versus 0,75 sous placebo.

Le traitement par THC/CBD a permis d'obtenir une variation de -0,84 points sur l'échelle de la spasticité par rapport au placebo, correspondant à une différence de 23% de répondeurs. Le score initial de spasticité montre une différence significative de -0,84 par rapport au placebo.

Ainsi le score de spasticité initial, le pourcentage de répondeurs (diminution supérieure ou égale à 30%) et la fréquence des spasmes initiale montrent un résultat

significatif en faveur du traitement. A l'inverse, le pourcentage de répondeurs (diminution supérieure ou égale à 50%) et la variation du score d'Ashworth ne sont pas significatifs.

L'impression de changement global du patient a été qualifiée d'améliorée (score de 1 à 3) chez 77% des patients traités par THC/CBD contre 61% dans le groupe placebo et en ce qui concerne l'impression du médecin, il y a eu amélioration chez 78% des patients traités par THC/CBD contre 54% du groupe traité par placebo.

Les critères secondaires n'ont pas montré de différence significative entre les groupes.

#### 6.2.4.2.4. Profil de tolérance

A partir de 3 études cliniques de phase III contrôlées versus placebo (GWMS 0106, GWCL 0403, GWSP 0604), un profil de tolérance a été établi.

Ainsi 805 patients au total ont été exposés au produit pendant en moyenne 67 jours. 78% des patients ont éprouvé au moins un évènement indésirable en prenant du THC/CBD contre 66,4% des patients sous placebo. 9,8% des patients sous traitement par THC/CBD ont arrêté le traitement à la suite d'un évènement indésirable et 4,7% sous placebo.

Les effets indésirables répertoriés étaient classés comme suivant :

Type d'effet indésirable	Pourcentage des patients atteints dans le groupe THC/CBD	Pourcentage des patients atteints dans le groupe placebo
<b>Vertiges</b>	6,5	2,0
<b>Vision trouble</b>	1,9	0,4
<b>Sécheresse buccale</b>	6,1	3,1
<b>Nausées</b>	9,6	5,7
<b>Diarrhée</b>	5,5	3,9
<b>Constipation</b>	2,4	0,5
<b>Fatigue</b>	12,5	8,4
<b>Asthénie</b>	5,6	0,9
<b>Sensation d'ivresse / d'être anormal</b>	5,4	0,9
<b>Chute</b>	1,5	0,5

<b>Anorexie</b>	2,1	0,7
<b>Augmentation de l'anorexie</b>	1,4	0,4
<b>Etourdissements</b>	25	8,2
<b>Somnolence</b>	8,2	2,3
<b>Trouble de l'attention</b>	3,9	1,8
<b>Dysgueusie</b>	3,1	0,8
<b>Trouble de l'équilibre</b>	2,9	1,8
<b>Dysarthrie</b>	2,0	0,4
<b>Léthargie</b>	1,5	0,7
<b>Trouble de la mémoire/amnésie</b>	8,5	0,4
<b>Désorientation</b>	2,9	0,8
<b>Humeur euphorique</b>	2,2	0,9
<b>Dissociation</b>	1,7	0,1

Les évènements graves ont été rapportés chez 4,6% des patients appartenant au groupe THC/CBD et 3,2% des traités par placebo.

D'autres effets indésirables ont été rajoutés au résumé des caractéristiques du produit qui sont le risque accru de chutes, le risque de lésions de la muqueuse buccale suite à l'application du produit sur celle-ci, d'éventuelles modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, la survenue d'étourdissement et de symptômes psychiatriques.

#### 6.2.4.2.5. Conclusion de la commission de transparence concernant le Sativex®

L'adjonction de Sativex® au traitement antispastique a montré une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité chez 10 à 20% des patients insuffisamment soulagés par leur traitement mais l'impact sur la qualité de vie des patients n'est pas démontré. La décision d'un service médical rendu faible par l'ANSM se base également sur le fait que la transposabilité des résultats à la pratique courante est aléatoire.

Du fait du faible niveau de preuve des études et de la faible efficacité observée l'amélioration du service médical rendu est considéré comme inexistante. De plus, il sera

question de mesures de minimisation des risques et d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

### 6.3. D'autres potentiels thérapeutiques

L'usage médicinal du cannabis et de ses dérivés ne datent pas d'hier car ils sont retrouvés dans des textes chinois et égyptiens datés de plusieurs centaines d'années avant J.-C. Les usages sont variés : traiter la douleur, les spasmes, les nausées, l'insomnie ou le manque d'appétit. D'autres potentiels sont également à l'étude, le traitement des gliomes, les effets moteurs, le traitement des ischémies cérébrales et les glaucomes.

