



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 67

LEGALISATION ET POTENTIEL THERAPEUTIQUE DU CANNABIS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Boutaina MEDIANE

Née le 03 Janvier 1998 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Cannabis; Cannabinoïdes; Légalisation; THC ; CBD

Membres du Jury :

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Madame Imane ZAKARIYA

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Brahim MOJEMMI

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

نَرْفَعُ دَرَجَاتٍ مَن نَّشَاءُ ۗ وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ

سورة يوسف: الآية 76

صَدِّقَ قَوْلَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D. Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignant militaire***

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR*

**Enseignant militaire*



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail



A

ALLAH

Le très Haut, le très Grand,

Le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent.

Le Tout Puissant, le très miséricordieux

D'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.

Au PROPHETE MOHAMMED paix et salut sur lui.





À ma chère mère

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta
bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection
et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta
confiance et tes sacrifices.*

Puisse Dieu t'accorder et te préserver santé, longue vie et Bonheur.





À mon très cher père

De tous les pères, tu es le meilleur.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignages de buts d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragements et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous vos efforts.

En ce jour j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Aucune dédicace n'aurait exprimé mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer santé et Bonheur.





À ma sœur d'amour

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amours d'attachements que j'éprouve à ton égard. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenir de notre indéfectible union.

À ma grand-mère

C'est avec une joie immense et le cœur ému que je vous dédie ce travail

À mon oncle Abdel Majid

Vous m'avez toujours écouté attentivement et aidé inlassablement, j'espère que cet œuvre pourra vous exprimer mon profond respect.





À mon oncle Redouane

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de ma profonde affection.

À mon oncle Mounir

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de ma profonde affection.

À ma tante Fatima

Je ne trouverais jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection.

Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.





À ma tante Najat

Vous qui m'avez vu grandir ce travail est le vôtre.

J'aurais toujours besoin de votre bénédiction.

À mes cousins et cousines

*Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle
attachement.*

*À tous mes collègues et tous les professeurs qui m'ont été d'un grand
support*

À mes amis

*Najwa, Imane, Chaimaa, Olivier, Mehdi, Omar, Ait Malak, Youssef,
Meghiam, Abir, Edin, Sahar, Imane Saoud, Alae et nick,*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur,
affectueusement.*





Remerciements





A Notre maitre et président de Jury

Monsieur NEJARRI Rachid

*Professeur en pharmacognosie à la Faculté De Médecine et de Pharmacie
de Rabat*

*Vous nous a accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de
notre thèse.*

*J'ai pour vous l'estime et le respect qu'impose votre compétence, votre
sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et mon grand
respect.*





A mon maitre et rapporteur de thèse

Monsieur Bouatia Moustafa

*Professeur de Chimie analytique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
De Rabat.*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider a
chaque étape de
Sa réalisation.*

*Vous avez toujours été disponible pour ce travail, malgré vos obligations
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent
toute l'admiration.*

*Veillez trouver ici, Cher Maitre, l'expression de mes vifs remerciements et
mon admiration.*





À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame ZAKARIYA Imane

*Professeur de pharmacognosie à la Faculté de Médecine et de pharmacie de
Rabat.*

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous
avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre parcours professionnel, votre charisme et vos qualités humaines font
de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un
profond respect.*

*Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre profond respect et
notre sincère gratitude.*





A Notre Maitre et juge de Thèse

Monsieur MOJEMMI Brahim

*Professeur de chimie analytique à ma Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat.*

*Nous vous remercions vivement du temps que vous nous accordez en
acceptant de juger ce travail.*

Votre savoir au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur.

Soyez assuré, cher maitre, de notre haute vénération et notre grande estime.





Liste des abréviations



Abréviations

AEA	: Anandamide
AG	: 2-arachidonoylglycérol
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	: Adénosine Monophosphate Cyclique
ANSM	: Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
CB1 et 2	: Récepteur Cannabinoïde de type 1 ou 2
CBC	: Cannabichromène
CBD	: Cannabidiol
CBDV	: Cannabidivarine
CBE	: Cannabielsoïne
CBG	: Cannabigérol
CBL	: Cannabicyclol
CBN	: Cannabinol
CBND	: Cannabinodiol
CRF	: Corticotropin Releasing Factor
CSST	: Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CYP450	: Cytochromes P450
DAG	: Diacylglycerol
ECL	: Cellule Entérochromaffine
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
FAAH	: Fatty Acid Amino Hydrolase
FDA	: Agence Fédérale Américaine des produits alimentaires et médicamenteux

HAS : Haute Autorité de Santé

IP3 : Inositol trisphosphate

LH : Hormone Lutéinisante

Nf κ B : Nuclear Factor-Kappa B

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PPAR γ : Récepteur Gamma Activé par les Proliférateurs de peroxyosomes (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SM : Sclérose Multiple

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

TRP : Transient Receptor Potential

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Δ 9-THC : Δ 9-Tetrahydrocannabinol



Liste des illustrations



Liste des Figures

Figure 1 : Nombre de publications dans la base de données CANNUSE contenant des informations sur les utilisations ethnobotaniques du cannabis publiées au fil des années.	4
Figure 2 : Origine et diffusion géographique des espèces de cannabis	13
Figure 3 : La plante de cannabis, ses parties, et leurs composants phytochimiques.	17
Figure 4 : Photographie au microscope et dessin d'une glande de résine de cannabis, avec des cellules de tête sécrétoires visibles sous la résine transparente riche en cannabinoïdes et en terpénoïdes.	19
Figure 5 : Illustration des caractéristiques structurales des cannabinoïdes présents dans différentes espèces végétales.....	21
Figure 6 : Les phytocannabinoïdes primaires trouvés dans la plante cannabis sativa.	22
Figure 7 : La biosynthèse des phytocannabinoïdes	24
Figure 8 : Interaction entre le récepteur CB1 et l'endocannabinoïde « Anandamide »	27
Figure 9 : Représentation de la structure du récepteur CB2.....	29
Figure 10 : Représentation de l'interaction entre récepteurs CB1/CB2 et l'endocannabinoïde.....	30
Figure 11 : Schéma de distribution des récepteurs CB1/ CB2 pendant la douleur	31
Figure 12 : Effets résultants de l'interaction entre endocannabinoïdes et les récepteurs CB1/CB2.....	32
Figure 13 : Comparaison des concentrations plasmatiques de THC entre une utilisation par voie fumée et par voie vaporisée.....	36
Figure 14 : Distribution de THC dans le corps en fonction du temps à la suite d'une inhalation.....	38
Figure 15 : les principaux métabolites du THC	40
Figure 16 : Représentation schématique du développement de la tolérance pharmacodynamique de l'impact du THC sur la signalisation rétrograde des neurones dopaminergiques dans l'ATV	52
Figure 17 : Représentation graphique du développement de la tolérance et de la régulation négative des récepteurs CB1 en fonction de la fréquence de consommation du cannabis.	54
Figure 18 : L'effet précoce et tardif du THC.....	56

Figure 19 : Nombre d'articles trouvés dans PubMed en utilisant les termes de recherche.....	58
Figure 20 : Représentation générale des voies de signalisation impliquées dans les effets anticancéreux de la CBD.....	62
Figure 21 : Quantité des principaux produits du cannabis saisis au niveau mondial, 1998-2017	71
Figure 22 : La classification des stupéfiants	72
Figure 23 : Régulation des produits à la base du cannabis en Europe	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents composants chimiques identifiés	18
Tableau 2 : Pharmacologie des produits dont le principe actif est le THC	37
Tableau 3 : Résumé des différences pharmacologique, légal et clinique entre le THC et le CBD.	41
Tableau 4 : les interactions médicamenteuses des cannabinoïdes (l'exemple d'enzyme CYP2C9) ..	45
Tableau 5 : Interaction entre THC,CBD avec les anticoagulants oraux et la conduite à tenir	46



Sommaire



Introduction	1
Chapitre 1 : Histoire du cannabis médical	5
A. Avant l'ère chrétienne.....	6
B. Du début de l'ère chrétienne au XVIII ^{ème} siècle.....	9
C. La médecine occidentale du XIX ^{ème} et du XX ^{ème} siècles.....	10
1. Sédatif ou hypnotique :	12
2. Analgésique :.....	12
3. Autres utilisations :	13
Chapitre 2 : Cannabis et Cannabinoïdes	14
A. La botanique du cannabis	15
B. Composition chimique du cannabis.....	17
C. Définition des cannabinoïdes.....	20
1. Cannabinoïdes définition et types	20
1.1. Phytocannabinoïdes :	21
1.2. Cannabinoïdes synthétiques.....	25
1.3. Les endocannabinoïdes :	25
D. Système endocannabinoïde :	26
1. Les récepteurs cannabinoïdes.....	26
1.1. Récepteurs CB1 :	26
1.2. Récepteurs CB2 :	28
1.3. Distribution des récepteurs CB1 et CB2.....	31
1.4. Effets physiologiques de l'interaction entre les endocannabinoïdes et les récepteurs CB1/CB2.....	32
Chapitre 3 : Pharmacologie	34
A. Pharmacocinétique	35

1. Absorption :	35
2. Distribution :	37
3. Métabolisation.....	39
4. Elimination.....	40
B. Action pharmacologique :	41
1. Quelques exemples de médicaments à base de cannabinoïdes :	42
2. Interactions médicamenteuses :.....	44
Chapitre 4 : La toxicologie	47
A. La toxicité aigüe :.....	48
B. La toxicité chronique :.....	50
C. Tolérance :.....	50
D. Dépendance :	54
Chapitre 5 : Avenir thérapeutique des cannabinoïdes	57
A. Epilepsie.....	58
B. Cancer.....	60
C. Utilisation du cannabis dans le VIH pour la douleur et d'autres symptômes médicaux	63
D. Syndrome post traumatique.....	63
E. Fibromyalgie.....	65
F. Sclérose en plaque.....	66
Chapitre 6 : Perspectives thérapeutique des cannabinoïdes	69
A. Utilisation du Cannabis dans le monde	70
a) Amérique.....	70
b) Afrique.....	70
c) Europe.....	70
d) Océanie	70
B. Saisies mondiales du cannabis.....	71

C. Légalisation du cannabis dans certains pays	72
D. Position de certaines autorités réglementaires sur l'utilisation des produits à la base des cannabinoïdes.....	73
1. EMA (Agence Européenne du Médicament)	73
2. FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).....	75
E. Position de quelque pays vis-à-vis la légalisation du cannabis et cannabis thérapeutique :	76
1. Canada.....	76
2. Allemagne	77
3. Espagne	77
4. Pays-Bas.....	78
5. Maroc	79
6. Afrique	80
Conclusion	81
Résumés	83
Bibliographie	87



Introduction



Inscrit dans les rudiments de la science médicale asiatiques, le cannabis, plante à usage transversal. Sa première utilisation se limitait en cordes, textiles ou papier. Mythes et traditions convergent, chez les chinois, un usage excessif produit des visions de “démons”, consommé en modération, un laxatif efficace. En inde, le cannabis était considéré comme drogue à usage récréatif, un grand éventail d’usage, on peut en citer : analgésique, anticonvulsivant, hypnotique, tranquillisant, antiinflammatoire ou encore antibiotique en topique.

En Tibet, la consommation de cannabis avait des fins spirituelles et sacrées, notamment en méditation. Dans l’autre hémisphère, en continent américain, le cannabis était utilisé pour les rituels religieux et les traitements pathologiques. En Afrique et depuis le XVIème siècle, son effet curatif était exploité pour soigner les morsures de serpents et également pour faciliter les accouchements. Des historiens documentent l’utilisation du cannabis chez les assyriens au Moyen-Orient comme encres mais également pour des fins médicales en topique comme en systémique. Le gonflement, les bleus, la dépression et l’impuissance pour en citer. Son adoption par la médecine moderne n’a eu lieu qu’au 19ième siècle. La culmination des travaux de William B. O’Shaughnessy, un médecin irlandais et grâce au livre de Jacques-Joseph Moreau, un psychiatre français. Le premier a réussi à scruter l’utilisation du cannabis dans les quatre coins du monde, en citant les diverses expériences humaines réussies utilisant les préparations à base du cannabis contre les convulsions et les spasmes musculaires causés par le tétanos et la rage(1). Jacques-Joseph Moreau, quant à lui, a décidé d’entreprendre une démarche empirique, sur lui-même et par la suite sur ses étudiants. Son ouvrage, publié en 1845 : “Du Hachisch et de l’Aliénation mentale : Études psychologiques” sert comme livre d’or pour la description complète et exhaustive des effets aigus du cannabis chez l’humain. Ce parcours à travers l’histoire et vécu humain a été résumé au milieu du 20ème siècle, on cite les trois utilisations du cannabis : - action sédatrice et hypnotique : traitement des insomnies, des mélancolies, - action analgésique : lutte contre les migraines, les névralgies, - autres actions : orexigène, antidiarrhéique, lutte contre l’impuissance masculine, ... Dans la seconde moitié du 20eme siècle, le cannabis a connu une croissance exponentielle sociale à cause de sa consommation à aspects épicuriens. Depuis lors, l’usage récréatif s’est rapidement répandu parmi les populations les plus jeunes des occidentaux. Grâce aux recherches du professeur

Mechoulam Raphaël en 1964, il réussit à découvrir la structure chimique tétrahydrocannabinol, substance psychoactive du cannabis, créant par la suite des pistes de recherches et des études sur les composants actifs de cette plante(1). Cependant, l'utilisation du cannabis pour usage récréatif ou thérapeutique est en essor et ce, dans le monde entier. Les lois ont été poussées au point de légaliser l'usage récréatif, comme le Canada, l'Afrique du sud ou les Pays Bas. Son potentiel thérapeutique ne peut être transgressé, de nombreux pays ont autorisé son utilisation, généralement pour des indications en cancérologie et les pathologies neurologiques, comme la sclérose. Cela a accéléré le rythme des études scientifiques et médicales, on recense de plus en plus des publications scientifiques dans ce sens, affirmant du la réserve thérapeutique cannabis en rétrospection des milliers d'années dans de nombreuses civilisations. Dans cet esprit scientifique que j'ai choisi de rédiger ma thèse. Les principales percées thérapeutiques aujourd'hui concernent surtout l'oncologie, avec les immunothérapies ciblées.

Malgré son succès thérapeutique à travers l'histoire, on aborde le sujet du cannabis d'une façon péjorative, cette stigmatisation provient de son pouvoir psychoactif. Le redressement d'intérêt et la prise de conscience prolongée dans notre pays par les parties politiques et aussi par la décision de la Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) qui a décidé de retirer le cannabis du tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 où il figurait aux côtés d'opioïdes mortels et addictifs spécifiques, y compris l'héroïne, pourra éventuellement éclore les possibilités de bénéficier et explorer le pouvoir thérapeutique de cette plante.

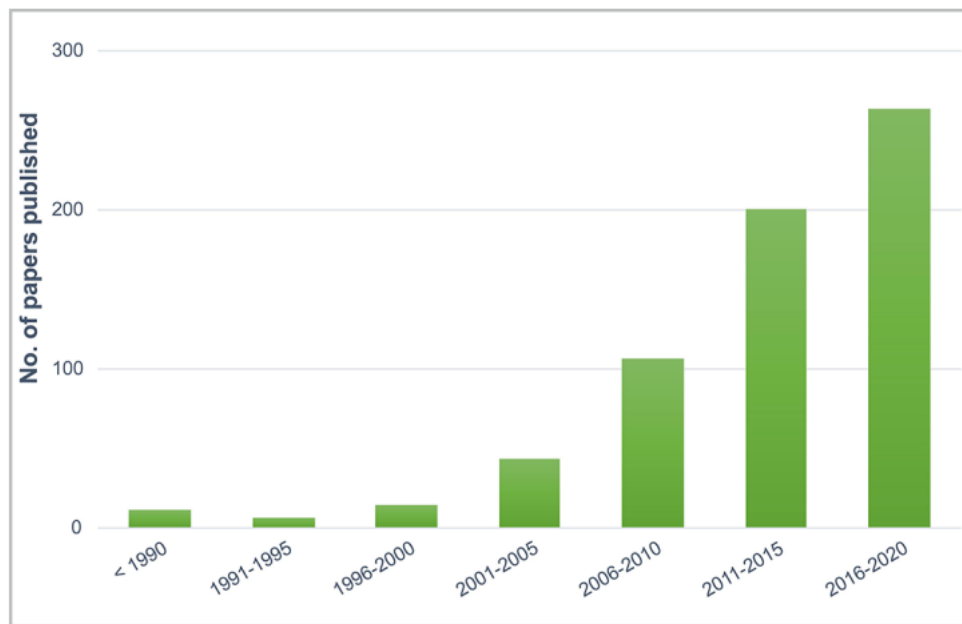


Figure 1 Nombre de publications dans la base de données CANNUSE contenant des informations sur les utilisations ethnobotaniques du cannabis publiées au fil des années(2).



*Histoire
du cannabis médical*



L'histoire de l'utilisation médicale du cannabis est très large et peut être décrites en trois périodes suivantes : avant l'ère chrétienne, de l'ère chrétienne au XVIII^{ème} siècle et la période de la médecine du XIX^{ème} siècle et du XX^{ème} siècle. Ces dernières révèlent une large diffusion dans toutes les époques au sein des différentes cultures.

A. Avant l'ère chrétienne

Le Cannabis Sativa (cannabis) est l'une des plus anciennes plantes cultivées par l'homme(3). Les premières preuves de l'utilisation du cannabis ont été trouvées en Chine, où des découvertes archéologiques et historiques indiquent que cette plante était cultivée pour ses fibres depuis 4 000 ans avant J.-C. Avec les fibres obtenues à partir des tiges de cannabis, les Chinois fabriquaient des cordes, des cordages, des textiles et même du papier. Des textiles et du papier fabriqué à partir de cannabis ont été retrouvés dans la tombe de l'empereur Wu, de la dynastie Han.(3,4)

Les Chinois utilisaient également les fruits du cannabis comme nourriture. Ces fruits sont petits (3 à 5 mm), elliptiques, lisses, avec une coque dure, et contiennent une seule graine. Les premières preuves de l'utilisation de ces graines ont été trouvées pendant la dynastie Han,

Au début de l'ère chrétienne, avec l'introduction de nouvelles cultures, le cannabis n'était plus un aliment important en Chine, bien que, jusqu'à aujourd'hui, les graines soient encore utilisées pour fabriquer de l'huile de cuisine au Népal.

L'utilisation du cannabis en tant que médicament par les anciens Chinois a été rapportée dans la plus ancienne pharmacopée du monde, le pen-ts'ao ching, compilé au premier siècle de notre ère, mais basé sur des traditions orales transmises depuis l'époque de l'empereur Shen-Nung, qui vivait dans les années 2.700 avant J.-C. Les indications pour l'utilisation du cannabis comprenaient : les douleurs rhumatismales, la constipation intestinale, les troubles du système reproducteur féminin, la malaria, et d'autres(1). Au début de l'ère chrétienne, Hua T'o, le fondateur de la chirurgie chinoise, utilisait un composé de la plante, pris avec du vin, pour anesthésier les patients pendant les opérations chirurgicales.

Les Chinois utilisaient principalement les graines du cannabis à des fins médicales ; on peut donc supposer qu'ils se référaient à cette partie de la plante lorsqu'ils décrivaient ses propriétés médicinales. Jusqu'à aujourd'hui, les graines de cannabis continuent d'être utilisées comme laxatif par les médecins chinois. Il est reconnu que les graines sont pratiquement dépourvues de D9-tétrahydrocannabinol (D9-THC), qui est considéré comme le principal constituant actif de la plante, et qu'elles sont principalement composées d'acides gras essentiels et de protéines. Aujourd'hui, certains de ces acides gras sont considérés comme ayant des effets thérapeutiques, comme l'acide g-linoléique, dont l'usage topique est recommandé pour l'eczéma et le psoriasis, et son usage oral pour l'athérosclérose, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires. En Chine, l'usage médical du cannabis n'a jamais atteint l'importance qu'il avait en Inde.(1)

La première référence à l'utilisation du cannabis, en tant que drogue psychoactive, se trouve également dans le pen-ts'ao ching, comme l'indique l'une de ses phrases : ...ma-fen (le fruit du cannabis) ... s'il est pris en excès, il produira des visions de démons... à long terme, il fait communiquer avec les esprits et allège le corps... Malgré cette référence, il existe peu de citations de l'utilisation du cannabis comme hallucinogène dans les textes chinois anciens. Une explication possible est que cette utilisation était probablement associée au chamanisme, une religion des peuples d'Asie centrale. Pendant la dynastie Han, cette pratique religieuse a commencé à décliner en Chine, et est devenue mécréante et de plus en plus restreinte. Les textes anciens mentionnaient rarement le chamanisme et, par conséquent, il n'y a aucune référence à l'utilisation du cannabis comme hallucinogène. Bien que le chamanisme soit devenu progressivement plus restreint en Chine, il était plutôt commun dans les tribus nomades du Nord, ce qui peut avoir contribué à la diffusion du cannabis en Asie centrale et occidentale et en Inde.(5)

En Inde, l'utilisation du cannabis était largement diffusée, à la fois comme médicament et comme drogue récréative. Une utilisation aussi large peut être due au fait que le cannabis a entretenu une association directe avec la religion, qui a attribué des vertus sacrées à la plante. L'Atharva Veda (un recueil de textes sacrés d'auteur inconnu) mentionne le cannabis comme l'une des cinq plantes sacrées, le qualifiant de source de bonheur, de donateur de joie et d'apporteur de liberté. Par conséquent, l'utilisation du cannabis est devenue partie intégrante de nombreux rituels religieux dans cette région(5).

Les effets psychoactifs de la plante étaient bien connus en Inde, peut-être en raison de la façon dont elle était préparée pour être utilisée, qui comprenait au moins trois préparations. Le type le plus faible, le Bhang, consiste en des feuilles sèches dont les fleurs sont soigneusement retirées. Un type plus fort, la Ganja, est préparé avec les fleurs de la plante femelle. La plus forte de toutes est la Charas, faite exclusivement de la résine qui recouvre les fleurs femelles. Ces formes de préparation garantissent la présence de cannabinoïdes actifs. On sait actuellement que la plante possède des poils sécréteurs qui se trouvent principalement sur les fleurs de la plante femelle et, en moindre quantité, sur les feuilles de son tiers supérieur. Des glandes résineuses solitaires se forment le plus souvent à l'extrémité des tiges des trichomes. Ces glandes contiennent une quantité considérable de cannabinoïdes actifs. En cassant les glandes, on libère les cannabinoïdes actifs.