#### 6.3.1. Traitement des gliomes (75) (76)

Comme vu précédemment, les récepteurs CB1 sont particulièrement présents dans le cerveau. Les 2 types de récepteurs, CB1 et CB2, se retrouvent dans les cellules gliales et les gliomes. L'activation de ces récepteurs a des effets sur la régulation et la différenciation cellulaire, ainsi que la fonction et la viabilité cellulaire. En effet, l'activation des récepteurs cannabinoïdes induit l'apoptose des cellules gliomateuses par l'activation d'une voie endoplasmique du réticulum endoplasmique et l'accumulation de céramides. Les concentrations élevées de céramides de manière chronique induisent une apoptose cellulaire. Au contraire des concentrations élevées brèves favorisent la régulation des fonctions métaboliques. Les cannabinoïdes sont donc des acteurs du contrôle du devenir de la cellule par l'intermédiaire de cette synthèse de céramide.

Les cannabinoïdes diminuent aussi les quantités de facteur de croissance endothélial vasculaire comme le vascular endothelial growth factor (VEGF), qui permet de générer un nouvel apport vasculaire aux tumeurs. De la même façon, la métalloprotéinase-2 matricielle (MMP2) qui permet la dégradation et le remodelage des tissus pendant cette formation de nouveaux vaisseaux sanguins et des métastases semble diminuer son activité et son expression lors d'une administration locale de THC chez la souris.

Le E2F1 et la cycline A semblent diminuer leur activité *in vitro*, lors de l'administration de THC, or celles-ci sont impliquées dans la division cellulaire, ce qui pourrait affecter la survie des cellules de gliomes.

Les cannabinoïdes pourraient ainsi constituer une aide thérapeutique dans le traitement du gliome.

#### 6.3.2. Traitement de la douleur (77) (78)

Des modèles animaux montrent une efficacité des cannabinoïdes à soulager les douleurs aiguës, inflammatoires, neuropathiques et d'hyperalgie. Le pouvoir anti-nociceptif des agonistes du récepteur CB1 a aussi été observé chez l'homme. Le pouvoir anti-nociceptif au niveau périphérique se fait au niveau des récepteurs CB1 et CB2, ouvrant ainsi des perspectives de développement thérapeutique au niveau du récepteur CB2 qui serait dépourvu d'effets psychotropes.

#### 6.3.3. Les glaucomes (79) (80)

Les perspectives thérapeutiques se basent sur l'action des récepteurs CB1 qui entraînent une vasodilatation et une réduction de la pression à l'intérieur de l'œil. Des préparations pourraient être directement appliquées dans l'œil pour éviter d'éventuels effets psychoactifs liés à l'activation du récepteur CB1.

#### 6.3.4. Comportement alimentaire (81)

Les cannabinoïdes stimulent l'appétit. Ceci est montré sur les souris obèses car les antagonistes des récepteurs CB1 sont anorexigènes et le 2-AG, qui est un agoniste endogène des récepteurs cannabinoïdes et qui est présent dans le lait maternel, stimule la tétée. De plus, chez l'animal, le blocage des récepteurs CB1 crée un arrêt de la prise de lait suivi de la mort des animaux nouveau-nés.

#### 6.3.5. Effets moteurs (82) (83) (84)

Au niveau des ganglions de la base, la stimulation des récepteurs CB1 diminuerait les symptômes d'hyperactivité dopaminergique liés à de nombreuses maladies neuropsychiatriques. Ainsi, les CB présenteraient un intérêt thérapeutique dans le traitement des tics accompagnant le syndrome de Gilles de la Tourette, dans la réduction des dyskinésies induites par le traitement lévodopa des patients parkinsoniens et dans

certaines formes de tremblements et de dystonies. Notons enfin les résultats significatifs obtenus dans le traitement des tremblements et des spasmes chez les malades atteints de sclérose en plaques, ainsi que dans un modèle animal auto-immun de sclérose en plaques.