En Inde, l'utilisation médicale et religieuse du cannabis a probablement commencé ensemble vers 1000 ans avant J.-C. La plante était utilisée pour d'innombrables fonctions, telles que : analgésique (névralgie, maux de tête, maux de dents), anticonvulsif (épilepsie, tétanos, rage), hypnotique, tranquillisant (anxiété, manie, hystérie), anesthésique, anti-inflammatoire (rhumatismes et autres maladies inflammatoires), antibiotique (usage topique sur les infections cutanées, érysipèle, tuberculose), antiparasitaire (vers internes et externes), antispasmodique (coliques, diarrhée), digestif, stimulant de l'appétit, diurétique, aphrodisiaque ou anaphrodisiaque, antitussif et expectorant (bronchite, asthme)(1).

En outre, le cannabis était traditionnellement considéré comme sacré au Tibet, bien que peu de choses aient été écrites sur son utilisation religieuse ou médicinale. Dans le bouddhisme tantrique, qui s'est développé dans l'Himalaya, le cannabis était utilisé pour faciliter la méditation. Bien que rarement rapporté, on pense que l'utilisation médicale du cannabis au Tibet était intense pour les raisons suivantes : les concepts de la médecine tibétaine sont issus de la médecine hindoue ; la botanique était d'une grande importance dans sa pharmacopée ; et, enfin, le cannabis était abondant dans cette région.

Des preuves suggèrent que les Assyriens connaissaient également les effets psychoactifs du cannabis et l'utilisaient comme encens depuis le neuvième siècle avant J.-C. Il est également possible qu'avant l'ère chrétienne, les Assyriens utilisaient la plante en usage externe pour les

gonflements et les contusions, et en usage interne pour la dépression, l'impuissance, l'arthrite, les calculs rénaux, les "affections féminines" et pour "annuler la sorcellerie".

En Perse, le cannabis était également connu avant l'ère chrétienne. Les Perses connaissaient l'effet biphasique de la plante, et faisaient une distinction claire entre ses effets euphoriques initiaux et ses effets dysphoriques tardifs.

En Europe, des preuves historiques et archéologiques suggèrent la présence du cannabis avant l'ère chrétienne. Il semble que la plante ait été apportée par les envahisseurs scythes, originaires d'Asie centrale, qui se sont approchés de la Méditerranée. En l'an 450 avant J.-C., Hérodote a décrit une cérémonie funéraire scythe, et a déclaré qu'ils inhalaient les vapeurs obtenues en brûlant des graines de cannabis à des fins rituelles et euphoriques. Cette description a été confirmée plus tard par des archéologues qui ont trouvé des graines de cannabis carbonisées dans des tombes scythes en Sibérie et en Allemagne. (6).

Les références à l'utilisation du cannabis par les Grecs et les Romains sont rares, ce qui suggère qu'il était peu utilisé par ces peuples. Au début de l'ère chrétienne, il y a deux références à l'utilisation du jus de la graine pour le mal d'oreille et pour chasser les vers et les insectes des oreilles.

B. Du début de l'ère chrétienne au XVIII^{ème} siècle

Au cours de cette période, l'usage médical du cannabis est resté très intense en Inde et s'est ensuite répandu au Moyen-Orient et en Afrique. En Arabie, des médecins renommés mentionnent le cannabis dans leurs recueils médicaux, comme Avicenna, en l'an 1000 de notre ère.⁸ Les textes musulmans mentionnent l'utilisation du cannabis comme diurétique, digestif, anti-flatulent, "pour nettoyer le cerveau" et pour calmer les douleurs des oreilles. En 1464, Ibn al-Badri rapporte que le fils épileptique du chambellan du calife a été traité avec la résine de la plante et déclare : "elle (le cannabis) l'a guéri complètement, mais il est devenu un toxicomane qui ne pouvait pas se passer un seul instant de la drogue".

Le cannabis est connu en Afrique au moins depuis le 15^e siècle, et son utilisation a probablement été introduite par des commerçants arabes, liés d'une manière ou d'une autre à l'Inde. La similitude des termes utilisés pour préparer la plante en Afrique et en Inde en est la

preuve. En Afrique, la plante était utilisée contre les morsures de serpent, pour faciliter l'accouchement, la malaria, la fièvre, l'empoisonnement du sang, l'anthrax, l'asthme et la dysenterie.

Dans les Amériques, l'utilisation du cannabis a probablement commencé en Amérique du Sud. Au 16^{ème} siècle, les graines de la plante sont arrivées au Brésil ; apportées par des esclaves africains, en particulier ceux d'Angola, et son utilisation était considérablement courante parmi les Noirs dans la zone rurale du Nord-Est. La plupart des synonymes du cannabis au Brésil (maconha, diamba, liamba, et autres) ont leur origine dans la langue angolaise. Il existe des rapports sur l'utilisation du cannabis dans les rituels religieux populaires de cette région, en particulier le "Catimbó", qui inclut le culte aux divinités africaines et présume la valeur de la plante pour la pratique magique et le traitement des maladies. Dans le milieu rural, on rapporte l'utilisation du cannabis pour les maux de dents et les crampes menstruelles.

En Europe, durant cette période, le cannabis est cultivé exclusivement pour ses fibres. Les musulmans ont introduit la fabrication de papier à partir du cannabis, en 1150, d'abord en Espagne puis en Italie. On trouve des descriptions du cannabis dans de nombreux livres sur les plantes écrits à cette époque, qui établissent clairement, depuis le milieu du 18^e siècle, la distinction entre les plantes mâles et femelles (précédemment décrites dans un idéogramme chinois au début de l'ère chrétienne). Les références à l'utilisation médicale du cannabis sont rares. Les Européens connaissaient peut-être l'usage médical de la plante au Moyen-Orient et en Afrique, mais ils la confondaient avec l'opium.

C. La médecine occidentale du XIX^{ème} et du XX^{ème} siècles

Il existe quelques rapports, datant du début du 19^{ème} siècle, sur l'utilisation du cannabis par les médecins européens, notamment en ce qui concerne l'utilisation des graines ou des médicaments homéopathiques. Cependant, l'introduction effective du cannabis dans la médecine occidentale s'est produite au milieu du XIX^{ème} siècle grâce aux travaux de Willian B. O'Shaughnessy, un médecin irlandais, et au livre de Jacques-Joseph Moreau, un psychiatre français.

O'Shaughnessy a servi en Inde avec les Britanniques pendant plusieurs années et a eu son premier contact avec l'utilisation du cannabis dans ce pays. Il a étudié la littérature sur la plante, décrit de nombreuses préparations populaires, évalué sa toxicité chez les animaux et, plus tard, il a testé ses effets sur des patients atteints de différentes pathologies. En 1839, il publie l'ouvrage : "Sur les préparations du chanvre indien, ou gunjah", qui, dans le premier paragraphe, établit un panorama de l'utilisation de la plante :

Les effets narcotiques du chanvre sont connus dans le sud de l'Afrique, l'Amérique du Sud, la Turquie, l'Égypte, le Moyen-Orient, l'Inde et les territoires adjacents des Malais, des Birmans et des Siamois. Dans tous ces pays, le chanvre est utilisé sous diverses formes, par les dissipés et les dépravés, comme agent d'une intoxication agréable. Dans la médecine populaire de ces nations, nous le trouvons largement employé pour une multitude d'affections. Mais en Europe occidentale, son utilisation, soit comme stimulant, soit comme remède, est également inconnue".

Dans son livre, O'Shaughnessy décrit diverses expériences humaines réussies utilisant des préparations de cannabis pour les rhumatismes, les convulsions, et principalement pour les spasmes musculaires du tétanos et de la rage(4).

Moreau utilisait le cannabis dans un but différent. Il était médecin assistant à l'asile de Charenton, près de Paris, et une pratique thérapeutique courante à l'époque était d'accompagner les patients psychiatriques dans de longs voyages vers des pays exotiques et lointains. Au cours de ces voyages, il observe que l'usage du haschisch (résine de cannabis) est très courant chez les Arabes, et il est impressionné par les effets surprenants de cette substance. À Paris, vers 1840, Moreau décide d'expérimenter systématiquement différentes préparations de cannabis, d'abord sur lui-même, puis sur ses étudiants. En 1845, il publie le livre "Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale : Etudes Psychologiques", avec l'une des descriptions les plus complètes des effets aigus du cannabis. Moreau énonce clairement son objectif : "...j'ai vu dans le haschisch, plus particulièrement dans ses effets sur les capacités mentales, une méthode puissante et unique pour étudier la genèse des maladies mentales"(1).

Ces deux types d'intérêt médical pour le cannabis, concernant ses effets psychoactifs ainsi que son utilisation thérapeutique, ont persisté au fil des années. Les contributions de O'Shaughnessy et Moreau ont eu un grand impact sur la médecine occidentale, notamment en raison de la rareté des options thérapeutiques pour les maladies infectieuses telles que la rage, le choléra et le tétanos. L'utilisation médicale du médicament s'est répandue de l'Angleterre et de la France à toute l'Europe, puis à l'Amérique du Nord. En 1860, la première conférence clinique sur le cannabis a eu lieu en Amérique, organisée par la Société médicale de l'État de l'Ohio.

Dans la seconde moitié du 19ème siècle, plus de 100 articles scientifiques ont été publiés en Europe et aux Etats-Unis sur la valeur thérapeutique du cannabis. L'apogée de l'utilisation médicale du cannabis par la médecine occidentale se situe à la fin du 19ème siècle et au début du 20ème siècle. Divers laboratoires ont commercialisé des extraits ou des teintures de cannabis, comme Merck (Allemagne), Burroughs-Wellcome (Angleterre), Bristol-Meyers Squibb (États-Unis), Parke-Davis (États-Unis) et Eli Lilly (États-Unis).

Les indications médicales du cannabis, au début du 20ème siècle, étaient résumées dans l'Analytic Cyclopedia of Practical Medicine de Sajous en trois domaines :

1. Sédatif ou hypnotique :

Dans l'insomnie, l'insomnie sénile, la mélancolie, la manie, le delirium tremens, la chorée, le tétanos, la rage, le rhume des foins, la bronchite, la tuberculose pulmonaire, la toux, la paralysie agitante, le goitre exophtalmique, le spasme de la vessie et la gonorrhée.

2. Analgésique :

Dans les maux de tête, la migraine, la fatigue oculaire, la ménopause, les tumeurs cérébrales, le tic douloureux, la névralgie, l'ulcère gastrique, la gastralgie (indigestion), les tabès, les névrites multiples, les douleurs non dues à des lésions, les troubles utérins, dysménorrhée, inflammation chronique, ménorragie, avortement imminent, hémorragie post-partum, rhumatismes aigus, eczéma, prurit sénile, picotements, formulations et engourdissements de la goutte, et pour soulager les douleurs dentaires.

3. Autres utilisations :

Pour améliorer l'appétit et la digestion, pour " l'anorexie prononcée suite à des maladies épuisantes ", les névroses gastriques, la dyspepsie, la diarrhée, la dysenterie, le choléra, la néphrite, l'hématurie, le diabète sucré, les palpitations cardiaques, le vertige, l'atonie sexuelle chez la femme et l'impuissance chez l'homme(6).



Figure 2 : Origine et diffusion géographique des espèces de cannabis (4).



Cannabis et Cannabinoides



A. La botanique du cannabis

Le Cannabis sativa est une espèce dioïque, c'est-à-dire que les fleurs mâles et femelles se développent sur des plantes distinctes. Le sexe est déterminé à partir des chromosomes hétéromorphes, les mâles étant hétérogames (XY) et les femelles homogames (XX)(1).

Morphologiquement, il est difficile d'identifier les plantes mâles et femelles au stade végétatif. Le dimorphisme sexuel se produisant tardivement dans le développement de la plante, les plantes mâles peuvent être différenciées des plantes femelles après la phase de croissance au début de la floraison(7). Cannabis est facilement identifiable à l'état de croissance par le caractère des feuilles, qui sont grandes et composées de façon palmée - chacune ayant cinq à sept folioles linéaires-lancéolées avec des bords de feuille dentés (dentés ou crantés).

La classification taxonomique du Cannabis est la suivante(8,9) :

Royaume : Plantae (plantes)

Sous-domaine : Tracheobionta (plantes vasculaires)

Superdivision : Spermatophyta (plantes à graines)

Division : Magnoliophyta (plantes à fleurs)

Classe : Magnoliopsida (dicotylédones)

Sous-classe : Hamamelididae

Ordre : Urticales

Famille : Cannabaceae Cannabaceae

Genre : Cannabis

Espèce : sativa, indica, ruderalis

Abréviation de l'autorité taxonomique : L.

Le cannabis est largement répandu dans le monde, qu'il soit sauvage, cultivé ou commercialisé. Il est distribué dans le monde entier, et plusieurs de ses parties sont utilisées à des fins diverses.

Pour ces raisons, il a non seulement des noms populaires dans de nombreuses langues mais aussi plusieurs noms vernaculaires selon la partie, le produit ou l'utilisation (cf., juste en anglais, hemp, cannabis et marijuana)(2).

Le haschisch - "hash" - et le "charas" sont des termes qui désignent la résine non adultérée des sommités fleuries des plantes *Cannabis sativa* femelles cultivées. Le bhang est préparé à partir de plantes femelles non cultivées. Les sommités fleuries sont coupées et une décoction est faite dans de l'eau ou du lait. La décoction est ensuite soit bue, soit séchée et fumée. Le ganjah-"ganja" est préparé en récoltant les sommets de plantes femelles cultivées avec beaucoup de soin et est utilisé de la même manière que le bhang. La ganja est supérieure au bhang, mais inférieur au haschisch. Le majun est un ganjah qui a été incorporé dans des sucreries. (2)

Les parties entières de la floraison femelle du *Cannabis sativa* sont appelées "kif" en Afrique du Nord, "dagga" en Afrique du Sud et "maconha" au Brésil.

La plupart de ces termes sont rarement rencontrés aux États-Unis, à l'exception du haschisch - un terme généralement utilisé de manière incorrecte - car la majeure partie du *Cannabis sativa* utilisé dans ce pays se présente sous la forme de sommités fleuries séchées des plantes - probablement un mélange de plantes mâles et femelles dans la plupart des cas. Le mélange est additionné à des feuilles considérées comme des matières premières et généralement désigné sous les noms plus corrects de marihuana, "pot" ou "herbe".

Les cigarettes contenant de la marihuana sont faites maison et sont appelées "reefers", "mooters", "muggles", "greeters", "gates" ou, le plus souvent, "joints". Une grande partie de la marihuana qui se retrouve aux États-Unis est passée en contrebande à travers la frontière du Mexique et elle est souvent appelée "Hacapulco Gold" par ses utilisateurs(10).

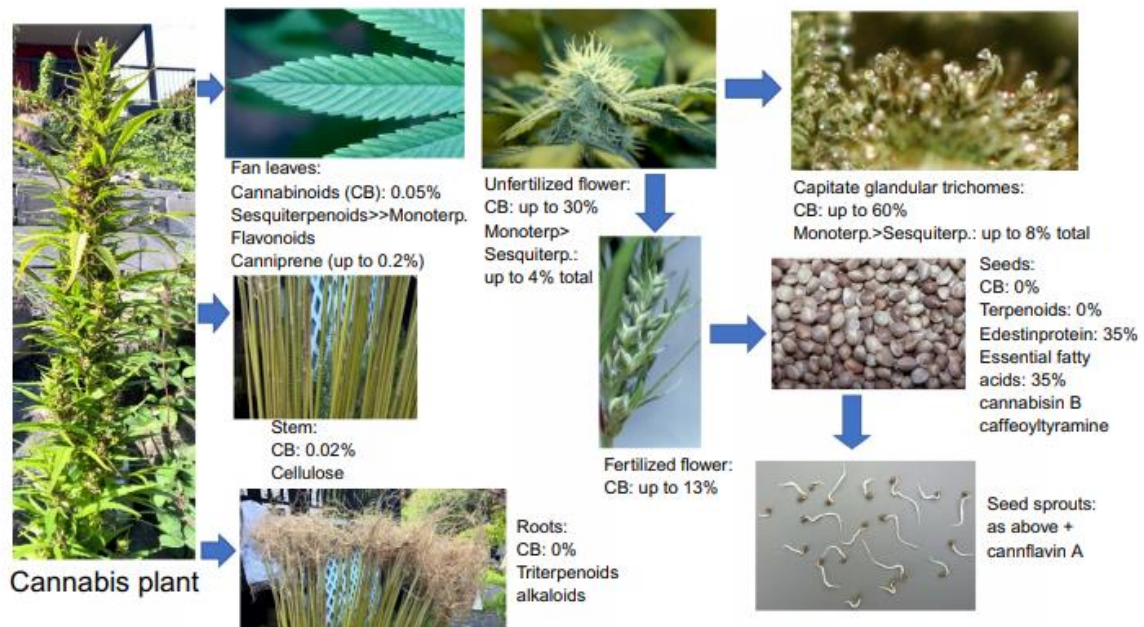


Figure 3 : La plante de cannabis, ses parties, et leurs composants phytochimiques. (11).

Pour résumer, les préparations brutes de cannabis comprennent des feuilles, des tiges et des gousses de fleurs séchées (marijuana), les résines (haschisch) et les extraits huileux (huile de haschisch).

En général, les produits dérivés du cannabis sativa présentent un rapport CBD/THC plus élevé que les que les produits dérivés du Cannabis indica(12), ce qui explique l'utilisation fréquente du Cannabis Sativa en thérapeutique.

B. Composition chimique du cannabis

Avec actuellement 538 constituants connus, le cannabis est l'une des plantes les mieux étudiées sur le plan chimique. Mais comme l'activité biologique de la plupart de ces constituants n'a pas encore été correctement définie, on pourrait qualifier le cannabis de "trésor pharmacologique négligé".

Des études approfondies des constituants du cannabis sont disponibles dans la littérature. Les classes les plus importantes sont listées dans le tableau ci-dessus.

Tableau 1 : Les différents composants chimiques identifiés (13)

Compound class	Compounds identified
Terpenoids	>120
Cannabinoids	>70
Hydrocarbons	50
Sugars and related compounds	34
Nitrogenous compounds	27
Noncannabinoid phenols	25
Flavonoids	23
Fatty acids	22
Simple acids	21
Amino acids	18
Simple ketones	13
Simple esters and lactones	13
Simple aldehydes	12
Proteins, glycoproteins,	11
Steroids	11
Elements	9
Simple alcohols	7
Pigments	2
Vitamin	1 (vitamin K)

Les plus intéressants sont ceux que l'on trouve dans les sécrétions des cellules de tête des poils glandulaires (trichomes) répartis sur la surface de la plante de Cannabis. Bien que les trichomes se trouvent sur l'ensemble des plantes mâles et femelles, ils sont particulièrement concentrés sur les bractées qui soutiennent l'inflorescence femelle. Glandes résineuses solitaires, constituées d'une ou deux douzaines de cellules, se forment le plus souvent à l'extrémité de minces tiges de trichomes qui se forment comme des extensions de la surface de la plante, comme le montre l'illustration. (5,14)

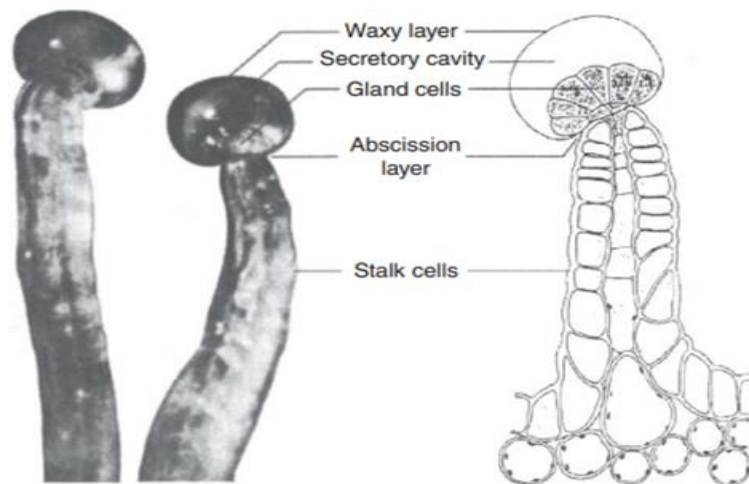


Figure 4 : Photographie au microscope et dessin d'une glande de résine de cannabis, avec des cellules de tête sécrétoires visibles sous la résine transparente riche en cannabinoïdes et en terpénoïdes.

La résine excrétée par les glandes contient une variété de constituants, dont chacun peut jouer un rôle dans les activités biologiques de la plante de Cannabis. Parmi ceux-ci, on trouve terpénoïdes, les flavonoïdes et les cannabinoïdes.

On note aussi que la composition chimique d'une préparation de cannabis donnée dépend non seulement de sa composition biosynthétique, mais aussi de facteurs tels que l'âge, les conditions de stockage et la durée de conservation. Par exemple, de nombreux terpénoïdes sont connus pour être susceptibles de se dégrader lors du stockage ou de l'extraction.

La résine s'accumule sous une fine membrane cireuse entourant les cellules de tête sécrétoires. Dans ces poches de résine extracellulaires, les composés sécrétés sont séparés des cellules sécrétoires, ce qui les protège à la fois de la dégradation oxydative et des modifications enzymatiques. Une couche de cellules d'abscission à la base de chaque tête sécrétoire permet de retirer facilement la glande.(6)

C. Définition des cannabinoïdes

1. Cannabinoïdes définition et types

Au départ on avait pris l'habitude d'englober sous le nom générique « Cannabinoïdes » tous les composants de la plante de cannabis sativa L caractérisés par la structure chimique C21 d'un groupe typique. La définition moderne donne plus de poids à la chimie de synthèse et la pharmacologie pour englober des structures analogues ou toutes les autres substances actives quand elles se fixent aux récepteurs CB. De fait, on établit ainsi plusieurs sous-catégories rattachables à leur caractère naturel ou synthétique(15).

Il a été démontré en 1987 que la majorité des effets des cannabinoïdes sont attribués à leur liaison aux récepteurs cannabinoïdes qui sont de deux types : CB1 et CB2(16).

Les cannabinoïdes sont donc des substances qui vont se fixer sur les récepteurs des cannabinoïdes (CB) présents dans l'organisme chez l'homme. Ils agissent par l'intermédiaire du système endocannabinoïde aussi appelé le système cannabinoïde endogène, et ont une action sur le système nerveux central, le système nerveux périphérique et le système immunitaire(17).

On peut distinguer trois groupes de cannabinoïdes :

a) Les phytocannabinoïdes : sont d'origine exogène et produits par les plantes *Cannabis sativa* majoritairement.

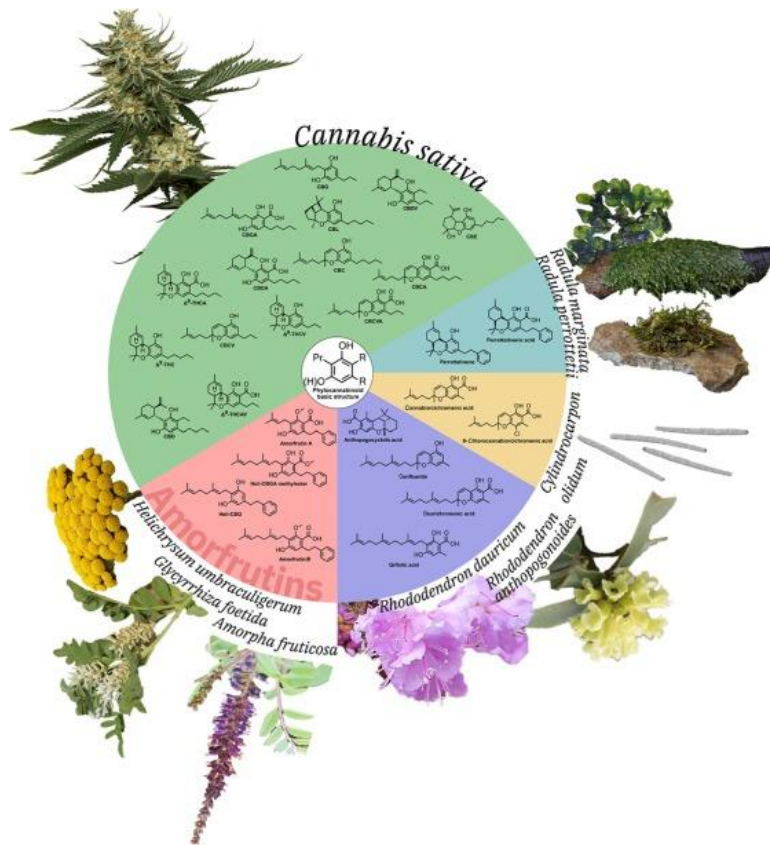


Figure 5 : Illustration des caractéristiques structurales des cannabinoïdes présents dans différentes espèces végétales(18).

- b) Les cannabinoïdes synthétiques qui sont fabriqués en laboratoire.
- c) Les cannabinoïdes endogènes, aussi appelés endocannabinoïdes, sont produits naturellement par l'organisme.

1.1. Phytocannabinoïdes :

Le terme phytocannabinoïde définit des méropéroïdes avec un noyau résorcinylole généralement décoré d'une chaîne latérale isoprényle, alkyle ou aralkyle en position para. La chaîne latérale alkyle contient généralement un nombre impair d'atomes de carbone, les orcinoïdes contenant un carbone, les varinoïdes trois et les olivetoïdes cinq. Les phytocannabinoïdes avec un nombre pair d'atomes de carbone dans la chaîne latérale sont connus mais rares. Le terme phytocannabinoïde fait généralement référence à des molécules ayant une structure chimique caractéristique(18).

La plante de cannabis contient des centaines de substances phytochimiques, dont les phytocannabinoïdes, les terpènes et les composés phénoliques. À ce jour, plus de 560 substances chimiques ont été identifiées dans le cannabis, dont environ 120 sont décrits comme des cannabinoïdes terpénophénoliques ou phytocannabinoïdes, principalement produits dans les trichomes glandulaires de la plante(17).

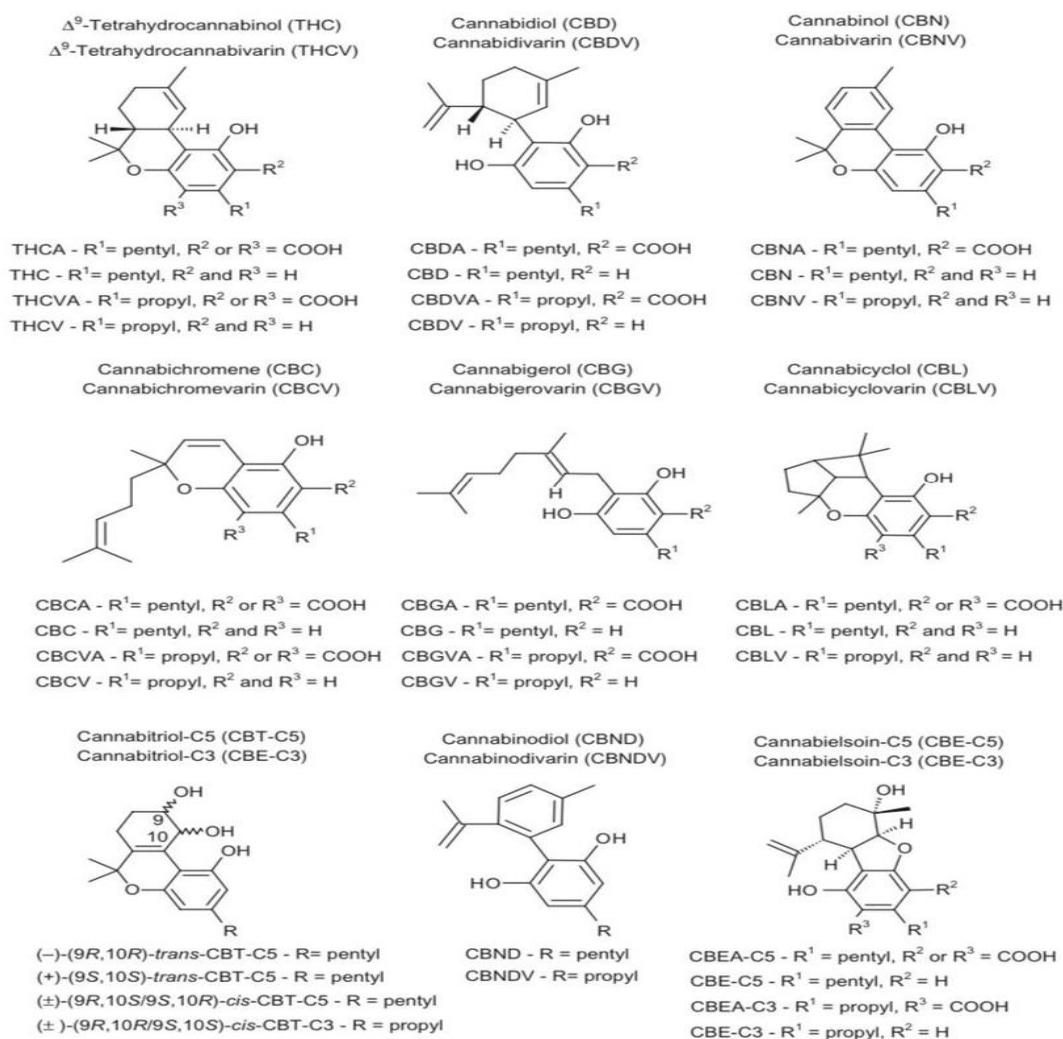


Figure 6 : Les phytocannabinoïdes primaires trouvé dans la plante cannabis sativa.(19).

Les phytocannabinoïdes constituent un vaste groupe de produits chimiques étroitement liés, mais dont la structure et les actions pharmacologiques sont diverses. La disponibilité de nouvelles méthodes spectrométriques dans les années 1960 a facilité l'isolation du principal constituant psychoactif du cannabis, le Δ^9 -THC (Gaoni et Mechoulam 1964) ainsi que du cannabidiol (CBD) (Mechoulam et Shvo 1963)(20). L'élucidation de ces structures a déclenché une énorme quantité de recherche fondamentale qui a révélé les effets de ces drogues dans le cerveau et le corps. De plus, la FDA a approuvé le THC (appelé dronabinol) pour le traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie du cancer, ainsi que pour le traitement du SIDA, en tant que stimulant de l'appétit. Le site FDA a récemment approuvé le CBD pour traiter les formes graves d'épilepsie pédiatrique. Bien que le THC et le CBD représentent les phytocannabinoïdes les plus connus, d'autres prédominants sont le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC) et la tétrahydrocannabivarine (THCV). Les phytocannabinoïdes existent sous forme d'acides (par exemple, THCA-A, CBD-A), qui sont décarboxylés de manière non enzymatique en leurs formes neutres correspondantes (par exemple, THCA-A, CBD-A). Cette décarboxylation commence à se produire après la récolte de la plante, pendant le processus de séchage au fil du temps et/ou l'application de chaleur (Flores-Sanchez et Verpoorte 2008). Les études pharmacocinétiques des cannabinoïdes se sont le plus souvent concentrées sur le THC. Ce phytocannabinoïde est hydroxylé en un métabolite psychoactif, le 11-hydroxy- Δ^9 -THC et ensuite oxydé en Δ^9 THC-11-oïque, non psychoactif. Le THC et ses métabolites restent séquestrés dans les membranes cellulaires et les tissus adipeux et sont lentement libérés, ce qui explique pourquoi la consommation de cannabis peut être détectée dans les urines longtemps après la consommation(17).

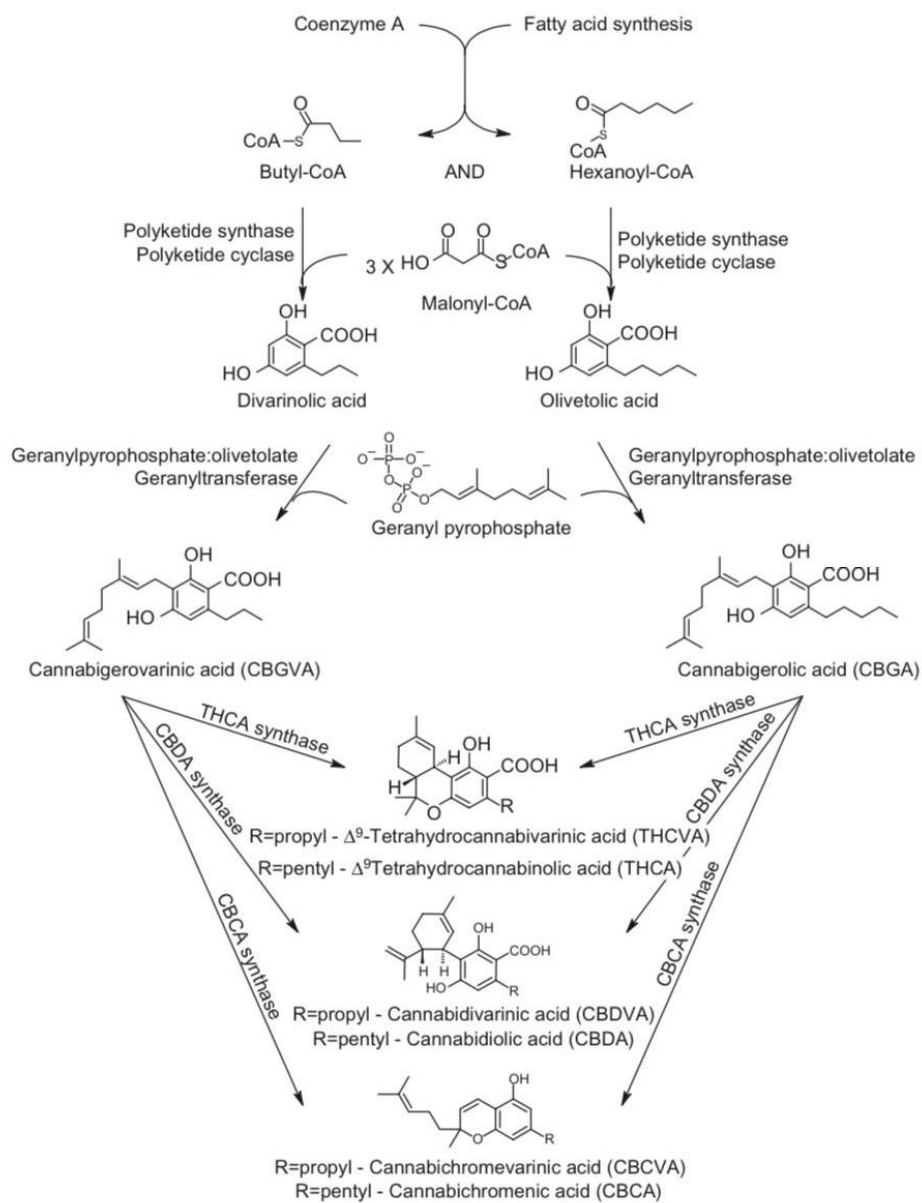


Figure 7 : La biosynthèse des phytocannabinoides(19).

1.2. Cannabinoïdes synthétiques

Après avoir identifié les principaux phytocannabinoïdes, les chimistes médicaux ont modifié la structure du THC afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à ses actions pharmacologiques des composés structurellement diversifiés comprenant des cannabinoïdes bicycliques et des aminoalkylindoles (ont servi d'outils importants qui ont contribué aux découvertes ultérieures des récepteurs cannabinoïdes et des endocannabinoïdes. Les compagnies pharmaceutiques ont également développé des cannabinoïdes synthétiques comme médicaments potentiels(21). Par exemple, la FDA a approuvé nabilone, qui est structurellement similaire au THC, pour le traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie du cancer. Une conséquence imprévue dans les études publiant la synthèse et la caractérisation des cannabinoïdes synthétiques dans des revues scientifiques a été leur détournement vers usage récréatif et l'abus. Étant donné que ces composés provoquent des effets intoxicants encore plus importants que le THC mais ne seraient pas détectés par les tests de dépistage de drogues courants, leur utilisation contourne la loi et les tests de dépistage des drogues du Cannabis. La première génération de cannabinoïdes synthétiques, tels que le JWH018, ont été ajoutés à du matériel végétal et vendus sur Internet et dans des magasins de proximité sous différents noms tels que "Spice" et "K-2" comme stratagèmes de marketing. L'administration de JWH018 et d'autres cannabinoïdes synthétiques a été associée à une toxicité et à des complications psychologiques. La première vague de cannabinoïdes synthétiques ont été désignés comme des drogues de l'annexe I en 2011, et les États-Unis les ont également rendus illégaux. Depuis lors, d'autres cannabinoïdes synthétiques ont émergé dans un jeu du "chat et de la souris" entre les laboratoires clandestins et les forces de l'ordre. Un exemple est le très puissant fubinaca, un cannabinoïde synthétique de Pfizer inscrit à l'annexe I en 2014. Les cannabinoïdes synthétiques illicites constituent souvent une plus grande menace pour la sécurité publique que le cannabis/THC, car ils ont provoqué une forte augmentation des visites aux urgences et des conséquences souvent mortelles(17).

1.3. Les endocannabinoïdes :

Les endocannabinoïdes dérivent d'acides gras polyinsaturés et se différencient des phytocannabinoïdes au niveau de leur structure biochimique(9).

Au nombre des endocannabinoïdes connus pour l'instant on peut citer l'anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA), le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), le 2-éther d'arachidonylglyceryl (noladine-ether), le O-arachidonoyléthanolamine (virodhamine), et la N-arachidonoyldopamine (NADA).

L'anandamide et la NADA ne se fixent pas seulement aux récepteurs-CB mais présentent aussi en partie les propriétés de la capsaïcine, un composant extrait des cosses de piment du Chili, stimulant les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). L'anandamide et le 2-AG, qui furent découverts en premier lieu, bénéficient de recherches plus poussées.

En revanche et à l'opposé d'autres substances chimiques impliquées dans le traitement du signal au niveau du cerveau, ils ne sont pas systématiquement produits et stockés à l'intérieur des neurones mais seulement élaborés exclusivement « sur commande » (seulement si leur présence est requise) à partir de leurs précurseurs, puis aussitôt libérés par les cellules nerveuses. Après libération ils sont recaptés par les neurones, et rapidement désactivés et catabolisés. La dégradation de l'anandamide et du 2-AG se produit principalement par l'hydrolyse enzymatique de l'hydrolase amide des acides gras (FAAH) et la monoacylglycerol-lipase (pour le 2-AG seulement).

D. Système endocannabinoïde :

Dans l'organisme, le système endocannabinoïde est constitué par des récepteurs et des ligands qui servent comme moyen de communication physiologique en interagissant avec d'autres molécules résultantes du métabolisme. Sur ce système, il s'ajoute des enzymes indispensables à la dégradation de différentes molécules.

1. Les récepteurs cannabinoïdes

Il existe deux types de récepteurs :

1.1. Récepteurs CB1 :

Les récepteurs CB1 sont à majorité présents dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques (22). Ils sont localisés principalement dans les zones impliquées dans la modulation de la douleur(23).

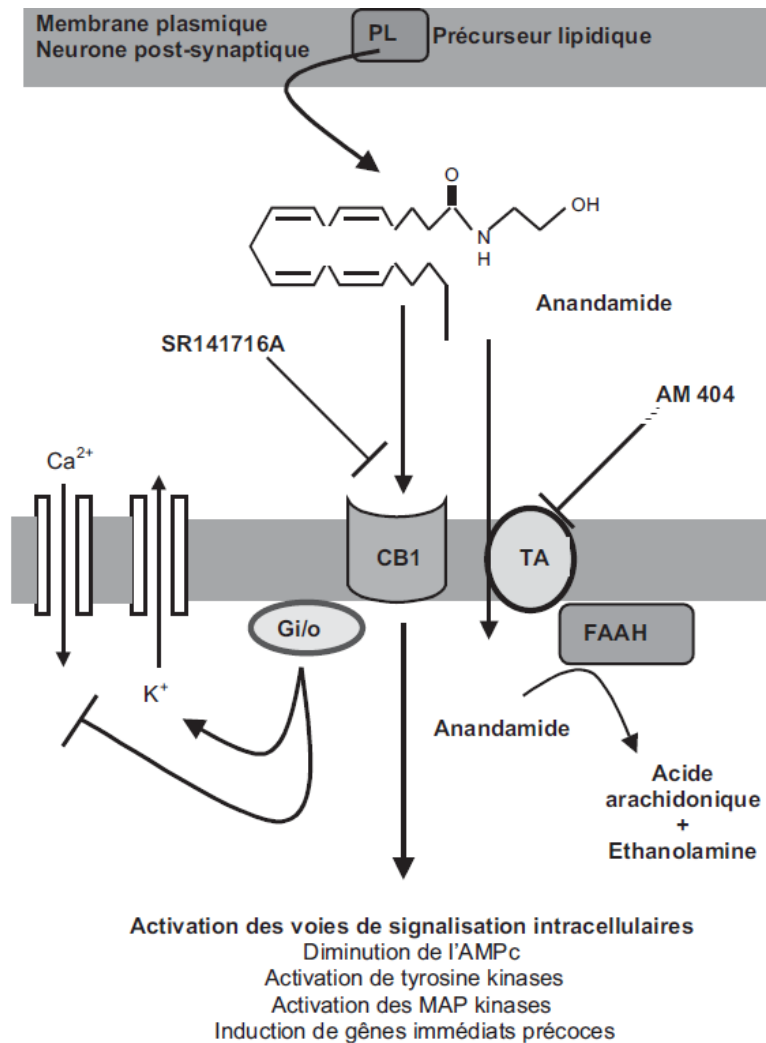


Figure 8 : Interaction entre le récepteur CB1 et l'endocannabinoïde « Anandamide » (24)

L'anandamide est produit après hydrolyse d'un précurseur lipidique de la membrane plasmique, par une phospholipase (PL), au niveau d'un neurone post-synaptique. Une fois libéré, l'anandamide est présent dans l'espace intercellulaire, où il peut alors activer les récepteurs cannabinoïdes (CB1) situés sur le neurone pré-synaptique. L'activation des récepteurs CB1 régule de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, active les canaux potassiques et inhibe les canaux calciques. Le SR141716A est un antagoniste spécifique des récepteurs CB1. L'inactivation de l'anandamide se fait grâce à l'action couplée d'un transporteur spécifique (TA, transporteur de l'anandamide) et d'une amidohydrolase (FAAH,

fatty acid amydohydrolase) liée à la membrane plasmique. Un inhibiteur du transporteur de l'anandamide, l'AM 404 est disponible. L'anandamide, sous l'effet de la FAAH, est hydrolysée en acide arachidonique et éthanolamine (24) .

En effet, suite à l'interaction décrite ci-dessus, les voies de signalisation intracellulaires sont activées et on peut citer quelques exemples suivants :

- Diminution de l'AMPc (Adenosine MonoPhosphate Cyclique). AMPc est un intermédiaire essentiel dans l'action des hormones et des neurotransmetteurs. Il peut également moduler les caractéristiques de certaines protéines par interaction directe.
- Activation de tyrosine kinases. Ces enzymes agissent comme activateurs ou inhibiteurs de plusieurs fonctions cellulaires. Exemple : fonction de suppresseur de tumeurs.
- Activation des MAP(Mitogène-Activated-Protein) kinases : Ce groupe de protéine kinases interviennent dans plusieurs réactions biochimiques comme l'activation de la mitose dans les cellules, dans les phénomènes apoptotiques ou encore dans la différenciation cellulaire.
- Induction de gènes immédiats précoces.

1.2. Récepteurs CB2 :

Les récepteurs CB2 se trouve majoritairement dans les cellules immunitaires où ils jouent un rôle essentiel dans la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (23).