#### 6.3.6. Traitement des ischémies cérébrales (82) (85)

Les endocannabinoïdes permettent de réduire la libération de glutamate. On sait que les ischémies cérébrales entraînent un mécanisme secondaire d'excitotoxicité glutamatergique. Celui-ci agit sur les voies neuroprotectrices et réparatrices endogènes. Ainsi les cannabinoïdes issus du cannabis pourraient tenir un rôle neuroprotecteur observé dans des modèles animaux.

#### 6.3.7. Migraines (86)

Le cannabis est utilisé depuis des siècles dans le traitement symptomatique et prophylactique de la migraine. Il était considéré comme un remède contre les maux de tête par les médecins les plus éminents à la fin du XIX<sup>e</sup> et début du XX<sup>e</sup> siècle, faisant encore partie de la pharmacopée occidentale pour cette indication jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle. Les références ethnobotaniques et anecdotiques actuelles continuent de faire référence à son efficacité pour cette maladie, tandis que les études biochimiques du THC et de l'anandamide ont fourni une base scientifique pour un tel traitement.

### 7. Conclusion

Le cannabis est une plante utilisée depuis au moins 8000 avant J-C et reste consommée pour ses effets psychoactifs en raison des substances qu'elle contient. En effet, le THC agit sur le système cannabinoïde endogène. Pourtant la consommation de cette substance n'est pas autorisée en France et n'est pas sans risques pour la santé comme nous venons de le voir. Une consommation de cannabis, qu'elle soit aiguë ou chronique, peut entraîner des problèmes cardiovasculaires, psychiques ou psychiatriques, des syndromes d'hyperémèse cannabique, des effets sur la fertilité et le développement fœtal. Ces dangers semblent majorés aux âges extrêmes de la vie. Les sujets plus jeunes, semblent développer principalement des problèmes psychiatriques ainsi qu'un syndrome

d'hyperémèse alors que les atteintes cardiovasculaires touchent préférentiellement les personnes plus âgées. L'addiction au cannabis suite à une consommation chronique entraîne des problèmes sociaux, économiques et professionnels. De ce fait, son utilisation est interdite en France.

Au-delà de l'utilisation récréative dont nous avons parlé, le cadre réglementaire de l'utilisation thérapeutique a évolué dans le sens d'une autorisation, alors que depuis une vingtaine d'année déjà, d'autres pays ont légalisé son utilisation. Des médicaments inspirés ou issus du cannabis sont déjà disponibles : Marinol®, Sativex®, Cesamet®, Epidyolex®. Le recul de leur utilisation n'est pas suffisant, mais en tenant compte des risques et des abus, une réglementation de sa délivrance stricte permettrait d'apporter des alternatives nouvelles ou complémentaires dans le traitement de la douleur, les nausées et vomissements, les affections inflammatoires du système nerveux, la stimulation de l'appétit ou encore l'épilepsie ou la spasticité. Ce traitement contre la douleur pourrait être une alternative aux opioïdes, avec une absence d'effet dépressur respiratoire. D'autres indications thérapeutiques sont à l'essai dans les symptômes de la migraine, les ischémies cérébrales, les troubles moteurs ou alimentaires, le glaucome ou encore le gliome.

## 8. Bibliographie

1. Chollet-Przednowed E. Cannabis: le dossier. Gallimard. Paris: Gallimard; 2003. 272 p. (Folio actuel).
2. Richard D, Senon J-L. Le cannabis. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2010. 128 p. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.).
3. Martinez M, Néfau T, Cadet-Taïrou A. Cannabis - Synthèse des connaissances. ofdt.fr [Internet]. oct 2018 [cité 16 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#conso>
4. EMCDDA | Cannabis drug profile [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr>
5. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and. Place of publication not identified: United Nations; 2011.
6. Martinez M, Néfau T, Cadet-Taïrou A. Nouveaux produits de synthèse - dix ans de recul sur la situation française. *Tendance*. oct 2018;(127):1-8.
7. Brian F. Thomas, Mahmoud A. ElSohly. The Analytical Chemistry of Cannabis [Internet]. science direct. 2016 [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/phytocannabinoid>
8. J. Booth, J. Page, J. Bohlmann. Terpene synthases from Cannabis sativa [Internet]. PLOS. 2017 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173911>
9. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. août 2011;163(7):1344-64.
10. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflammation and Regeneration*. 1 oct 2018;38(1):28.
11. L. Curtis, P. Rey-Bellet, C. G. Merlo. Cannabis et psychose [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2006 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-79/31635>
12. Piomelli D. More surprises lying ahead. *Neuropharmacology*. 13 août 2013;76:228-34.
13. Aquatias S, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé? Paris: INSERM; 2001.
14. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *MS*. 2004;20(1):45-53.
15. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2012;7(4):149-56.

16. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 26 nov 2018;9:1365.
17. Goullé J-P, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises.* août 2008;66(4):232-44.
18. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2013;28(4):332-8.
19. L'essentiel sur... les jeunes et le cannabis [Internet]. *drogues.gouv.fr.* 2020 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/lessentiel-jeunes-cannabis>
20. CEIP-A Grenoble. Enquête DRAMES 2018 [Internet]. 2018 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_drames\\_2018.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_drames_2018.pdf)
21. Direction neuro, Equipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants, Fabreguettes A. Compte rendu de séance - Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance - CT022018043 [Internet]. ANSM; 2018. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/73418dcd922bd3d92375a04016884159.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/73418dcd922bd3d92375a04016884159.pdf)
22. C. Lewandowski. Les deux conséquences graves et méconnues du cannabis [Internet]. *MédecinDirect.* 2019 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.medecindirect.fr/20190606-consequences-cannabis/>
23. Drogues info service. Peut-on faire un bad trip avec du cannabis ? [Internet]. *Drogues Info Service.* [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-questions-les-plus-frequentes-sur-le-cannabis/Peut-on-faire-un-bad-trip-avec-du-cannabis>
24. *drogues.gouv.fr.* Flash-back | Mildeca [Internet]. *drogues.gouv.fr.* 2015 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/taxonomy/term/346>
25. M. Merlo, P. Rey-Bellet, W. Gekle, F. Ferrero. L'effet du cannabis et les conséquences sur la psychose débutante : aspects neurobiologiques. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2003 [cité 7 mai 2020];1(22989). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2449/22989>
26. Ehrenreich H, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology.* 4 mars 1999;142(3):295-301.
27. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia: Cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* mars 2002;105(3):173-8.
28. Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia a longitudinal study of swedish conscripts. *The Lancet.* déc 1987;330(8574):1483-6.

29. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 23 nov 2002;325(7374):1199-1199.
30. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffit TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 23 nov 2002;325(7374):1212-3.
31. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*. 15 août 2002;156(4):319-27.
32. Linszen DH, Lenior ME. Early psychosis and substance abuse. In : McGorry PD, Jackson HJ (eds.) *The Recognition and Manag.*
33. Morgan CJA, Page E, Schaefer C, Chatten K, Manocha A, Gulati S, et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry*. mai 2013;202(5):381-2.
34. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 01 2019;76(4):426-34.
35. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. mai 2001;36(5):219-27.
36. Patel RS, Manocha P, Patel J, Patel R, Tankersley WE. Cannabis Use Is an Independent Predictor for Acute Myocardial Infarction Related Hospitalization in Younger Population. *Journal of Adolescent Health*. janv 2020;66(1):79-85.
37. Le système endocannabinoïde central | médecine/sciences [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/full\\_html/2004/01/medsci2004201p45/medsci2004201p45.html](https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/full_html/2004/01/medsci2004201p45/medsci2004201p45.html)
38. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biological Psychiatry*. déc 2004;56(12):909-15.
39. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *The Pharmacogenomics Journal*. juill 2006;6(4):255-64.
40. Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. oct 2009;259(7):395-412.