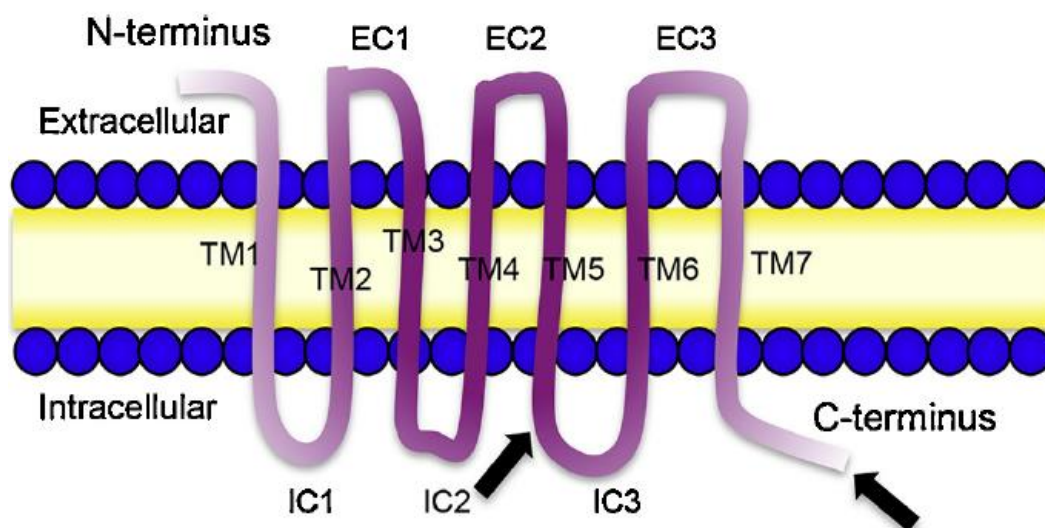


Figure 9 : Représentation de la structure du récepteur CB2(25).

Le récepteur CB2 se compose d'un (1) domaine N-terminal extracellulaire, des boucles extracellulaires (EC1-3), sept (7) domaines transmembranaires (TM1-7), trois (3) boucles intracellulaires (IC1-3) et un (1) domaine C-terminal intracellulaire qui est impliqué dans la transformation du signal.

Du point de vue du système immunitaire, différentes études ont démontré que l'ARNm des récepteurs CB2 est exprimé par toutes les cellules hématopoïétiques mais leurs niveaux d'expression varient en fonction de l'état de la population de cellules immunitaires et en fonction de repos ou d'activité des récepteurs. Chez l'homme, les niveaux d'expression des récepteurs CB2 sont les suivants : Globules Blancs > cellules Natural Killer > macrophages > Lymphocytes T Cytotoxiques (TCD8) > Lymphocytes T Auxiliaires (TCD4). Cependant, certaines études ont évalué les différences dans l'expression de ces protéines en développant des anticorps capables de faire la distinction entre CB2 au repos et CB2 en activité. L'état de phosphorylation de CB2 peut être mesuré à l'aide d'un anticorps polyclonal spécifique du COOH-terminal qui peut faire la distinction entre les isoformes de CB2 phosphorylées en activité et CB2 non phosphorylées au repos à la sérine 352 (acide aminé des protéines qui possède une fonction alcool pouvant acquérir un radical phosphoryle). Il a été démontré qu'après engagement du récepteur avec un ligand agoniste, le récepteur CB2 était

phosphorylé à la sérine 352 et que l'antagoniste de CB2 couramment utilisé SR144528 était capable d'inverser ce processus en induisant la déphosphorylation de CB2 à la sérine 352. Ces études ont conclu que le CB2 n'est actif que sur des populations de cellules immunitaires spécifiques et que la majorité de cellules immunitaires expriment le CB2 inactif(25).

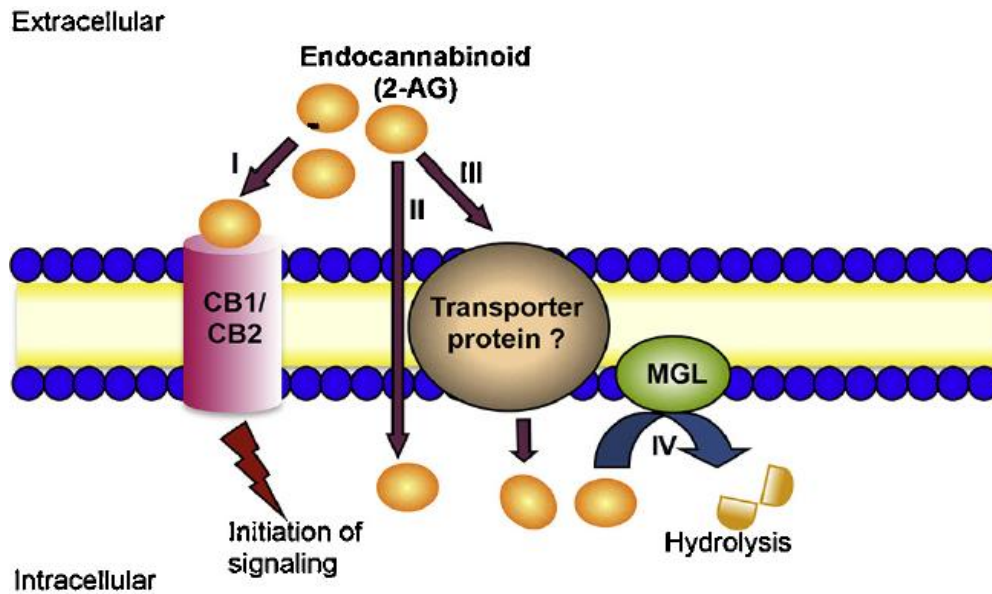


Figure 10 : Représentation de l'interaction entre récepteurs CB1/CB2 et l'endocannabinoïde.(25)

Les endocannabinoïdes comme l'anandamide et le 2-AG (2-Arachidonoylglycerol) synthétisés par des cellules peuvent se lier aux récepteurs cannabinoïdes de surface cellulaire, y compris CB1 et CB2 en initiant des processus de signalisation cellulaire (I). La disponibilité des endocannabinoïdes est régulée au niveau de la synthèse et de la dégradation. Les endocannabinoïdes peuvent être diffusés à travers la membrane cellulaire (II) ou peuvent être transportés à l'intérieur de la cellule par des protéines de transport (III) où elles sont hydrolysées (IV). La FAAH est la principale enzyme qui dégrade l'anandamide, tandis que le MGL (Monoacylglycerol lipase) hydrolyse le 2-AG.

1.3. Distribution des récepteurs CB1 et CB2

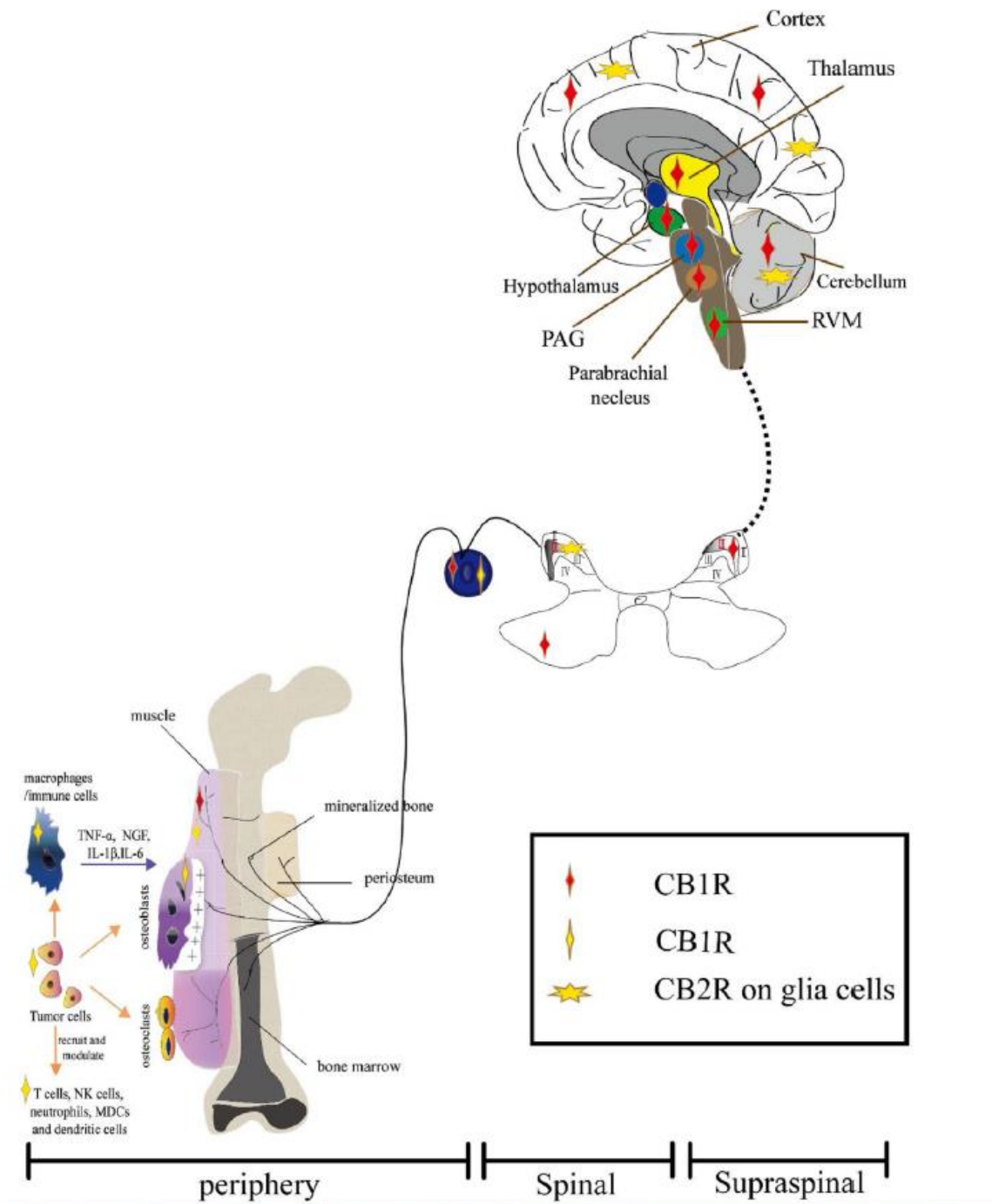


Figure 11 : Schéma de distribution des récepteurs CB1/ CB2 pendant la douleur (23).

En périphérie, les récepteurs CB1 s'expriment sur les terminaux périphériques, les macrophages, et les mastocytes. Les récepteurs CB2 sont principalement dans les kératinocytes, les macrophages et les lymphocytes T. On trouve les deux récepteurs dans les ganglions rachidiens.

Dans la moelle épinière, les récepteurs CB1 sont exprimés sur la corne dorsale de la moelle épinière. Les récepteurs CB2 sont exprimés dans les cellules gliales de la moelle épinière.

Au niveau supraspinal, les récepteurs CB1 sont fortement exprimés dans la matière grise périaqueducale (PAG) et dans les noyaux au sein de la bulbe rostral ventro-médian (RVM). Les récepteurs CB2 sont exprimés dans la microglie cérébrale et dans les cellules immunitaires résidentes de type macrophage.

1.4. Effets physiologiques de l'interaction entre les endocannabinoïdes et les récepteurs CB1/CB2

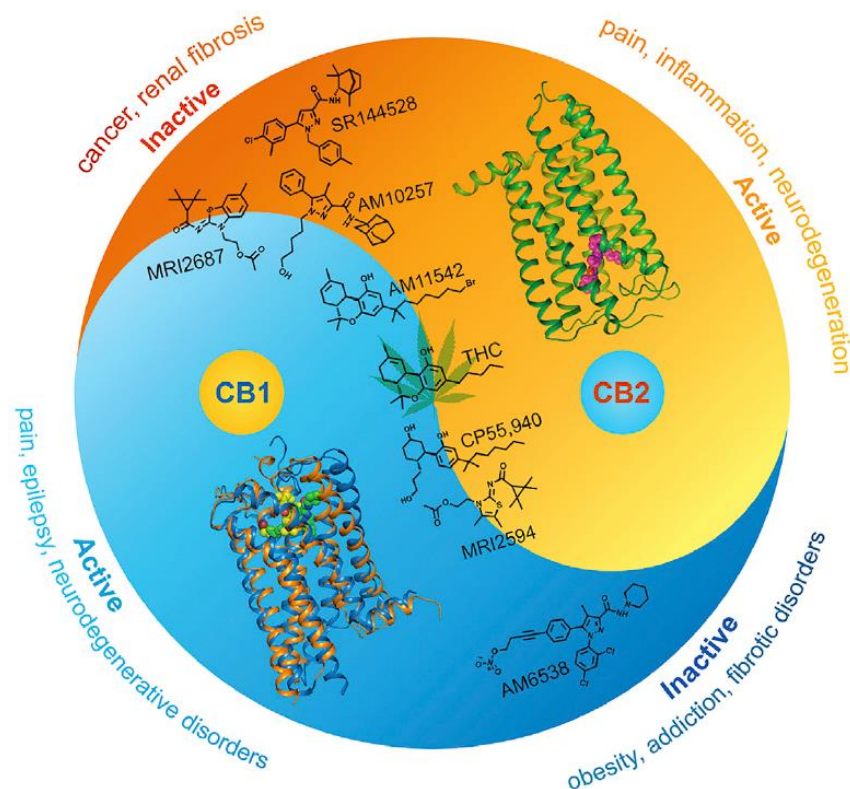


Figure 12 : Effets résultants de l'interaction entre endocannabinoïdes et les récepteurs CB1/CB2(26)

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 servent des composants clés du système endocannabinoïde et sont les principales cibles du phytocannabinoïde comme le THC (Tétrahydrocannabinol) largement consommé dans le monde. Les CB2 fusionnent en tant que cible thérapeutique pour : l'immunomodulation ; le traitement des douleurs inflammatoires et neuropathiques ; la neuro-inflammation et les troubles neuro-dégénératifs. Les études récentes indiquent que les antagonistes de CB2 peuvent améliorer la fibrose rénale et également retarder la progression tumorale(27).

Cependant, le récepteur CB2 a un haut degré d'homologie et partage 44% de séquence identique avec le récepteur CB1. De nombreux cannabinoïdes interagissent à la fois avec les récepteurs CB1 et CB2, ce qui rend difficile la délimitation des contributions de signalisation individuelles nécessaires pour moduler les deux récepteurs(26)



Pharmacologie



A. Pharmacocinétique

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

1. Absorption :

La pharmacocinétique diffère grandement entre les différentes voies d'administrations.

L'inhalation, ou le tabagisme, est la forme la plus courante de consommation.

Les autres voies d'administration (VA) comprennent la vaporisation (inhalation), les pulvérisations orales, les comestibles, les teintures (extraits liquides de cannabis à base d'alcool), d'autres voies orales et sublinguales (capsules et pastilles), les topiques transdermiques (lotions infusées au cannabis, balsamines, lotions, baumes, huiles infusées au cannabis.), voies intraveineuses (seringue), et par voie rectale (suppositoires)(29).

Fumer du cannabis produit une absorption rapide et efficace, une durée d'action plus courte et une concentration sanguine de THC plus élevée que les autres voies d'administrations.

L'absorption et la biodisponibilité du THC dépendent de la profondeur de l'inhalation, du type de dispositif de fumage, de la durée de la bouffée, des habitudes de l'individu (en matière de la rétention de la respiration) et de la composition des cigarettes(28).

Le fait de fumer entraîne une absorption rapide des cannabinoïdes, les gros fumeurs absorbant davantage de la drogue que les fumeurs légers. Par exemple, Lindgren et al ont enregistré des valeurs d'absorption de $10 \pm 7 \%$ et $23 \pm 16 \%$ pour les fumeurs légers et les gros fumeurs, respectivement, et Ohlsson et al ont enregistré des valeurs similaires de $14 \pm 1\%$ et $27 \pm 10 \%$ pour ces deux groupes.

La différence a été attribuée à un tabagisme plus efficace chez les fumeurs expérimentés (gros fumeurs). Barnett et al. ont mesuré une concentration plasmatique maximale de 50 ng/mL de Δ^9 -THC après avoir fumé deux cigarettes, chacune contenant 9 mg de la drogue. Des concentrations de 2 ng/mL sont suffisantes pour produire un "high"(29).

Le vapotage offre une méthode potentielle de réduction du risque par rapport au tabagisme, avec un profil pharmacologique similaire à celui du cannabis fumé. Elle a le potentiel de réduire la formation de monoxyde de carbone, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, et de goudron. La variabilité du cannabis vaporisé est soumise à de nombreux facteurs déterminants, tels que le type de cannabis, la quantité de cannabis placée dans le vaporisateur, la température, la durée de la vaporisation, la durée de l'évaporation, et le type de vaporisateur utilisé etc (28).

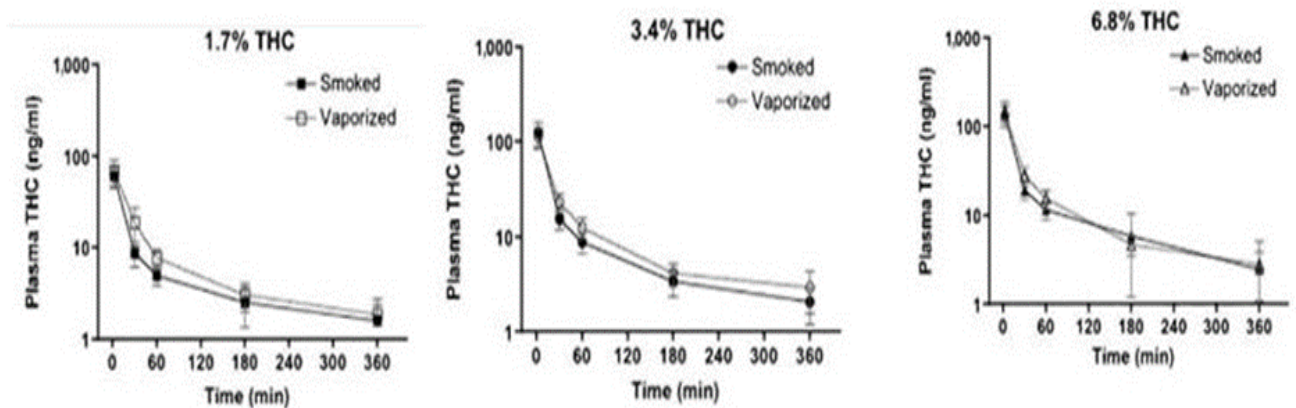


Figure 13 : Comparaison des concentrations plasmatiques de THC entre une utilisation par voie fumée et par voie vaporisée(30).

*L'administration par voie orale conduit à une absorption plus irrégulière en raison de la dégradation du médicament par les acides de l'estomac et d'un métabolisme de premier passage important dans le foie, avec une biodisponibilité de 10 à 20 %. Et elle est fortement dépendante de l'ingestion d'aliments qui lui est associée. Les cannabinoïdes étant très lipophiles, un repas gras ou une formulation lipophile (à base de biscuits ou d'huile) peut améliorer l'absorption et la biodisponibilité des cannabinoïdes.

Sur la base de la seule biodisponibilité, le facteur de conversion entre l'inhalation et l'absorption orale a été estimé à 2,5.

Table 1 Pharmacology of Δ^9 tetrahydrocannabinol products						
	Inhalation	Oral	Topical	Liquid extract	Rectal	Ophthalmic
Absorption	Rapid (seconds)	1–2 h	variable, enhanced by water and oleic acid in ethanol	10–45 min	Variable, depends on its base formulation	1 h
Peak Plasma Availability	3–10 min	4–6 h	variable, ~1.4 h	Variable	2–8 h	Several hours
Bioavailability	10%–35% • Lower for occasional users • Higher for chronic users	Variable, 6%–10% • Extensive first-pass metabolism	Variable	Variable	Variable, up to 13.5%	6%–40%
Duration of Action	1–6 h	4–12 h	48 h steady state	2–8 h	Variable	Variable
Half-life	20–30 h for occasional users 5–13 d for chronic users					

Data from Refs. [20–37].

Tableau 2 : Pharmacologie des produits dont le principe actif est le THC(28).

2. Distribution :

En raison de leur lipophilie élevée, les cannabinoïdes pénètrent rapidement dans les tissus et des concentrations élevées sont trouvées dans les zones hautement vascularisées peu de temps après l'administration du médicament.

Une fois absorbé dans le sang, le delta 9-THC se lie fortement aux protéines.

Environ 90% du THC est distribué dans le plasma, et les 10% restants dans les globules rouges.

Les principaux sites de distribution sont le foie, le cœur, les poumons, l'intestin, les reins, la rate, la glande mammaire, placenta, le cortex surrénalien, la thyroïde, l'hypophyse et le tissu adipeux brun, tel que mesuré après une administration aiguë de THC.(31)

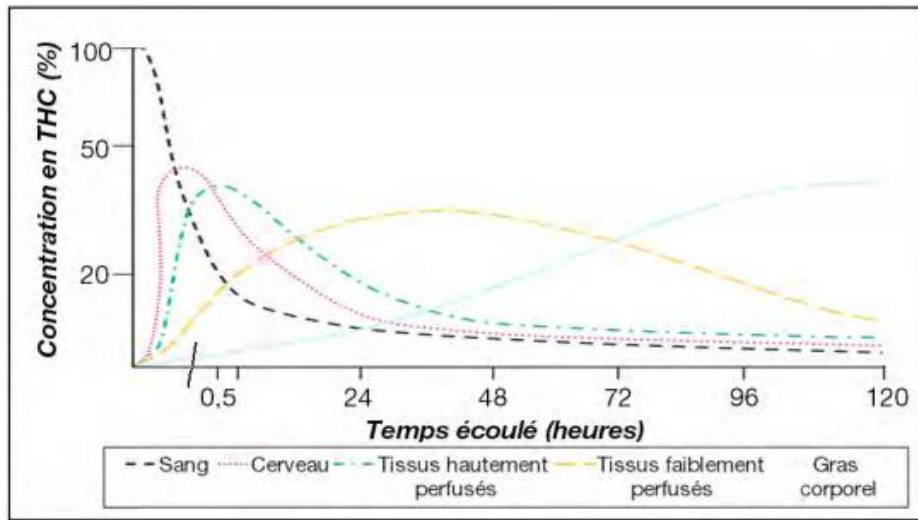


Figure 14 : Distribution de THC dans le corps en fonction du temps à la suite d’une inhalation(31).

En effet, chez un individu obèse, le THC sera d’avantage dévié vers le tissu adipeux et en moindre mesure vers le cerveau par rapport à un individu dont la masse grasseuse est dite normale(32) .

Les cannabinoïdes ont tendance à s’accumuler dans le tissu adipeux. On peut en détecter jusqu’à 4 semaines après la dernière inhalation de cannabis dans des biopsies de tissu adipeux(33,34).

Malgré le fait que le cerveau soit hautement perfusé, la barrière hémato-encéphalique limite le passage du THC au niveau du cerveau durant l’exposition aigue mais pas en cas de consommation chronique du fait de l’altération cellulaire et de l’apoptose engendrées par le cannabis sur le long terme (35).

Il faut également noter que les cannabinoïdes, et en particulier le THC, passent la barrière fœto-placentaire et que les concentrations dans le sang fœtal sont au moins équivalentes à celles chez la mère (34) .

3. Métabolisation

Le THC subit un métabolisme hépatique, par hydroxylation et oxydation, principalement par les cytochromes P450 – 2C9, 2C11, 2C19, 2D6 et 3A4 – et agit comme inhibiteur faible de certains cytochromes P450 – 1A2, 3A4, 2C9 et 2C19. Quinze minutes environ après qu'une personne a commencé à fumer une cigarette de cannabis, le THC qu'elle contient est oxydé en 11-OH-THC, un composé psychoactif de puissance similaire(36–39).

Toutefois, ce métabolite est ensuite rapidement métabolisé en un composé inactif, le 11-nor -9- carboxy-delta -9-tétrahydrocannabinol (THC-COOH). Ce dernier voit sa concentration plasmatique augmenter graduellement, pour rapidement dépasser le THC circulant. Les autres principaux métabolites générés sont le 8-bêta-hydroxy-delta -9-tétrahydrocannabinol et le 8-bêta -11-dihydroxy-delta -9-tétrahydrocannabinol, mais ces deux métabolites n'ont pas de pertinence en clinique. Par la suite, les métabolites résiduels sont conjugués à l'acide glucuronique ou au glutathion avant d'être éliminés. Le métabolisme du THC est dépendant du flux sanguin hépatique, et environ 30 % de la dose initiale de THC sera excrétée dans l'urine et 40 % dans les fèces en 72 heures. Lorsqu'il est consommé par voie orale, le THC subit un premier passage hépatique, ce qui diminue fortement sa biodisponibilité. (36-39)

Ainsi, les concentrations plasmatiques de 11-OH-THC sont supérieures si le THC est ingéré, avec une concentration maximale représentant 50 % de la dose de THC absorbée, comparativement à une concentration maximale de 10 % si le THC est inhalé. Ce métabolite joue ainsi un rôle important dans les effets pharmacodynamiques du cannabis lorsqu'il est ingéré(40).

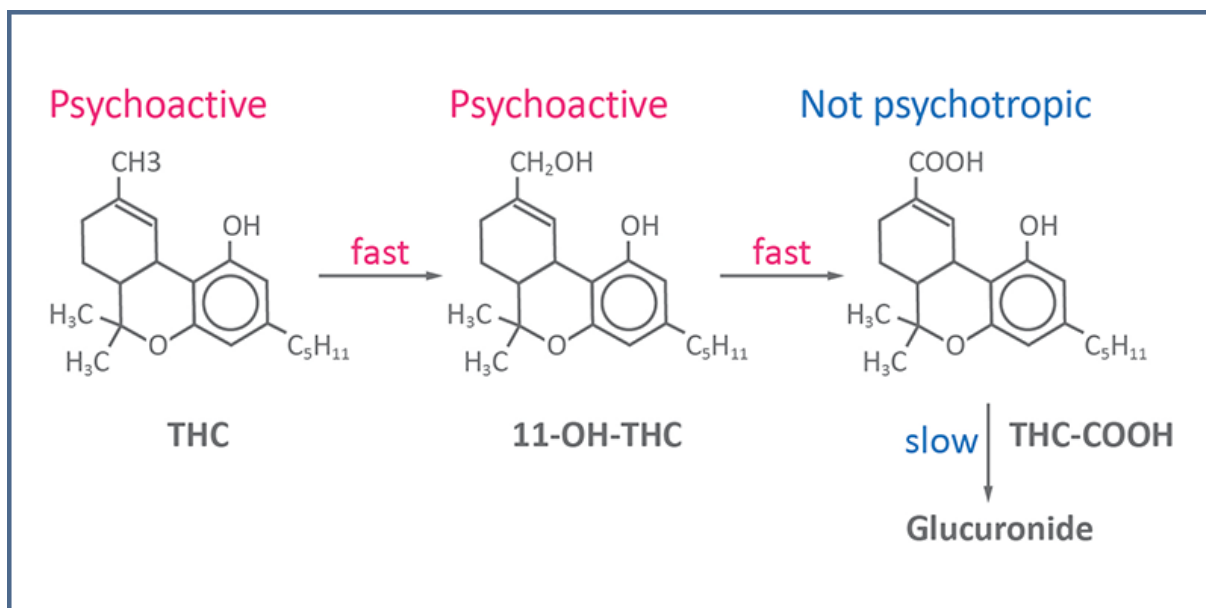


Figure 15 : les principaux métabolites du THC(41).

4. Elimination

Le profil d'élimination du THC est diphasique avec un temps de demi-vie ($t_{1/2}$) initial d'une à deux heures et un $t_{1/2}$ d'élimination final de vingt-quatre à trente-six heures, allant jusqu'à sept jours selon certaines références, en raison de la séquestration tissulaire et de la recirculation entéro-hépatique. L'élimination totale d'une dose unique de THC peut ainsi prendre plus de 30 jours, et elle est prolongée chez les consommateurs chroniques. En raison de son métabolisme extensif, le THC est éliminé en très faible quantité sous sa forme inchangée. Environ 65 % des métabolites sont éliminés dans les fèces et 30 % par la voie urinaire sous forme d'acides glucuroniques conjugués et de métabolites hydroxylés libres. Bien que ces paramètres soient grandement variables, les $t_{1/2}$ estimés du THC-COOH et du 11-OH-THC sont respectivement de 6 jours et de 12 à 36 heures(40).

B. Action pharmacologique :

Le cannabis contient plus de 140 cannabinoïdes pharmacologiquement actifs. Les deux cannabinoïdes les plus étudiés, ainsi que les deux composés considérés comme les plus pertinents sur le plan pharmacologique, sont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le CBD. Le THC et le CBD partagent plusieurs propriétés pharmacologiques, telles qu'une faible biodisponibilité et une lipophilie élevée. Cependant, le profil des récepteurs de ces composés est très différent, et leurs effets physiologiques divergents s'expliquent en grande partie par leur interaction (ou leur absence d'interaction) avec le système endocannabinoïde (42).

Table 1
Summary of the pharmacologic, legal, and clinical differences between THC and CBD.

	THC	CBD
Receptor profile and notable physiologic properties	Partial agonist at CB1 and CB2 receptors. Noted to have anti-inflammatory, analgesic, psychotomimetic, and euphoric properties.	CB1 antagonist, CB2 negative allosteric modulator, capsaicin analog, TRPV1 agonist. 5HT1A agonist. Noted to have anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, anticonvulsant, analgesic effects.
Legal status in the United States	THC (and thus cannabis) is still considered a schedule I substance in that it has no officially recognized medical use. Specific laws vary from state to state with respect to medical or recreational usage.	CBD without THC is available without a license or prescription and can easily be obtained at grocery stores, restaurants, and other non-medical businesses.
Pharmaceuticals based on active ingredient and FDA indication	Nabilone (Cesamet®) and dronabinol (Syndros®, Marinol®); chemotherapy-induced nausea and vomiting [21-23], cachexia related to HIV or cancer [22].	Epidiolex®; seizures associated with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes [24,25].
Investigational uses supported by high-quality clinical evidence	Pain and spasticity related to MS [26,27], possibly other forms of chronic pain [28].	Other types of treatment-resistant epilepsy [29].
Notable adverse effects associated with use	Acutely, tachycardia, euphoria, impaired judgment and concentration, psychosis. Chronically, chronic bronchitis (if smoked), risk of abuse and dependence, possibly an increased risk of developing a chronic psychotic or depressive disorder, lower IQ.	Acutely, somnolence, diarrhea, fatigue, and anorexia. May inhibit CYP450 isozymes. No known chronic adverse effects. Generally well-tolerated.

5HT1A, serotonin 1A receptor; CB1, cannabinoid receptor type 1; CB2, cannabinoid receptor type 2; CBD, cannabidiol; CYP450, cytochrome P450; HIV, human immunodeficiency virus; IQ, intelligence quotient; MS, multiple sclerosis; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1.

Tableau 3 : Résumé des différences pharmacologique, légal et clinique entre le THC et le CBD.(42)

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Et il est principalement responsable des effets psychotropes du cannabis, et l'agonisme des récepteurs CB1 est le mécanisme probable de ses effets pro-psychotiques et euphorisants. En plus des propriétés psychiatriques, certaines données suggèrent que le THC peut également avoir des effets anti-inflammatoires. Notamment, la concentration de THC dans le Cannabis sativa a augmenté au fil du temps (4 % en 1995 à 12 % en 2014)(42).

En revanche, le CBD est un antagoniste du CB1 et un modulateur allostérique négatif du CB2 modulateur allostérique négatif, et présente généralement un faible niveau d'activité au niveau de ces récepteurs par rapport au THC. Les profils opposés des récepteurs du THC et du CBD correspondent à des signatures fonctionnelles opposées en matière d'oxygénation du sang par IRM dans plusieurs ganglions de la base. Dans plusieurs ganglions de la base et zones corticales au cours de tâches cognitives. Cette même étude a également montré qu'un prétraitement avec du CBD améliorerait les symptômes psychotiques induits par le THC, ce qui suggère que l'agitation basée sur le THC n'a pas d'influence sur les symptômes psychotiques suggérant que l'agonisme de CB1 basé sur le THC est contrecarré par l'effet allostérique négatif du CBD sur ce récepteur(42).

En termes d'indication thérapeutique, Il existe de nombreuses propositions d'utilisation médicale du cannabis ; au niveau international, les utilisations les plus courantes sont les douleurs post-blessure, la dépression, les troubles du sommeil, la sclérose en plaques (SEP) et les douleurs dorsales ayant des effets antioxydants, antiapoptotiques, neuroprotecteurs, analgésiques, oncolytiques et immunomodulateurs cela ne représente qu'une petite partie des avantages médicaux suggérés du cannabis. Plusieurs de ces indications sont soutenues par de bonnes preuves scientifiques, mais beaucoup ne le sont pas(42).

1. Quelques exemples de médicaments à base de cannabinoïdes :

- Nabiximols (Sativex®)

Nabiximols, un spray oromucosal cannabinoïde, est indiqué dans la spasticité modérée à sévère qui n'a pas répondu de manière adéquate aux autres traitements. Le médicament a été approuvé en Australie en 2012, mais n'est devenu disponible que des années plus tard.

Le nabiximols est dérivé de la plante Cannabis sativa. Chaque spray de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol. On pense que ces cannabinoïdes agissent comme des agonistes sur le système endocannabinoïde.

Des essais ont étudié l'effet du spray de nabiximols auto-titré en complément d'autres traitements de la spasticité chez des patients atteints de sclérose en plaques. 1-3 La dose quotidienne médiane dans les études était de huit sprays. La réponse au traitement était notée par le patient chaque jour à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique, allant de zéro (aucun symptôme de spasticité) à 10 (les pires symptômes possibles)(43,44).

Les scores moyens de spasticité ont diminué davantage avec le nabiximols qu'avec le placebo dans un essai de six semaines¹ et un essai de 15 semaines². Cependant, dans l'essai le plus long, la différence entre le traitement actif et le placebo n'était pas statistiquement significative(44).

- Nabilone

Ensuite on a le Nabilone (Cesamet® ou Canemes®) qui est un agoniste cannabinoïde disponible par voie orale qui est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et pour stimuler l'appétit, en particulier chez les patients souffrant d'émaciation ou de cachexie(45,46).

- Dronabinol (Marinol® ou Syndros®).

Dronabinol est la forme orale de delta-9-tétrahydrocannabinol indiquée pour le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids chez les personnes atteintes du SIDA, ainsi que les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie du cancer. Il est disponible en capsule de 2,5 mg, 5mg et 10mg(47,48).

Il est aussi utilisé comme traitement adjuvant dans la prise en charge de la douleur chronique et dans ce cadre une étude a évalué l'efficacité du dronabinol (capsules Marinol ; Solvay Pharmaceuticals, Bruxelles, Belgique), chez 30 patients prenant des opioïdes pour des douleurs chroniques afin de déterminer ses effets analgésiques potentiels en tant que traitement adjuvant. La phase I de cette étude en deux phases était un essai croisé, randomisé, à dose unique, en double aveugle, contrôlé par placebo, dans lequel les sujets ont reçu de

manière aléatoire soit 10 mg ou 20 mg de dronabinol, soit des capsules placebo identiques, au cours de trois visites de 8 heures. Des mesures d'auto-évaluation de base, des évaluations horaires de l'intensité de la douleur, du soulagement de la douleur, de l'inconfort de la douleur, de la satisfaction du traitement, de l'humeur, des effets secondaires et des niveaux de sérum sanguin ont été obtenus. La phase II était un essai ouvert, prolongé et titré du dronabinol en tant que médicament d'appoint pour des patients recevant des doses stables d'opioïdes. Les résultats de l'étude de phase I ont montré que les patients ayant reçu du dronabinol ont connu une diminution de l'intensité de la douleur et une augmentation de la satisfaction par rapport au placebo. Aucune différence de bénéfice n'a été constatée entre les doses de 20 mg et de 10 mg. Dans l'étude de phase II, le dronabinol titré a contribué à un soulagement significatif de la douleur, à une réduction de la gêne occasionnée par la douleur et à une augmentation de la satisfaction par rapport aux valeurs de base. L'incidence des effets secondaires était liée à la dose. Dans l'ensemble, on a constaté que l'utilisation du dronabinol entraînait une analgésie supplémentaire chez les patients prenant des opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses (38).

2. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses avec les cannabinoïdes les plus pertinentes sur le plan clinique sont les interactions pharmacodynamiques additives lorsqu'ils sont coadministrés avec d'autres agents ayant des effets physiologiques similaires.

La sédation peut être augmentée avec d'autres dépresseurs du SNC, opioïdes, l'alcool et les antihistaminiques, tandis que la tachycardie peut être plus fréquente avec l'administration simultanée d'antidépresseurs tricycliques, de stimulants et de sympathomimétiques.

Le THC est métabolisé par les enzymes CYP450 du foie, principalement CYP3A4 et CYP2C9, tandis que le CBD est métabolisé principalement par CYP3A4 et CYP2C19.

Par conséquent, les médicaments qui inhibent ou induisent ces enzymes CYP peuvent augmenter ou diminuer la biodisponibilité du THC et du CBD.

Les cannabinoïdes peuvent également agir comme des inhibiteurs compétitifs de leurs propres enzymes de métabolisation, en particulier avec des substrats sensibles. Le THC peut inhiber de manière compétitive le CYP2C9 et le CYP3A4, tandis que le CBD inhibe de manière compétitive le CYP2C19 et le CYP3A4 [81,82]. LE CBD est également un puissant inhibiteur des CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP 3A4. Le THC et le CBD inhibent tous deux CYP3A4 et CYP2D6.

Le CBD est également un puissant inhibiteur de l'uridine 5'diphosphoglucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9) et UGT2B7.

Les taux plasmatiques des substrats de l'UGT1A9 tels que le diflunisal, le propofol ou le fénofibrate, et des substrats de l'UGT2B7, tels que le gemfibrozil substrats de l'UGT2B7, tels que le gemfibrozil, la lamotrigine,

La morphine ou le lorazépam, peuvent augmenter lorsqu'ils sont administrés en même temps que le CBD.(49)

En plus des effets synergiques pharmacodynamiques que le cannabis a avec les opioïdes, il existe également des interactions pharmacocinétiques potentielles.

Enzyme		Médicaments	Effets et interventions
CYP2C9	Inducteurs CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> - Antiarythmiques: Amiodarone - Anticonvulsivants : acide valproïques - Antidépresseurs : fluoxétine, métronidazole, sulfaméthoxazole Et autres 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuer le niveau de THC - Peu susceptible d'avoir un effet significatif sur le CBD
	Inhibiteurs CYP2C9	Amiodarone, miconazole, piperine	<ul style="list-style-type: none"> - Augmenter le niveau THC - Peu susceptible d'avoir un effet significatif sur le CBD
	Substrats CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> - Warfarine - Buprénorphine - AINs: célécoxib, naproxène - Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne - Fluvastatine, rosiglitazone, rosuvastatine, sulfonyleureas, losartan, valsartan 	<p>CBD et THC peuvent augmenter l'effet des médicaments donc il faut :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmenter la dose du substrat - Contrôler pour la toxicité et les effets secondaires

Tableau 4 : les interactions médicamenteuses des cannabinoïdes (l'exemple d'enzyme CYP2C9)
(50).

En particulier pour les patients chirurgicaux, une attention particulière doit être portée aux interactions potentielles entre les cannabinoïdes et les warfarines, les anticoagulants oraux directs (DOACs), et le clopidogrel.(36,51)

Table 5 Cannabinoids drug interactions with anticoagulants and antiplatelets		
Drug	Effect	Intervention
Warfarin	THC and CBD can cause competitive inhibition of CYP2C9 of the S-warfarin isomer leading to supratherapeutic INR levels [82,97,98]	<ul style="list-style-type: none"> • Check INR within 3 d
DOACs	CBD and possibly THC can increase DOACs levels because of competitive inhibition of P-glycoproteins, and to a lesser extent CYP3A4 [99]	<ul style="list-style-type: none"> • Close monitoring • Consider using other anticoagulants or discontinue CBD/THC
Clopidogrel	CBD and possibly THC can increase clopidogrel level because of competitive inhibition of CYP2C19 [100]	<ul style="list-style-type: none"> • Consider using another antiplatelet
Heparin/ fondaparinux	No known interaction because these agents are processed by endothelial and renal cells and not metabolized by cytochrome P450 system, uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases, or P-glycoprotein	—
Platelets	Immune thrombocytopenia with synthetic cannabis [62]	<ul style="list-style-type: none"> • Unlikely to have significant clinical effects • Immune thrombocytopenia is very rare

Data from Refs. [62,82,97–100].

Tableau 5 : Interaction entre THC,CBD avec les anticoagulants oraux et la conduite à tenir(50)



La toxicologie



A. La toxicité aiguë :

La toxicité aiguë du THC est faible. La dose létale médiane (LD50) de THC oral chez les rats était de 800 à 1900 mg/kg selon le sexe et la souche(52). Il n'y a pas eu de cas de décès dus à la toxicité après l'administration de la dose maximale de THC chez les chiens (jusqu'à 3000 mg/kg de THC) et les singes (jusqu'à 9000 mg/kg de THC)(52). Quant à la toxicité humaine la dose létale de cannabis chez l'humain varie de 15 à 70 grammes, ce qui est nettement supérieur aux doses consommées(53).

Au-delà du seuil individuel d'une personne, la consommation de cannabis et de THC isolé peut avoir des effets indésirables sur le système nerveux central et les organes périphériques, dont les effets indésirables possibles sur le psychisme et la circulation sont les plus importants pour la santé de l'utilisateur. Les effets du cannabis varient grandement d'un consommateur à l'autre, selon divers paramètres tels que la dose consommée, le mode d'administration, l'expérience antérieure de l'utilisateur, l'état physique et mental, et le contexte social de l'usage(53). Le début de l'effet est habituellement observé après quelques minutes lors de la consommation par inhalation, corrélant avec le pic plasmatique rapidement atteint avec cette voie, et est plutôt observé de trente minutes à deux heures après la consommation lors de la prise orale(31,54).

La grande variation intra-individuelle de ce seuil est illustrée par les différentes doses quotidiennes tolérées par les patients dans les études cliniques. Dans une étude de Wade et al sur 160 patients atteints de sclérose en plaques qui ont reçu un extrait de cannabis par voie orale, les doses quotidiennes maximales variaient entre 2,5 et 120 mg de THC.

Hagenbach et al ont étudié les effets du THC chez 25 patients souffrant de lésions de la moelle épinière. Les doses orales quotidiennes maximales variaient entre 15 et 60 mg (55).

Avec l'inhalation, le seuil des effets psychologique est plus bas (une dose unique d'environ 2 à 3 mg de THC) par rapport à la prise orale (une dose unique d'environ 5 à 20 mg de THC (55)).

Les effets psychique et cognitive notifié lors d'une intoxication aigue au cannabis :

Les déclarations des consommateurs sur des effets cliniques aigus du cannabis à des doses faibles à moyennes (2 à 10 mg de THC inhalé) sont principalement des changements qualitatifs dans la perception sensorielle avec une sensibilité externe et interne accrue, en particulier en ce qui concerne les stimuli visuels, des distorsions de l'image et des distorsions de la perception subjective du temps. D'autres effets comprennent des sentiments de bien-être, de légère euphorie, de relaxation, d'anxiolyse et de sédation. Cependant, la réponse individuelle aux cannabinoïdes varie selon les sujets(56).

Des doses inhalées de force moyenne (10 - 20 mg de THC) peuvent conduire à une intensification des réponses émotionnelles et de la réactivité, ainsi qu'à des changements de la perception et des expériences hallucinatoires transitoires. Mais ces effets peuvent généralement être évités lorsque les utilisateurs inhalent le cannabis, parce que la biodisponibilité rapide donne au consommateur un bon contrôle individuel de ces réponses(55).

Dans un contexte thérapeutique, les utilisateurs doivent lentement augmenter la dose orale pour éviter le surdosage. Les effets indésirables graves surviennent généralement à des doses inhalées uniques élevées, supérieures à 20 mg de THC. La réaction psychique indésirable la plus fréquente est une réaction de panique aiguë qui se produit le plus souvent chez les utilisateurs inexpérimentés ou à des doses élevées de cannabis. Le signe le plus marquant d'une réaction de panique est l'inquiétude de l'utilisateur de perdre le contrôle. Elle disparaît généralement spontanément. Dans un petit nombre de cas, des expériences de dépersonnalisation plus durables ou récurrentes ont été observées. Cependant, comme pour la réaction de panique plus fréquente et en raison de leur gravité généralement légère, les expériences de dépersonnalisation dans l'intoxication aiguë au cannabis nécessitent rarement une intervention pharmacologique.(55)

B. La toxicité chronique :

L'utilisation à long terme du cannabis n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité chez les animaux et les humains. Des chercheurs ont administré 50 mg/kg de THC à des rats pendant une période de deux ans. A la fin de l'observation, la survie globale était plus élevée chez les animaux traités (70%) que chez les témoins non traités (45%). Le taux de survie plus élevé dans le groupe THC a été attribué à l'incidence plus faible du cancer. Aucune relation entre la consommation de cannabis et la mortalité n'a été découverte dans une étude épidémiologique longitudinale portant sur 65171 citoyens des Etats-Unis, bien que cela puisse être dû à des limitations méthodologiques(55)

Une multitude d'effets chroniques de l'usage du cannabis sur les systèmes immunitaire et endocrinien les voies respiratoires (en cas d'inhalation), le psychisme, la cognition et les performances psychomotrices ont été décrits. Les effets indésirables de l'usage médical du cannabis se situent dans la fourchette des effets tolérés pour d'autres médicaments(55)

L'utilisation médicale à long terme du cannabis pendant plus de 15 ans est apparemment bien toléré sans déficience physique ou cognitive significative. Les effets secondaires observés dans les études cliniques aiguës diminuent considérablement avec un usage médical plus long(55,57).