41. Venkatesan T, Levinthal DJ, Li BUK, Tarbell SE, Adams KA, Issenman RM, et al. Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2019;31(S2):e13606.
42. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid Hyperemesis: A Case Series of 98 Patients. *Mayo Clin Proc*. févr 2012;87(2):114-9.
43. Claudet I, Mouvier S, Labadie M, Manin C, Michard-Lenoir A-P, Eyer D, et al. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*. sept 2017;140(3):e20170017.
44. Drogues info service. Tableau des durées de positivité [Internet]. Drogues Info Service. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Tableau-des-durees-de-positivite>
45. Drogues Info Service. Comment dépiste t-on les drogues ? [Internet]. Drogues Info Service. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Comment-depiste-t-on-les-drogues>
46. Test capillaire pour 1 drogue (dépistage par les cheveux) [Internet]. TestDrogue.fr. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.testdrogue.fr/test-capillaire/54-test-capillaire-cannabis-depistage-drogue.html>
47. drogues.gouv.fr. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. 2015 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
48. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
49. Bases neurobiologiques de la récompense (L3).pdf [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: [http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20r%C3%A9compense%20\(L3\).pdf](http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20r%C3%A9compense%20(L3).pdf)
50. Agrawal A, Lynskey MT, Bucholz KK, Martin NG, Madden PAF, Heath AC. Contrasting models of genetic co-morbidity for cannabis and other illicit drugs in adult Australian twins. *Psychological Medicine*. janv 2007;37(1):49-60.
51. expcol\_2001\_cannabis\_04com.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/expcol\\_2001\\_cannabis\\_04com.pdf?sequence=27](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/expcol_2001_cannabis_04com.pdf?sequence=27)
52. Agrawal A, Lynskey MT. Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction*. avr 2009;104(4):518-32.
53. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (« Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders »), publié par l'American Psychiatric Association en 2013.

54. Ministère des affaires sociales et de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes CIM-10 FR à usage PMSI. 2015.
55. Drogues Info Service. Cannabis : deux tests pour évaluer sa consommation - Drogues Info Service [Internet]. drogues-info-service.fr. 2017 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Actualites/Cannabis-deux-tests-pour-evaluer-sa-consommation>
56. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
57. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025787520/2013-04-06](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787520/2013-04-06)
58. Legifrance. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés. 2013-473 juin 5, 2013.
59. Sensi S. Cannabis aux Pays-Bas – lois, coffeeshops et plus [Internet]. Sensi Seeds. 2020 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-aux-pays-bas-lois-usages-histoire/>
60. Couzi C. Cannabis - Que dit la loi espagnole sur la consommation ? [Internet]. lepetitjournal.com. 2017 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://lepetitjournal.com/barcelone/actualites/cannabis-que-dit-la-loi-espagnole-sur-la-consommation-63073>
61. Parfait E. Législation portugaise sur le cannabis [Internet]. CBD Blog. 2020 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cbd.fr/blog/legislation-portugaise-cannabis/>
62. Kelsall D. Watching Canada's experiment with legal cannabis. CMAJ. 15 oct 2018;190(41):E1218-E1218.
63. Carliner H, Brown QL, Sarvet AL, Hasin DS. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. Prev Med. nov 2017;104:13-23.
64. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. Epilepsy & Behavior. mai 2017;70:288-91.
65. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2017. Vol. Part 3. 2017.
66. Obradovic I. La légalisation du cannabis aux États-Unis Vers une régulation du marché ? OFDT, Note n°2019-01. juin 2019;25.
67. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information>

68. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis\\_therapeutique\\_vers\\_une\\_experimention\\_de\\_l\\_usage\\_dans\\_5\\_indications/](https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis_therapeutique_vers_une_experimention_de_l_usage_dans_5_indications/)
69. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes : questions et réponses à l'intention des décideurs politiques. [Internet]. LU: Publications Office; 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/988921>
70. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med.* oct 2014;174(10):1668-73.
71. ANSM. MARINOL 2,5 mg, capsule molle [Internet]. ANSM. 2020 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle-nbsp>
72. ANSM. EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable [Internet]. ANSM. 2020 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/EPIDYOLEX-nbsp-100-mg-ml-solution-buvable>
73. [sativex\\_sapub\\_ct13520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/sativex_sapub_ct13520.pdf) [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/sativex\\_sapub\\_ct13520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/sativex_sapub_ct13520.pdf)
74. [CT-13520\\_SATIVEX\\_Ins\\_Avis2post-audition\\_CT13520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf) [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520\\_SATIVEX\\_Ins\\_Avis2post-audition\\_CT13520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf)
75. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzmán M. Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine.* mars 2000;6(3):313-9.
76. Guzman M, Sanchez C, Galve-Roperh I. Cannabinoids and cell fate. *Pharmacol Ther* 2002; 95 : 175–84.
77. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther* 2002; 95 : 127–35.
78. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology.* avr 2001;63(5):569-611.
79. Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002; 95 : 203–20.

80. Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacology & Therapeutics*. août 2002;95(2):185-90.
81. Frideric A. Endocannabinoids in the central nervous system-an overview. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. févr 2002;66(2-3):221-33.
82. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. juin 2000;21(6):218-24.
83. Romero J, Lastres-Becker I, de Miguel R, Berrendero F, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia. *Pharmacology & Therapeutics*. août 2002;95(2):137-52.
84. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95 : 165–74.
85. van der Stelt M, Veldhuis WB, Maccarrone M, Bär PR, Nicolay K, Veldink GA, et al. Acute Neuronal Injury, Excitotoxicity, and the Endocannabinoid System. *Molecular Neurobiology*. 2002;26(2-3):317-46.
86. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review: *Pain*. mai 1998;76(1):3-8.

## 9. Annexe

Annexe I: Réseau français des centres d'Addictovigilance, Cannabis récréatif Eléments marquants, Document élaboré par le centre d'Addictovigilance de Poitiers, en lien avec l'ANSM, à destination des professionnels impliqués dans la réduction des risques, Décembre 2020.

## Quels risques ? liés à la consommation de cannabis +/- tabac

### Exposition aigüe

Bad trip, anxiété, troubles délirants, hallucinations, troubles maniaques



### Exposition chronique

Dépendance, troubles psychotiques, dépression, anxiété, syndrome amotivationnel

Troubles cognitifs, somnolence



Nausées, vomissements, douleurs abdominales



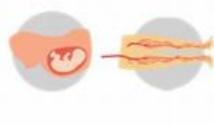
Tachycardie



Toux



Tachycardie foetale



Hyperhémie conjonctivale, mydriase



## Intoxications accidentelles pédiatriques

(source : centre d'Addictovigilance de Toulouse)

### Evolution des intoxications accidentelles au cannabis chez les enfants



### Le plus souvent :

- chez les enfants de moins de 2 ans
- dans le cadre familial
- en période estivale ou lors des fêtes de fin d'année

### Principaux symptômes :

- somnolence (62%)
- hypotonie (30%)
- mydriase (26%)
- coma (15%)
- agitation (12%)
- bradypnée (9%)
- convulsions (6%)

N'hésitez pas à contacter votre centre d'Addictovigilance (CEIP-A) pour toute question ou déclaration relative à un abus, une dépendance, un usage détourné de médicaments et/ou de substances psychoactives.

Coordonnées consultables à la rubrique suivante : [www.addictovigilance.fr/centres](http://www.addictovigilance.fr/centres)

## Réseau français des centres d'Addictovigilance

### Cannabis récréatif

#### Éléments marquants

Document élaboré par le centre d'Addictovigilance de Poitiers, en lien avec l'ANSM, à destination des professionnels impliqués dans la réduction des risques  
Décembre 2020

### 1<sup>ère</sup> substance illicite consommée en France

En 2017, 1,5 million de consommateurs réguliers (dont 900 000 usagers quotidiens) et 5 millions de consommateurs occasionnels.

Le cannabis et tous les produits dérivés du cannabis, dont le THC (Tétrahydrocannabinol), principale substance active de la plante, sont inscrits sur la liste des stupéfiants.

- **↑** de la teneur en THC ces dernières années (données Sintès 2016, 2017, 2018)



Teneur en THC

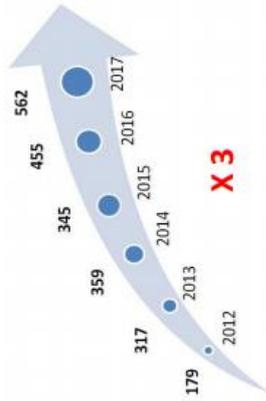
Produit	Teneur en THC
Herbe	1 à 15%
Résine	2 à 35%
Huile	50 à 60%

### - Dépistage du cannabis (durées de positivité) :

Type de prélèvement	Usage occasionnel	Usage régulier (≥ 10 fois par mois)
Salive	6 à 8 h	Jusqu'à 24 h
Urines	3 à 5 j	30 à 70 j
Sang	3 j	Jusqu'à 1 mois après arrêt de consommation

## Cas impliquant le cannabis seul ou associé à l'alcool et/ou au tabac notifiés au réseau français d'Addictovigilance

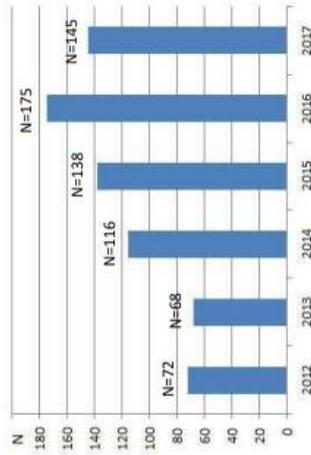
Augmentation du nombre de cas avec complications entre 2012 et 2017