C. Tolérance :

L'exposition prolongée aux agonistes cannabinoïdes d'origine végétale ou synthétique chez les animaux de laboratoire est actuellement associée au développement d'une tolérance pour la plupart de leurs effets neurobiologiques tels que l'euphorie, l'analgésie, l'inhibition motrice, les troubles de la mémoire, l'anxiété, l'augmentation de l'appétit et les effets physiologiques tels que l'hypotension. Il existe des preuves solides que la tolérance pharmacodynamique aux cannabinoïdes est causée par des changements neuro-adaptatifs dans les systèmes de récepteurs. Chez les animaux, l'exposition chronique aux agonistes cannabinoïdes produit une régulation négative et une désensibilisation significative des récepteurs CB1. Ces changements sont apparents dans les régions corticales et sous-corticales et sont liés à la durée et à l'ampleur de l'exposition (58,59).

Les changements neuro-adaptatifs des récepteurs CB1 sont également dépendants du temps et spécifiques à la région, ce qui semble indiquer que les récepteurs CB1, bien que structurellement similaires dans toutes les régions du cerveau. L'arrêt de l'exposition chronique au THC ou aux agonistes CB1 synthétiques ne provoque généralement pas de réponses d'abstinence chez les animaux mais peut provoquer des symptômes de sevrage importants chez certains. En revanche, l'abstinence prolongée a entraîné la normalisation du nombre et de la fonction des récepteurs CB1 chez les animaux en quelques semaines seulement(58).

Seules quelques études ont évalué la densité des récepteurs CB1 chez l'homme, mais elles confirment généralement la notion de régulation négative des récepteurs CB1 chez les consommateurs chroniques de cannabis. La première de ce type a montré une disponibilité des récepteurs CB1 inférieure de 20% chez les consommateurs dépendants du cannabis (N = 30) par rapport aux témoins en utilisant la tomographie par émission de positrons. Cette réduction était corrélée avec les années de consommation et se produisait dans corticales mais pas dans les régions sous-corticales. La disponibilité des récepteurs CB1 est revenue à la normale dans un sous-ensemble de consommateurs de cannabis (N = 14) qui ont été scannés à nouveau après 4 semaines d'abstinence contrôlée. Une deuxième étude de tomographie par émission de positrons a révélé une réduction globale de la disponibilité des récepteurs CB1 de 11 %. Disponibilité des récepteurs CB1 de 11,7 % chez les consommateurs chroniques de cannabis (N = 10) par rapport aux témoins. Une analyse régionale a montré que la diminution des récepteurs CB1 était significative dans les zones corticales suivantes corticales telles que le lobe temporal et le cortex cingulaire antérieur et postérieur, ainsi que dans des zones sous-corticales telles que le noyau accumbens. L'étude la plus récente, utilisant la tomographie de recherche à haute résolution, a rapporté une diminution globale de 15 % du volume de distribution des récepteurs CB1 dans un échantillon de consommateurs dépendants du cannabis (N = 11) par rapport à des témoins appariés. Cependant, ces différences de groupe dans la disponibilité des récepteurs CB1 n'étaient plus évidentes après 2 et 28 jours d'abstinence contrôlée de cannabis(58).

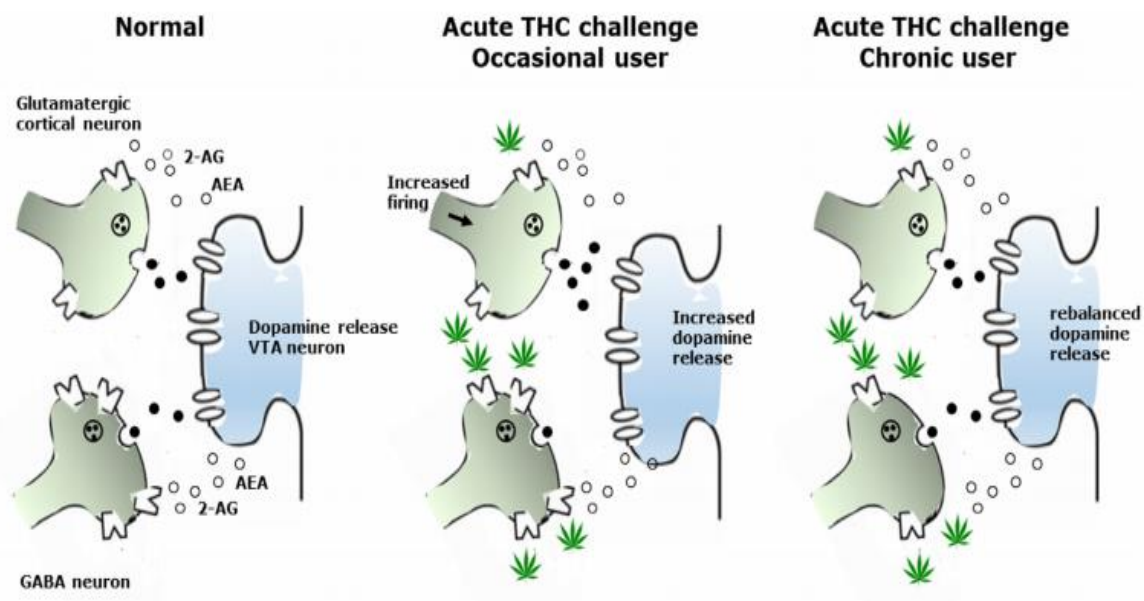


Figure 16 : Représentation schématique du développement de la tolérance pharmacodynamique de l'impact du THC sur la signalisation rétrograde des neurones dopaminergiques dans l'ATV.(58)

Ce schéma représente le développement de la tolérance pharmacodynamique dans le circuit mésolimbique et l'effet du cannabis sur la signalisation rétrograde des neurones dopaminergiques de l'ATV. Il est suggéré que chez les consommateurs occasionnels de cannabis, l'activation des récepteurs CB1 par une provocation aiguë au cannabis ou au THC réduira le tonus inhibiteur du GABA et du THC. Ce qui entraîne une plus grande libération de dopamine dans le noyau accumbens. Ce qui va désinhiber la signalisation thalamique et augmenter la signalisation glutamatergique au cortex préfrontal ainsi qu'à l'ATV et aux noyaux accumbens, ce qui stimule encore plus le circuit. Cependant, chez les consommateurs chroniques de cannabis, une exposition aiguë au cannabis ou au THC ne diminue pas le tonus d'inhibition des neurones GABAergiques vers l'ATV. Dans ce scénario, l'absence de changement de l'activité neuronale dans le circuit mésolimbique ainsi que dans les fonctions comportementales ou physiologiques associées malgré l'exposition aiguë au cannabis indique le développement d'une tolérance dans le mécanisme d'action est basé sur la régulation négative des récepteurs CB1. (58)

L'ensemble de ces données suggère que l'usage chronique de cannabis est associé à une régulation négative des récepteurs CB1 et que l'inversion ou la normalisation de la disponibilité des récepteurs CB1 commence rapidement à la fin de la consommation de cannabis(58).

La régulation négative des récepteurs de CB1 chez les consommateurs chroniques de cannabis a été associée à une normalisation de la production dopaminergique de l'ATV vers le circuit mésolimbique et à une réduction ou une absence de déficience des performances lors d'une exposition aiguë au cannabis(58).

Ces neuro-adaptations sont absentes chez les consommateurs occasionnels, qui présentent de fortes augmentations des niveaux de dopamine et de glutamate dans le striatum, une perte de connectivité fonctionnelle dans le circuit mésolimbique et des niveaux significatifs de troubles neurocognitifs lorsqu'ils sont exposés au cannabis(58).

À l'heure actuelle, la fréquence et la durée de la consommation de cannabis nécessaires pour déclencher les neuro-adaptations qui sous-tendent la tolérance ne sont pas souvent étudiées. Il a été démontré que le fait de fumer en continu et à un rythme rapide de fortes doses de THC entraîne une tolérance rapide aux effets psychologiques(59), cognitifs et physiologiques du cannabis en quelques jours. Un degré similaire de développement de la tolérance a été démontré chez les utilisateurs chroniques et quotidiens, mais pas chez les groupes de consommateurs occasionnels ou fréquents(58)

Ces derniers groupes consomment du cannabis de façon intermittente, avec des intervalles entre les doses qui ne constituent pas un état d'intoxication continue ou de stimulation des récepteurs CB1. Les données actuelles semblent donc indiquer que le développement d'une tolérance au cannabis et la régulation négative des récepteurs CB1 qui s'ensuit, sont des facteurs importants pour la santé(58).

Une régulation négative subséquente des récepteurs CB1, est plus susceptible de se produire chez les utilisateurs qui consomment de fortes doses de cannabis de façon continue, à un rythme élevé, pendant une période prolongée.

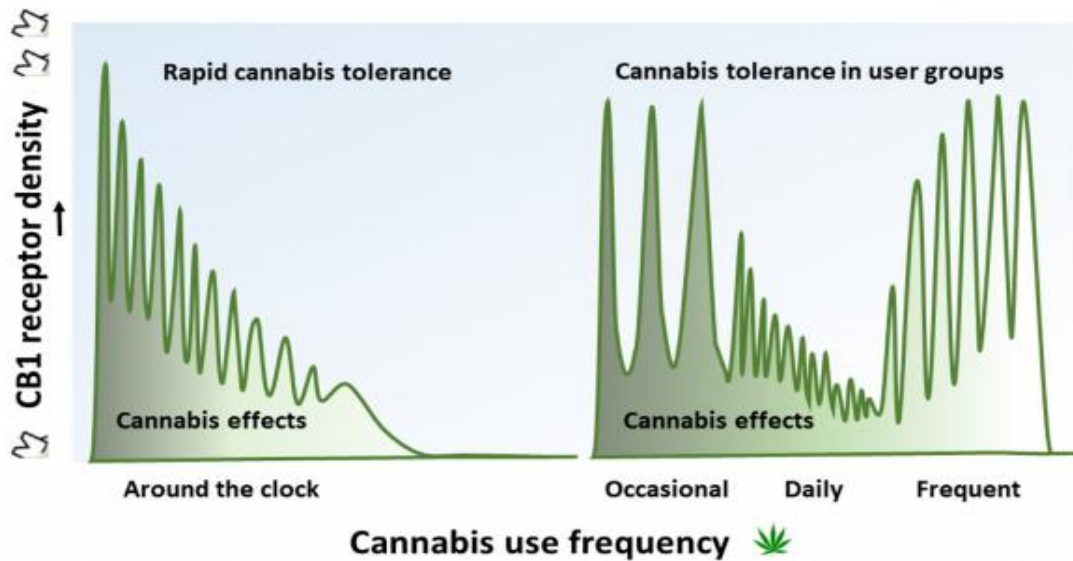


Figure 17 : Représentation graphique du développement de la tolérance et de la régulation négative des récepteurs CB1 en fonction de la fréquence de consommation du cannabis..(58)

D. Dépendance :

" le cannabis n'est pas une drogue douce, mais une drogue lente ".

Sa longue persistance, sa longue demi-vie plasmatique, qui explique sa décroissance en pente très douce, évitent les désagréments psychologiques d'une privation (qui sont la caractéristique de la dépendance psychique) et mettent à l'abri des troubles physiques, somatiques (qui sont la caractéristique de la dépendance physique) associés à une disparition brusque de la drogue de l'organisme. La dépendance psychique fait que 20 % environ des individus qui usaient du cannabis en abusent, devenant des utilisateurs réguliers(32).

Le THC, à des doses élevées, induit une aversion de place. Elle procède de la mise en jeu d'endorphines du type dynorphine, opérant une stimulation de récepteurs opioïdes de type Kappa. A de plus faibles doses que les précédentes, le THC induit une préférence de place ; elle implique une médiation par des endorphines, stimulant des récepteurs opioïdes de type mu.

A toute dépendance psychique est associée un accroissement de la libération de dopamine dans la coque (" Shell ") du noyau accumbens (striatum ventral). Le THC ne fait pas exception à cette propriété commune à toutes les drogues. Son mécanisme d'action procède d'un accroissement de l'activité électrique des neurones dopaminergiques méso-accumbiques. La libération de dopamine dans le noyau accumbens est commune à tous les agents et toutes les circonstances suscitant un sentiment de plaisir, faisant à cet égard de la dopamine " l'amine du plaisir. La libération de dopamine induite par le THC comporte pour intermédiaire une médiation endorphinergique et la stimulation de récepteurs opioïdes de type mu, comme l'indique la réversion de cet effet du THC par un antagoniste des récepteurs mu, la naloxone.

La dépendance physique correspond à l'apparition de manifestations somatiques lorsque l'utilisateur régulier d'une drogue cesse brusquement d'en consommer. S'agissant du cannabis, de telles manifestations à type d'anxiété, d'irritabilité, d'agressivité, de malaise, d'insomnie, d'agitation, d'anorexie, de gastralgie, d'amaigrissement sont décrites. Elles sont assez discrètes du fait de la stimulation très durable des récepteurs CB1 centraux (16).

Pour faire cesser plus brusquement que spontanément la stimulation des récepteurs CB1, on peut faire appel à un antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141 716 (le rimonaban, développé par la firme Sanofi-Synthélabo). Chez les animaux n'ayant été exposés que quelques jours au THC, l'administration de SR 141 716 déclenche un syndrome d'abstinence. Cela a été observé chez le Rat, la Souris, le Chien (32).

De façon contemporaine de cette abstinence provoquée, il est constaté une intense libération du Corticotropin Releasing Factor = CRF. C'est là un phénomène commun de l'abstinence à toutes les drogues qui donnent lieu à une dépendance physique. Cela s'accompagne d'une réduction abrupte de la libération de dopamine dans la coque (" shell ") du noyau accumbens (32).

Tonus anandaminergique

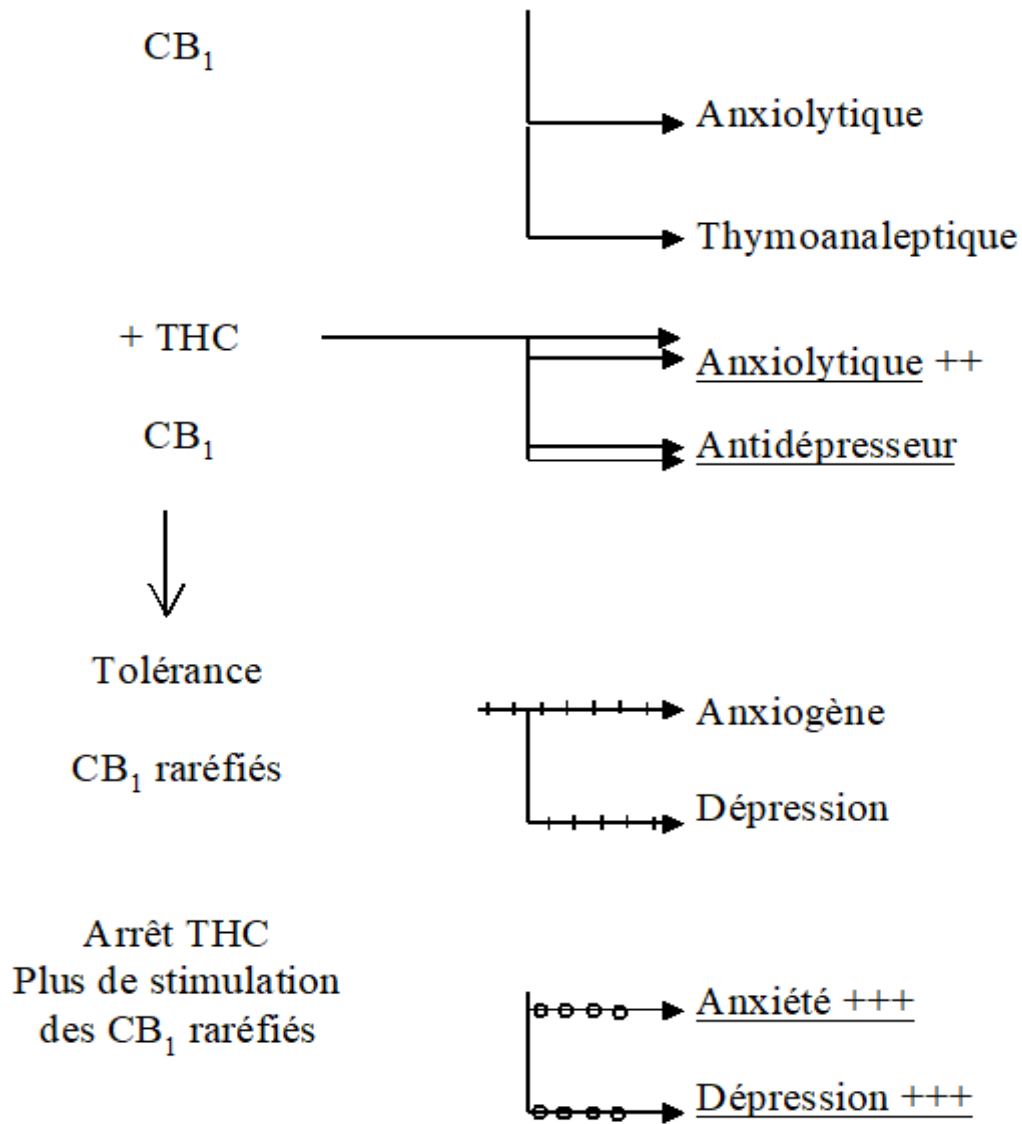


Figure 18 : L'effet précoce et tardive du THC.(32)



*Avenir thérapeutique
des cannabinoïdes*



A. Epilepsie

L'épilepsie est une maladie chronique et non transmissible du cerveau qui touche des personnes de tous âges. Près de 50 millions de personnes en souffrent dans le monde. Selon l'OMS la proportion estimée de personnes souffrant d'épilepsie dans le monde est de 29 à 30 pour 100 000(60).

Plusieurs études d'observation ont porté sur l'efficacité de produits artisanaux contenant des phytocannabinoïdes avec une teneur généralement élevée en CBD et faible en THC(61). Des progrès énormes ont été réalisés au cours des 3 à 4 dernières années, nécessitant une mise à jour pour les neurologues en exercice. Le mécanisme d'action des effets anticonvulsivants du CBD a été étudié et examiné de manière approfondie.

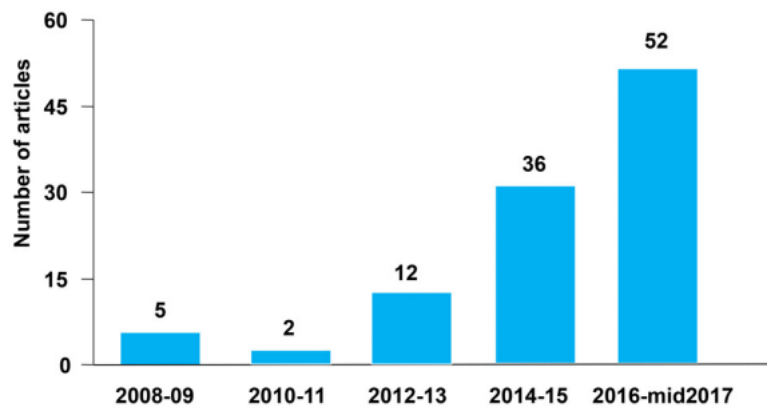


Figure 19 : Nombre d'articles trouvés dans PubMed en utilisant les termes de recherche "cannabis et épilepsie", regroupés par année de publication(12).

L'activité agoniste des récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 a démontré un effet anticonvulsivant qui est observé avec le composant psychoactif de la plante de cannabis, le tétrahydrocannabinol (THC). Le CBD a une faible affinité pour ces récepteurs endocannabinoïdes. Une série d'études a démontré les propriétés anticonvulsivants du THC et du CBD. L'action du THC était principalement due à l'activité agoniste du récepteur CB1 alors que l'action du CBD ne l'était pas.

De plus, plusieurs études ont démontré que le CBD a une activité antagoniste sur les récepteurs CB1 et CB2. Cependant, il a été démontré que le CBD bloque l'absorption et l'hydrolyse de l'anandamide, augmentant efficacement sa capacité à activer les récepteurs CB1 et CB2. En tant que tel, le CBD peut moduler indirectement le système endocannabinoïde(62).

En se basant sur les données disponibles, une étude a décrit des expériences en Californie, dans le Maine et dans l'état de Washington. Leur collecte de données rétrospective a résumé l'efficacité et les événements indésirables chez les 272 patients combinés avec divers diagnostics cliniques, y compris le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet et le syndrome de Rett. Cependant, la majorité de leurs patients souffraient d'épilepsie d'étiologie inconnue. Dans l'ensemble, 37 (14 %) ont trouvé le cannabis inefficace, tandis que 45 (17 %) ont connu une réduction de 51 à 75 % des crises, 75 (28 %) ont eu une réduction de 76 à 99 % des crises et 26 (10 %) ont obtenu l'absence de crises. Les produits utilisés dans l'étude étaient différents d'un site à l'autre : les patients californiens utilisaient principalement des produits riches en CBD/faible teneur en THC, les patients de l'état de Washington utilisaient des produits non testés ou faisaient de l'automédication avec des préparations artisanales. Dans le Maine, plusieurs combinaisons enrichies en CBD, d'acide tétrahydrocannabinolique, d'acide cannabidiolique, de THC et de tétrahydrocannabivarine ont été utilisées avec divers succès. Le taux global de réponse aux crises calculé était de 54 % (63).

Pour ce qui concerne les interactions médicamenteuses dans le cadre de la Co administration de CBD dans la prise en charge de l'épilepsie, les études ont trouvé que la Co administration de CBD est associée à une augmentation des taux de zonisamide, d'eslicarbazépine, de topiramate et de rufinamide. Aucune interaction avec l'acide valproïque, le stiripentol et le levetiracetam n'a été observée. La phénytoïne et la carbamazépine réduisent probablement les taux de CBD. Par conséquent, la surveillance thérapeutique pourrait être importante lors de la prescription de la CBD comme traitement d'appoint.(64,64–67)

La relation entre le taux plasmatique de CBD et le contrôle des crises n'est que partiellement connue. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de CBD (entre 5 et 50 mg/kg/jour) et le taux plasmatique de CBD (entre 7,1 et 1 200 ng/ml). Il a été démontré

qu'une augmentation de 100 ng/mL du taux de CBD était associée à une réduction d'environ deux fois la fréquence des crises par période de temps(64).

Bien qu'il existe des effets indésirables potentiels et des interactions médicamenteuses avec le CBD, les études publiées indiquent qu'il est bien toléré et que seule une certaine surveillance du niveau de médicament et de la fonction hépatique doit être effectuée. Bien que ces données soient prometteuses, il est important de noter que ces données ne peuvent pas être généralisées à tous les produits à base de CBD et de cannabis disponibles. De futures études contrôlées de divers ratios de CBD et de THC sont nécessaires car il pourrait y avoir un potentiel thérapeutique supplémentaire de ces composés pour les patients épileptiques.

B. Cancer

La stimulation du système endocannabinoïde conduit à une cascade d'activité cellulaire affectant les canaux ioniques sodium et potassium, la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et la modulation des membres des familles de protéines kinases activées. Des preuves solides ont montré une activité accrue des voies de signalisation endocannabinoïde et une expression accrue des récepteurs endocannabinoïdes dans divers types de cancer, souvent en corrélation avec le pronostic. Des modèles précliniques proposent que les cannabinoïdes contiennent des effets anti-oncogènes, notamment par inhibition de la prolifération tumorale, de la vascularisation et des métastases. Il a été démontré que les cannabinoïdes cannabidiol, anandamide, 2-Arachidonoylglycerol et les inhibiteurs du transport des endocannabinoïdes induisent la mort des cellules cancéreuses par apoptose et inhibent la prolifération et la migration dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales murines et humaines, notamment le cancer du sein, de la prostate, du côlon, du col de l'utérus, de la thyroïde, leucémie et tumeurs lymphoïdes.

Des recherches supplémentaires ont montré une croissance inhibée in vivo dans des modèles murins de carcinome pulmonaire, de gliome, d'épithéliome thyroïdien, de lymphome et de carcinome cutané. Des rapports contradictoires ont également montré une activité cannabinoïde oncogène. Il a été démontré que si des concentrations élevées de cannabinoïdes

ont des effets antiprolifératifs sur les tumeurs, le traitement de lignées cellulaires de carcinomes pulmonaires, cérébraux et génito-urinaires avec de faibles concentrations entraîne une prolifération rapide des récepteurs du facteur de croissance épidermique et des cellules cancéreuses dépendantes des métalloprotéases (68).

Mais aussi dans la prise en charge de la douleur lié au cancer un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, incluant une période de traitement de 3 semaines de nabiximol (Sativex) pour des patients atteints de cancer avancé et souffrant de douleurs réfractaires à un traitement opiacé optimisé, des améliorations de la douleur moyenne ont été observées dans la population en intention de traiter ($P = 0,0854$) et dans la population per-protocole ($P = 0,0378$)(69).

Néanmoins le rôle du système endocannabinoïde dans la biologie du cancer reste un sujet controversé. En effet, si d'une part une augmentation, bien qu'avec un schéma et une ampleur différente, des récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 dans différents types de cancers a été observée, d'autre part le système endocannabinoïde semble jouer un rôle suppresseur de tumeur sur le carcinome du colon dans un modèle de souris génétiquement modifié, portant un knockdown du gène CB1 (70) Cependant, la majorité des recherches ont rapporté une augmentation de CB1 et CB2 dans différents types de cancer. En particulier, on a constaté que le récepteur CB1 est régulé à la hausse dans les hépatocarcinomes cellulaires (71) et dans les cellules de lymphome de Hodgkin (72), et que son expression est corrélée à la gravité de la maladie dans le cancer épithélial de l'ovaire humain (73), tandis que CB2 est surexprimé dans les adénocarcinomes mammaires humains associés à HER2+ (74) et dans les gliomes(75) . De plus, l'expression de CB1 et CB2 a été proposée comme un facteur de mauvais pronostic après une chirurgie au stade IV du cancer colorectal (73). Tous ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les cannabinoïdes pourraient interférer avec la biologie du cancer, en agissant sur les récepteurs CB1 et CB2 dans un large éventail de types de cancer, en particulier pour la Δ^9 -tétrahydrocannabivarine (Δ^9 -THCV), qui est un homologue du Δ^9 -THC avec une chaîne latérale propyle au lieu d'un groupe pentyle. Cependant, étant donné que les cannabinoïdes non psychoactifs, tels que le CBD, ne se lient pas avec une grande affinité à CB1 et CB2, des voies alternatives doivent être envisagées afin d'analyser les mécanismes moléculaires de l'activité anticancéreuse du CBD. (72,73)

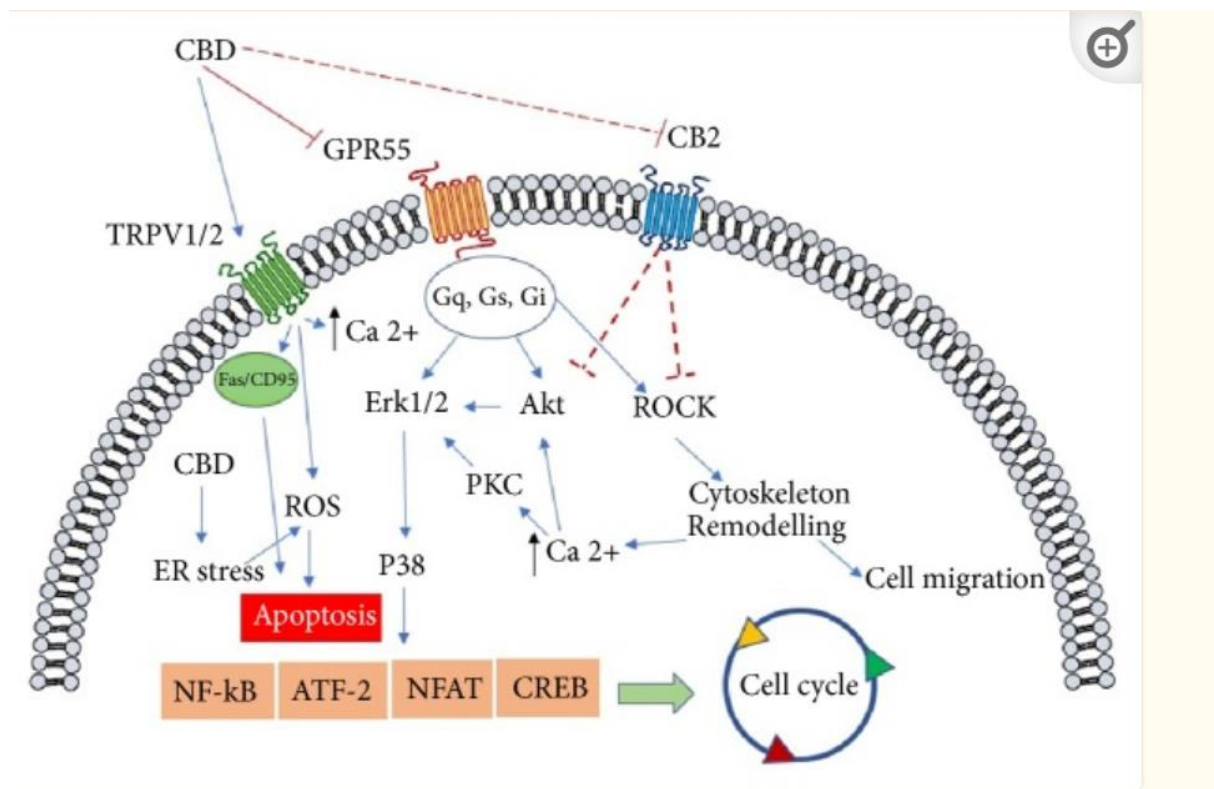


Figure 20 : Représentation générale des voies de signalisation impliquées dans les effets anticancéreux de la CBD(76)

L'apoptose induite par les cannabinoïdes repose sur la stimulation du stress du réticulum endoplasmique (RE) et par la stimulation du canal TRPV. La voie de signalisation impliquant l'arrêt de la prolifération cellulaire est médiée par l'antagonisme principalement sur GPR55, qui entraîne une inhibition de l'activation de la voie ERK ; en outre, le blocage de l'activation de ROCK pourrait être responsable de l'effet anti-migratoire provoqué par le cannabidiol.

C. Utilisation du cannabis dans le VIH pour la douleur et d'autres symptômes médicaux

Malgré les avantages majeurs de la thérapie antirétrovirale sur la survie pendant l'infection par le VIH, il existe un besoin croissant de gérer les symptômes et les effets secondaires pendant la thérapie médicamenteuse à long terme. Le cannabis a été rapporté de manière anecdotique comme étant bénéfique pour un certain nombre de symptômes et de complications courants des infections à VIH, par exemple, le manque d'appétit et la neuropathie(77). Selon une étude qui visait à étudier la gestion des symptômes avec le cannabis, des personnes séropositives fréquentant une grande clinique (Royaume-Uni) ont été recrutées dans une étude par questionnaire transversal anonyme. Jusqu'à un tiers (27 %, 143/523) ont déclaré consommer du cannabis pour traiter les symptômes. Les patients ont signalé une amélioration de l'appétit (97 %), des douleurs musculaires (94 %), des nausées (93 %), de l'anxiété (93 %), des douleurs nerveuses (90 %), de la dépression (86 %) et des paresthésies (85 %). De nombreux consommateurs de cannabis (47 %) ont signalé une détérioration de la mémoire associée. Le contrôle des symptômes à l'aide de cannabis est très répandu chez les patients ambulatoires atteints du VIH. Un grand nombre de patients ont signalé que le cannabis améliorait le contrôle des symptômes (78).

D. Syndrome post traumatique

Des recherches précliniques ont suggéré que le CBD pourrait avoir un effet bénéfique sur des modèles de rongeurs du trouble de stress post-traumatique (TSPT). Cet effet serait dû à l'action du CBD sur le système endocannabinoïde.

Des études de neuro-imagerie montrent que la CBD modifie l'activité des régions du cerveau liées au contrôle du processus émotionnel (79,80). Il atténue l'oxygénation sanguine dans l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur et postérieur chez les sujets exposés à des visages effrayants (80), altère la connectivité entre les régions préfrontales et sous-corticales (80)et diminue l'activation du complexe amygdalo-hippocampique gauche et du gyrus cingulaire postérieur gauche (79).

La recherche sur la valeur potentielle du CBD dans un certain nombre d'affections neuropsychiatriques a connu un essor récent.

Une première étude examinant le bénéfice clinique du CBD pour les patients souffrant de PTSD à porter sur une série de cas rétrospective qui a étudié l'effet de l'administration de CBD par voie orale sur les symptômes du TSPT chez une série de 11 patients adultes dans une clinique psychiatrique ambulatoire.

Le CBD a été administré selon un schéma posologique flexible et ouvert, à des patients diagnostiqués comme souffrant de TSPT par un professionnel de la santé mentale.

Pour le schéma posologique, les patients ont reçu pour instruction de prendre le CBD sous forme de capsule ou CBD en spray liquide, une ou deux fois par jour en fonction de la gravité des symptômes. La dose initiale médiane de capsules orales était de 25 mg par jour (fourchette : 25-100). La dose médiane de CBD liquide administrée tout au long de l'étude était de 9 mg par jour (fourchette : 1-16). La dose initiale totale moyenne de CBD (liquide, capsulaire ou les deux) était de 33,18 mg (écart type [ET] = 23,34). La dose totale moyenne de CBD prescrite lors du rendez-vous de suivi de 8 semaines à la fin de la période d'étude était de 48,64 mg (fourchette : 2-100). La dose de CBD a été ajustée à chaque rendez-vous de 4 semaines en fonction de la présentation et de l'expérience du patient. La plupart des patients ont reçu une augmentation de la dose de CBD parce que le traitement visait à maximiser la réduction des symptômes du PTSD, ce qui semblait être directement corrélé à la dose.

Les patients ont également reçu des soins psychiatriques de routine, y compris un traitement simultané par des médicaments psychiatriques et une psychothérapie. L'étude était de 8 semaines. La sévérité des symptômes du PTSD a été évaluée toutes les 4 semaines à l'aide de la PTSD Checklist remplis par les patients(81).

En termes de résultats, sur l'échantillon total de 11 patients, 91% (n = 10) ont connu une diminution de la sévérité des symptômes du PTSD.

Le CBD a été généralement bien toléré, et aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets secondaires.

On conclut alors que l'administration de CBD par voie orale en plus des soins psychiatriques de routine a été associée à une réduction des symptômes du PTSD.(81,82)

Le CBD a également semblé offrir un soulagement dans un sous-ensemble de patients qui ont rapporté des cauchemars fréquents comme symptôme de PTSD(81).

On ignore s'il existe une différence de réponse entre les deux voies d'administration(81).

Des études cliniques supplémentaires, y compris des essais en double aveugle et contrôlés par placebo, seraient nécessaires pour confirmer la réponse au CBD observée dans cette étude.

E. Fibromyalgie

La fibromyalgie est une maladie caractérisée par une douleur chronique généralisée et une myriade de symptômes, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, un dysfonctionnement cognitif et des épisodes dépressifs. En tant que trouble fonctionnel, un diagnostic de fibromyalgie exige que les symptômes ne soient pas dus à une maladie organique sous-jacente. Il n'y a pas de tests de laboratoire pour la fibromyalgie, et par conséquent, le diagnostic a historiquement été fait cliniquement et est basé sur des critères de classification conçus en 1990. Sur la base des progrès de compréhension de cette maladie, de nouveaux critères de classification ont été proposés et acceptés en 2010 pour inclure les symptômes psychosomatiques associés au-delà de la douleur chronique généralisée. Ces critères continuent d'évoluer(45).

Du point de vue épidémiologique, la douleur chronique généralisée affecte 10 % de la population dans plusieurs pays. Selon l'étude mondiale sur la charge de morbidité de 2016, la douleur et les maladies liées à la douleur sont la principale cause d'invalidité et de charge de morbidité dans le monde. Dans une enquête auprès de 4197 patients, il a été constaté que les patients souffrant de douleur chronique généralisée avaient une moins bonne qualité de vie. Dans une étude observationnelle ultérieure, une enquête a révélé que les patients atteints de fibromyalgie ont une qualité de vie inférieure à celle des patients souffrant uniquement de douleur chronique généralisée. Une analyse de 2007 des fournisseurs d'assurance maladie américains a déterminé que les patients atteints de fibromyalgie ont des niveaux élevés de comorbidités et des niveaux élevés d'utilisation et de coût des soins de santé.(45)

En termes de traitement, les preuves cliniques suggèrent un programme à multiples facettes mettant l'accent sur l'éducation, les médicaments, l'exercice et la thérapie cognitivo-comportementale. Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé l'utilisation de la prégabaline, de la duloxétine et du milnacipran en monothérapie dans le traitement de la fibromyalgie. Il est généralement admis que l'une de ces monothérapies utilisées en association avec des thérapies non pharmacologiques donne les meilleurs résultats.

L'utilisation de traitements dérivés du cannabis dans la fibromyalgie et les maladies rhumatismales a fait l'objet d'un intérêt considérable ces dernières années et a fait l'objet de plusieurs revues cliniques et scientifiques(83). Parce que les patients atteints de fibromyalgie sont souvent traités avec une approche multidisciplinaire, les cannabinoïdes émergent comme une tendance aux côtés des options pharmacologiques et non pharmacologiques plus traditionnelles. Les données cliniques pour le traitement cannabinoïde de la fibromyalgie sont rares, bien que les données précliniques soutiennent une base moléculaire pour les effets analgésiques des cannabinoïdes(69). Bien qu'aucune recommandation clinique n'ait encore été faite pour les cannabinoïdes dans la fibromyalgie, on pense que les cannabinoïdes peuvent affecter la perception de la douleur, et il a également été démontré qu'ils exercent des effets immunomodulateurs. Même si la biologie moléculaire et la pharmacologie des cannabinoïdes aient été décrites, le traitement aux cannabinoïdes de la fibromyalgie est encore exploratoire et peut présenter des dilemmes thérapeutiques pour les cliniciens (45,84)

F. Sclérose en plaque

La disponibilité croissante du cannabis médical et récréatif ainsi que diverses allégations de bienfaits présentent à la fois une option thérapeutique pour les personnes atteintes de sclérose en plaques et un défi thérapeutique pour les médecins.

Une enquête sur les tendances et les avantages de la consommation de cannabis à des fins médicales chez un échantillon représentatif de personnes atteintes de sclérose en plaques a été réalisée. Cent quinze (115) sujets ont répondu à un sondage de 36 questions en ligne ou sur papier qui interrogeait les aspects de leur consommation de cannabis, y compris la fréquence de consommation, les effets sur les symptômes et les changements dans leur utilisation de médicaments sur ordonnance, ainsi qu'un certain nombre de variables

démographiques clés. Tels que l'âge, le sexe, la durée de la maladie et l'évolution clinique, etc. Tous les sujets ont été traités dans une clinique de sclérose en plaques du Connecticut et inscrits au Connecticut Médical Marijuana Program.

Dans cette enquête, il a été conclu que la consommation de cannabis médical chez les personnes atteintes de sclérose en plaques pourrait entraîner la réduction ou l'arrêt de plusieurs catégories de médicaments sur ordonnance pour les symptômes de la sclérose en plaques. Cette étude confirme également le bénéfice du cannabis dans plusieurs symptômes courants de la sclérose en plaques (85).

Deux revues systématiques récentes de haute qualité ont conclu que la seule preuve solide pour la marijuana médicale dans les troubles neurologiques était la réduction des symptômes de spasticité et de douleur centrale rapportés par les patients dans la SEP(86).

Sur la base de cet examen, ils ont conclu que les nabiximols (spray oral Sativex), l'extrait de cannabis oral (OCE) et le tétrahydrocannabinol (THC) synthétique sont probablement efficaces pour réduire les symptômes de spasticité rapportés par les patients atteints de SEP, mais que l'OCE et le THC synthétique ne se sont pas avérés efficaces pour réduire les mesures de spasticité administrées par les médecins. En outre, les nabiximols, l'OCE et le THC synthétique sont probablement efficaces pour réduire la douleur liée à la SEP. Les cannabinoïdes ont été généralement bien tolérés. Cependant, la consommation de cannabis a été associée à un risque accru de psychose et de schizophrénie chez les personnes à risque, il y a de plus en plus de preuves que le cannabis peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde (IM), l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral, et un effet indésirable du cannabis récemment reconnu est le syndrome d'hyperémèse cannabique. L'utilisation médicale des cannabinoïdes reste controversée(86).

Les cannabinoïdes aient été étudiés pour une variété de troubles neurologiques, mais les preuves les plus solides indiquent des bénéfices dans le traitement de la spasticité et de la douleur neuropathique dans la sclérose en plaques.

Par ailleurs la posologie reste incertaine, la plupart des participants aux études discutées ont utilisé entre 20 et 40 mg de THC par jour en doses divisées(86).

Les effets indésirables dans les études étaient généralement plus fréquents dans les groupes utilisant des produits cannabinoïdes, mais les effets indésirables graves étaient rares et les produits du cannabis étaient généralement bien tolérés.

Malgré la disponibilité d'études évaluant les effets du cannabis oral dans la prise en charge de la sclérose en plaque, l'utilisation de ces formulations peut être limitée en raison de l'absence de préparations standardisées et commerciales réglementées(87).



*Perspectives
thérapeutique des
cannabinoïdes*



A. Utilisation du Cannabis dans le monde

Selon le rapport mondial sur les drogues établies en 2019 par les nations unies, 180 millions d'individus consomment du cannabis dans le monde. Contrairement à d'autres drogues d'origine végétale dont la production est concentrée dans un petit nombre de pays, le cannabis est cultivé dans presque tous les pays du monde(88). D'après l'analyse des différents indicateurs concernant la période 2010-2017, la culture et la production ont lieu en grande partie dans les pays suivants (par ordre décroissant de l'importance potentielle de la culture et de la production, selon les estimations) :

a) Amérique

- ✓ Amérique du Nord : Mexique, Etats Unis d'Amérique, et Canada
- ✓ Amérique du Sud : Paraguay, Brésil, Colombie, Pérou et Chili
- ✓ Amérique Centrale : Guatemala et Costa Rica
- ✓ Caraïbes : Jamaïque

b) Afrique

✓ Maroc, Algérie, Soudan, Afrique du Sud, Malawi, République démocratique du Congo et Ghana

c) Europe

✓ Europe occidentale et Centrale : Pays-Bas, Italie, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, Espagne et Belgique.