## Dépendance au cannabis (N = 714)

44% des complications psychiatriques

Nombre de cas :



- Prédominance masculine (76,6%)
- Dans 1/2 des cas : - antécédents psychiatriques - alcool chronique
- Dans 1/3 des cas : antécédents d'abus (cocaïne, ecstasy, héroïne, LSD, benzodiazépines, etc.)

## Syndrome d'hyperémèse cannabique (N = 87)

- > 1/3 des complications gastro-intestinales
- Surtout les 18 - 45 ans
- Alcool concomitant peu fréquent

### Critères cliniques diagnostics (Simonetto et al, 2012)

#### Critères essentiels pour le diagnostic

Consommation chronique de cannabis

#### Critères majeurs

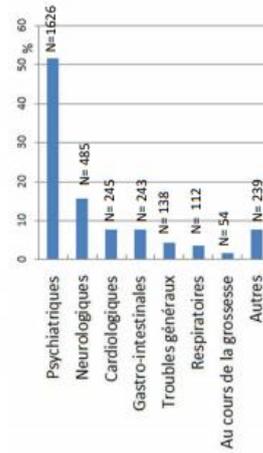
- Nausées et vomissements récurrents
- Douleurs abdominales, épigastriques ou péri-ombilicales intenses
- Amélioration des symptômes par douches, bains d'eau chaude
- Disparition symptômes à l'arrêt du cannabis

Consommation hebdomadaire de cannabis

#### Critères mineurs

- Age < 50 ans
- Perte de poids > 5 kg
- Prédominance matinale des symptômes
- Transit intestinal normal
- Négativité des examens complémentaires

## Complications rapportées 2012-2017



## Complications cardiovasculaires (N = 212)

- Prédominance masculine
- Consommation le plus souvent chronique de cannabis
- Tabagisme fréquemment associé
- Accidents vasculaires cérébraux, ischémiques transitoires, spasmes artériels cérébraux : 10,8% des complications neurologiques
- Infarctus du myocarde, spasmes coronariens : 26% des complications cardiaques

## Complications chez la femme enceinte (N = 54)

- Dans > 2/3 des complications, consommation chronique de cannabis
- Tabagisme fréquemment associé
- Dans 15% des cas, alcoolisme chronique rapporté
- Principales complications maternelles :
  - dépendance, syndrome de sevrage, craving (22,2%)
  - accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes (13%)
- Principales complications fœtales et néonatales :
  - retard de croissance intra-utérin (22,2%)
  - troubles du rythme cardiaque fœtal (5,6%)
  - syndrome de sevrage (3,7%)

## Résumé de la thèse

Le cannabis, plante contenant des substances psychoactives, est prohibé depuis la loi de 1916 en France. En effet, le THC synthétisé par la plante agit sur le système cannabinoïde endogène, sur les récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2 en activant la voie des MAPK, sur la perméabilité de certains canaux ioniques et en modulant l'adénylate cyclase.

Cependant, la France est le premier pays consommateur de cannabis en Europe et il constitue la substance illicite la plus consommée dans notre pays. En effet, les feuilles et sommités fleuries sont consommées sous forme de joint, en huile, ou sous forme de résine. Plusieurs pays ont déjà légalisé sa consommation thérapeutique, alors que la France a autorisé l'utilisation de quelques médicaments de façon temporaire.

Suite à une revue de la littérature sur le cannabis, nous allons développer les propriétés de cette plante et les effets sur la santé lors de sa consommation aiguë et chronique dans le cadre d'une utilisation récréative. La toxicité de ses composants, leur pharmacocinétique sont ensuite présentés.

Enfin, nous ferons un état des lieux sur la consommation thérapeutique de cannabis : les médicaments disponibles en France et à l'international : Marinol®, Sativex®, Cesamet®, Epidyolex®, leurs indications, ainsi que les perspectives thérapeutiques.

Mots clés : Cannabis, thérapeutique, Récréatif, Médicaments, Pharmacocinétique



**Faculté de Médecine et Pharmacie**

## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,  
De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