- ✓ Europe du Sud-Est : Albanie
- ✓ Europe Orientale : Fédération de Russie et Ukraine

d) Océanie

- ✓ Australie et Nouvelle-Zélande

B. Saisies mondiales du cannabis

Selon le même rapport, en 2017, les saisies mondiales du cannabis sont restées stables. Au cours de la période 2010-2017, 166 pays ont signalé à l'ONU DC avoir saisi de l'herbe ou de la résine de cannabis (113 à 140 pays par an). En termes de poids, les quantités d'herbe et de résine de cannabis saisies sont restées essentiellement inchangées en 2017 (environ 6 300 tonnes) par rapport à l'année précédente, et étaient cohérentes avec les données de tendance concernant le nombre de saisies. Les saisies ont été nettement plus importantes qu'en 1998 (3 900 tonnes), mais plus faibles que la plupart des années depuis 2000, avec des pics de 8 200 tonnes en 2004 et plus de 7 500 tonnes en 2010 et 2015. Les quantités plus faibles de cannabis saisies et signalées en 2016 et 2017 s'expliquent peut-être par le fait que certains pays ont communiqué moins de données, ainsi que par d'éventuels changements dans les priorités des services de détection et de répression, notamment dans les Amériques, où les plus grandes quantités saisies avaient été signalées auparavant. En termes de poids, 49 % de l'herbe et de la résine de cannabis saisies en 2017 l'ont été dans les Amériques, 18 % en Asie, 17 % en Afrique, 15 % en Europe et moins de 1 % en Océanie(88)

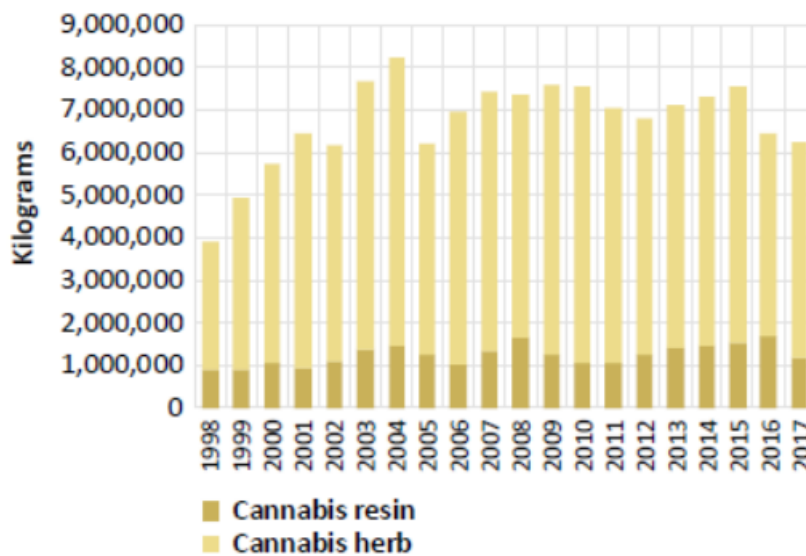


Figure 21 : Quantité des principaux produits du cannabis saisies au niveau mondial, 1998-2017

C. Légalisation du cannabis dans certains pays

Un nombre croissant de pays ont légalisé la consommation de cannabis. Les mesures politiques mises en œuvre dans ces marchés réglementés diffèrent en ce qui concerne les normes de produits, l'étiquetage et les avertissements, l'éducation du public, les politiques de vente au détail, marketing prix et taxation(89).

Selon la convention unique de 1961 sur les stupéfiants, on distingue 4 catégories :

TABLEAU I	TABLEAU II	TABLEAU III	TABLEAU IV
Substances fortement addictives et présentant un risque élevé d'abus : précurseurs aisément transformables en drogues aussi addictives et susceptibles d'abus (ex. le cannabis, l'opium, l'héroïne, la méthadone, la cocaïne, la feuille de coca, l'oxycodone)	Substances moins addictives et susceptibles d'abus que celles du Tableau I (p. ex. la codéine, le dextropropoxyphène)	Préparations à faible taux de stupéfiants, peu susceptibles d'abus et exemptes de la plupart des mesures de contrôle imposées aux drogues qu'elles contiennent (p. ex. <2,5 % de codéine, <0,1 % cocaïne)	Certaines drogues figurant aussi au Tableau I, aux "propriétés particulièrement dangereuses" et sans valeur thérapeutique notable (p. ex. le cannabis, l'héroïne)

Figure 22 : La classification des stupéfiants (88)

Cependant, selon l'article publié le 03 décembre 2020, le cannabis a été retiré des produits du tableau IV des stupéfiants. Cela en examinant une série de recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la marijuana et ses dérivés, la Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) a décidé de retirer le cannabis du tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961(90) - où il figurait aux côtés d'opioïdes mortels et addictifs spécifiques, y compris l'héroïne, reconnus comme ayant peu ou pas d'objectifs thérapeutiques(91).

Ces dernières années, il y a eu un changement substantiel dans les politiques et de plus en plus de pays autorisent l'utilisation du cannabis comme médicament. Néanmoins, le manque de preuves de l'efficacité et de l'innocuité du cannabis ainsi que les préoccupations concernant la dépendance et d'autres événements indésirables, incitent de nombreux pays à être prudents avant de modifier la réglementation sur le cannabis. La plupart des pays européens interdisent l'usage de l'herbe de cannabis, tandis que les médicaments à base de cannabinoïdes sont légaux dans un nombre d'entre eux (92).

D. Position de certaines autorités réglementaires sur l'utilisation des produits à la base des cannabinoïdes.

1. EMA (Agence Européenne du Médicament)

Il existe deux manières d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans l'Union Européenne (UE) : la procédure centralisée, via l'EMA, qui se traduit par une autorisation de mise sur le marché unique valable dans toute l'UE, et la voie non centralisée où les médicaments peuvent être autorisés dans chaque pays de l'UE par l'intermédiaire des autorités nationales compétentes. A ce jour, aucune autorisation de mise sur le marché n'a été accordée pour les médicaments dérivés du cannabis après évaluation par l'EMA, et l'EMA n'a pas autorisé les médicaments à la base de cannabinoïdes.

Les seules décisions que l'EMA a autorisées concernant le cannabis et ses produits comprennent les désignations de maladies rares et les plans d'investigation pédiatrique. La désignation de maladie rare permet aux sociétés pharmaceutiques de bénéficier d'incitations de l'UE pour développer un médicament contre une maladie rare. Ceux-ci incluent des frais réduits et une protection contre la concurrence une fois que le médicament est mis sur le marché. Néanmoins, de nombreux pays européens ont autorisé l'utilisation de certains médicaments à base de cannabinoïdes, par voie non centralisée (92). L'exemple du Nabiximols qui a été approuvé dans plusieurs pays dans le cadre des procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen à l'EMA pour un produit dont la substance active est le CBD. Ce produit est destiné à être utilisé comme traitement d'appoint pour les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet(93,94).

C'est aux organisations professionnelles de collaborer pour concevoir des normes réglementaires afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits de santé dérivés de Cannabis.

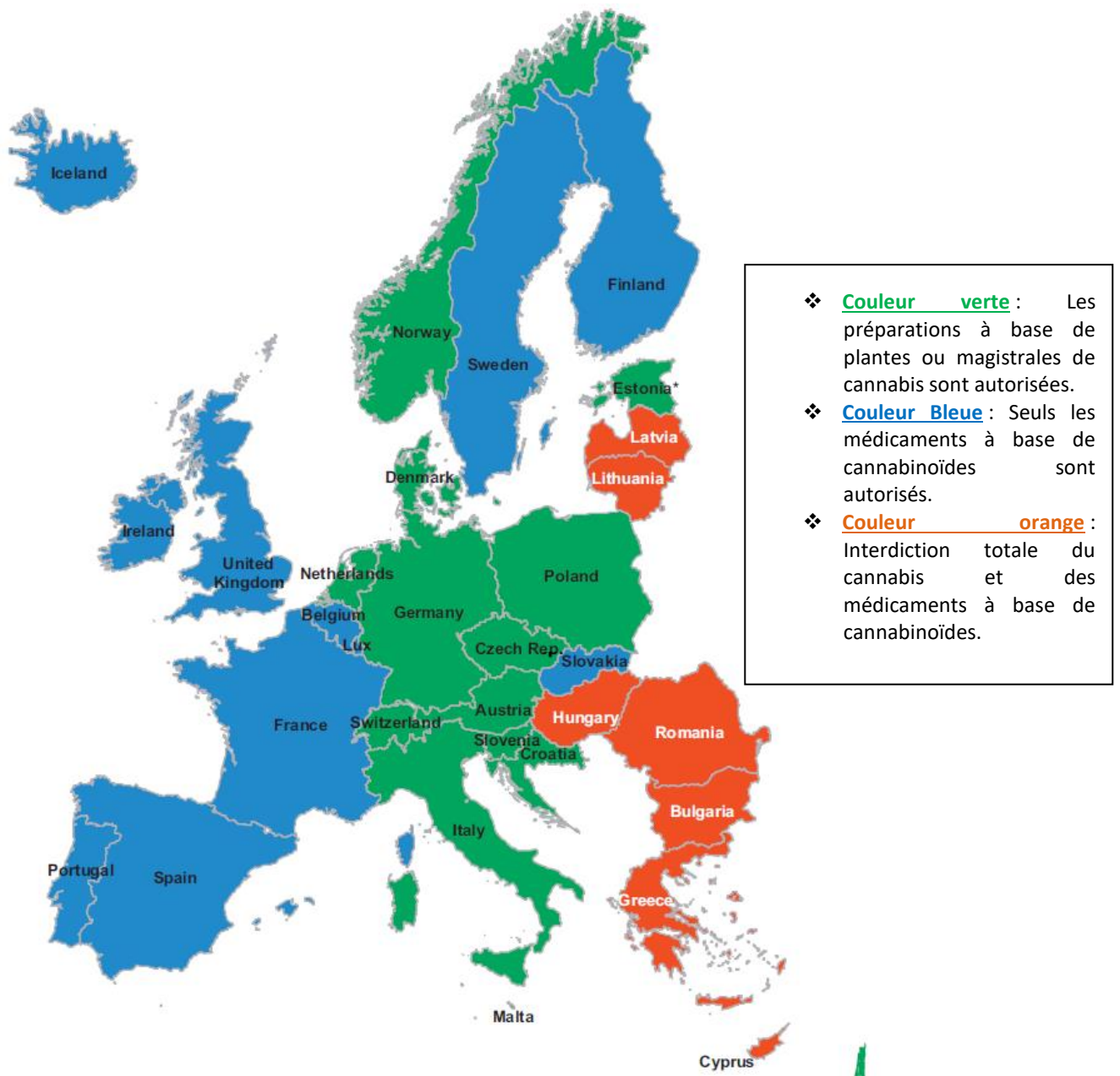


Figure 23 : Régulation des produits à la base du cannabis en Europe(92)

2. FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

La FDA comprend qu'il y a un intérêt croissant pour l'utilité potentielle du cannabis pour une variété de conditions médicales, ainsi que des recherches sur les effets indésirables potentiels de la consommation de cannabis sur la santé.

La FDA a approuvé l'Epidiolex, qui contient une forme purifiée de la substance médicamenteuse cannabidiol (CBD), pour le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus. Cela signifie que la FDA a conclu que ce produit pharmaceutique particulier est sûr et efficace pour l'usage auquel il est destiné.

L'agence a également approuvé Marinol et Syndros pour des utilisations thérapeutiques aux États-Unis, notamment pour les nausées associées à la chimiothérapie du cancer et pour le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du SIDA. Le Marinol et le Syndros contiennent l'ingrédient actif dronabinol, un delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) synthétique qui est considéré comme le composant psychoactif intoxicant du cannabis (c'est-à-dire le composant responsable du "high" que les gens peuvent ressentir en consommant du cannabis). Un autre médicament approuvé par la FDA, le Cesamet, contient l'ingrédient actif nabilone, dont la structure chimique est similaire à celle du THC et qui est dérivé synthétiquement. Le Cesamet, comme les produits contenant du dronabinol, est indiqué pour les nausées associées à la chimiothérapie du cancer.

La FDA est consciente que du cannabis non approuvé et/ou des produits dérivés du cannabis non approuvés sont utilisés pour traiter un certain nombre d'affections médicales, notamment l'atrophie due au SIDA, l'épilepsie, les douleurs neuropathiques, la spasticité associée à la sclérose en plaques et les nausées induites par le cancer et la chimiothérapie. Les soignants et les patients peuvent être assurés que les médicaments approuvés par la FDA ont été soigneusement évalués en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité, et qu'ils sont surveillés par la FDA une fois qu'ils sont sur le marché. Cependant, l'utilisation de cannabis et de produits dérivés du cannabis non approuvés peut avoir des conséquences imprévisibles et involontaires, y compris de graves risques pour la sécurité. De plus, il n'y a pas eu d'examen par la FDA des données issues d'essais cliniques rigoureux pour confirmer que ces produits non approuvés sont sûrs et efficaces pour les différents usages thérapeutiques pour lesquels ils sont utilisés.

La FDA comprend la nécessité de développer des thérapies pour les patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits, et fait tout ce qu'elle peut pour faciliter ce processus. La FDA dispose de programmes tels que Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval et Priority Review qui sont conçus pour faciliter le développement et accélérer l'approbation des produits pharmaceutiques. En outre, les dispositions légales et réglementaires de la FDA relatives à l'accès élargi (parfois appelé "usage compassionnel") sont conçues pour faciliter la mise à disposition de produits expérimentaux aux patients atteints de maladies ou d'affections graves lorsqu'il n'existe pas de thérapie alternative comparable ou satisfaisante, soit parce que les patients ont épuisé leur traitement ou sont intolérants aux thérapies approuvées, soit parce que les patients ne sont pas éligibles pour un essai clinique en cours. Par le biais de ces programmes et du processus d'approbation des médicaments, la FDA soutient la recherche solide et scientifique sur les utilisations médicinales des médicaments contenant du cannabis ou des composés dérivés du cannabis et continuera à travailler avec les entreprises désireuses de mettre sur le marché des produits sûrs, efficaces et de qualité(95).

E. Position de quelque pays vis-à-vis la légalisation du cannabis et cannabis thérapeutique :

Tous les pays ont une approche différente sur la législation du cannabis et du cannabis médical.

On évoque quelque exemple.

1. Canada

Depuis les réglementations mises en place par Santé Canada, les Canadiens ont accès légalement au cannabis. La substance a des effets thérapeutiques variés : elle peut par exemple aider à contrôler les nausées et les vomissements lors des traitements de chimiothérapie et soulager les douleurs chroniques. En 2006, environ 70 000 Canadiens sont enregistrés comme consommateurs de marijuana thérapeutique auprès d'un professionnel de la santé. Les consommateurs détenteurs d'une carte peuvent, à des fins médicinales, cultiver du cannabis pour leur propre consommation ou en acheter chez l'un des quelque 116 producteurs autorisés pour le recevoir par la poste (4).

Les médecins peuvent signer un document médical autorisant l'accès d'un patient à une quantité spécifiée de plante de cannabis séchée et la distribution d'une quantité spécifiée de plante de cannabis séchée, que les patients achètent par l'intermédiaire d'un producteur autorisé. Néanmoins, l'herbe de cannabis n'est pas autorisée en tant que drogue et n'est donc pas disponible dans les pharmacies ordinaires. Le cannabis peut être administré pour n'importe quelle condition, sans prouver l'échec des traitements précédents. Le 11 août 2016, Santé Canada a annoncé le nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (92).

2. Allemagne

En Allemagne, l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux a autorisé l'usage médicinal du cannabis pour des cas particuliers, ce qui a été fortement encouragé par la Cour administrative fédérale en 2005. Actuellement, environ 300 patients allemands souffrant d'affections graves sont autorisés à acheter des produits à base de cannabis dans n'importe quelle pharmacie pour soulager leur douleur. La question des coûts est toutefois très importante en Allemagne, car le traitement palliatif au cannabis, qui peut coûter entre 800 et 1 000 euros par mois, n'est pas couvert par le système d'assurance maladie. La question a été résolue en juillet de l'année dernière, lorsque le tribunal administratif de Cologne a décidé que les personnes gravement malades qui souffrent de douleurs chroniques pouvaient cultiver leurs propres plants de cannabis. Le tribunal a fondé son raisonnement sur des arguments économiques : les patients ne disposant pas d'une assurance suffisante pour couvrir les coûts des produits du cannabis importés doivent néanmoins avoir accès au traitement. Le tribunal a également souligné que les besoins des patients doivent être évalués au cas par cas.(96)

3. Espagne

La loi organique de 1992 sur la protection de la sécurité civile interdit la consommation ou la détention de cannabis dans des lieux publics.

Ce dispositif traduit l'idée que la consommation de produits stupéfiants, même si elle constitue un danger pour l'utilisateur, doit être tolérée aussi longtemps qu'elle relève de la vie privée et ne trouble pas l'ordre public. Ainsi, la simple détention liée à la consommation

personnelle n'est donc pas une infraction pénale et les juges excluent en général toute sanction lorsque la quantité détenue n'excède pas cinquante grammes.

Une modification de la loi a eu lieu en 2006. La vente de graines est désormais légalisée. La possession ou la consommation de cannabis est interdite dans les lieux publics mais autorisée dans les lieux privés. De plus, la culture de plants de cannabis est autorisée dans un lieu privé. Depuis la fin des années 1990, les tribunaux espagnols font la différence entre la consommation de cannabis médical et de cannabis récréatif. Le cannabis médical est donc depuis cette période en phase de légalisation(96).

4. Pays-Bas

La loi repose sur la distinction entre « drogues dures » comme la cocaïne ou l'héroïne et « drogues douces » comme le cannabis (celle-ci étant fondée sur le risque sanitaire encouru par le consommateur). La possession de stupéfiants est punissable en vertu de la loi « Opium » de 1976 mais l'article 11 de cette loi prévoit la non application des sanctions dans le cas où les quantités de haschich ou marijuana sont inférieures à cinq grammes. La culture du cannabis à but récréatif n'est plus autorisée depuis 1999. La vente de drogues douces a été autorisée par une directive du Ministère Public de 1996. Elle doit se faire dans des établissements spécialisés (« coffee shop ») et doit respecter un certain nombre de règles. L'approvisionnement de ces établissements est illégal mais reste toléré.

Les Pays-Bas ont ratifié la convention unique de 1961, la Convention de Vienne de 1971, la Convention des Nations Unies de 1988 ainsi que les accords de Schengen.

Cas du cannabis thérapeutique :

Les médecins sont officiellement autorisés à prescrire du cannabis sur ordonnance depuis le 1er septembre 2003, dans certaines indications : nausées, perte d'appétit causés par chimiothérapies, radiothérapies trithérapies chez les malades du cancer ou du VIH, spasticité et douleurs associées à la sclérose en plaque, lésions de la moelle épinière. Le cannabis est vendu en pharmacie.

Le paquet de 5g de cannabis médical, disponible dans les pharmacies néerlandaises.

5. Maroc

Après plusieurs reports, le projet de loi relatif à la légalisation du cannabis vient d'être adopté par le Conseil de gouvernement le 11/03/2021.

Les activités autorisées dans le cadre des usages licites du cannabis, prévus par l'article 3 de la loi précitée, ne peuvent être exercées qu'à condition d'être autorisées par l'Agence nationale de la régulation du cannabis.

En outre, cette loi prévoit les conditions relatives a :

- La culture et la production du cannabis ;
- La création et l'exploitation des plantations de cannabis ;
- L'importation et l'exportation des graines, plantules et produits du cannabis ;
- La transformation, l'industrialisation, et le transport du cannabis et de ses produits ;
- La commercialisation et l'exportation du cannabis et de ses produits ainsi que son importation ;
- La délivrance des autorisations, la fixation de leur durée de validité et des conditions de leur refus ou de leur retrait ;
- L'Agence nationale pour la régulation du cannabis, sa composition, et ses attributions.

Ce texte, qui légalise le cannabis pour un usage médicinal, prévoit la création d'une agence nationale dédiée. Sa mission consistera à prendre en charge l'achat et la vente de cette plante qui prospère dans les provinces du Nord pour des destinations médicales. Cette future agence aura le monopole en tant qu'unique interlocuteur pour l'achat de ce produit auprès des agriculteurs et la vente aux sociétés de transformation nationales et internationales, installées au Maroc.

-Ce projet fixe comme priorités de créer un cadre légal permettant le développement des filières du cannabis médical, cosmétique et industriel et de saisir les opportunités offertes en attirant des opérateurs d'envergure internationale. Il vise à doter le Royaume d'un système rigoureux de traçabilité et de contrôle, à l'effet de prévenir tout détournement du cannabis et ses dérivés vers le marché illicite, figure en tête des objectifs de ce texte de loi.

-La production du cannabis à usage médical, cosmétique et industriel exclusivement n'est autorisée que dans le périmètre arrêté par voie réglementaire. Ce périmètre évolue en fonction des besoins de la demande nationale et internationale.

- Certaines activités liées au cannabis sont soumises à autorisation (10 ans renouvelable), à savoir l'importation et l'exportation des semences et plants, la réalisation et l'exploitation des pépinières, la culture et la transformation du cannabis. Il s'agit aussi de l'export du cannabis et ses dérivés, l'import des produits à base de cannabis, la commercialisation et le transport du cannabis et ses dérivés.

- Seules les personnes majeures, de nationalité marocaine et adhérant à une coopérative créée à cet effet peuvent introduire une demande d'autorisation pour la culture du cannabis. Elles doivent exploiter des parcelles situées dans le périmètre réglementaire et être propriétaires de la parcelle objet de la demande, autorisés par son propriétaire ou disposant d'un document délivré par les autorités administratives locales attestant l'exploitation de cette parcelle. Tout agriculteur autorisé devra s'engager à n'utiliser que des plants certifiés par l'Agence de régulation des activités du cannabis, dont la création est stipulée par le projet de loi.

6. Afrique

Actuellement, en Afrique, le cannabis n'est légal à des fins médicales que dans quelques pays ; Ghana, Lesotho, Malawi, Afrique du Sud, Zambie et Zimbabwe (77,97).



Conclusion



Ces dernières années, un certain nombre de pays ont introduit des lois et des programmes spécifiques pour permettre aux patients d'utiliser des préparations à base de cannabis sous diverses formes pour soulager les symptômes d'une série de maladies graves et invalidantes. Ainsi, le cannabis a été utilisé pour soulager efficacement la douleur chronique, les crampes musculaires et la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques ou de lésions de la moelle épinière, ainsi que pour les patients souffrant de douleurs neurogènes causées par des lésions nerveuses et d'autres causes. Les patients atteints de cancer en phase terminale et du SIDA ont également bénéficié de l'utilisation du cannabis pour soulager les nausées et les vomissements, et pour stimuler l'appétit et l'augmentation du poids(98). Cependant, il n'existe pas de liste unique de pathologies pouvant être traitées par des médicaments à base de cannabis, car il ne s'agit pas d'un remède, mais plutôt d'un traitement palliatif. C'est aux médecins de décider dans quelles circonstances le cannabis doit être prescrit et quels patients pourraient bénéficier de ce traitement.

Alors que de plus en plus de pays, en Afrique, Europe et ailleurs, légalisent l'usage médical du cannabis, il devient impératif de disposer de preuves scientifiques pour éclairer une réglementation et une prescription appropriées. L'utilisation du cannabis de cette manière suscite certainement des inquiétudes, notamment aux États-Unis, où l'utilisation de préparations thérapeutiques à base de plantes - marijuana et haschisch - a créé un marché largement non réglementé et encouragé les abus. La mise en place d'un système de contrôle adéquat, comme par exemple dans la région italienne des Abruzzes, permettrait de prévenir les usages inappropriés, de vérifier le dosage et l'application corrects et d'enregistrer les éventuels problèmes et effets secondaires. Il ne s'agit pas seulement d'une question de consommation, mais d'administration et de dosage. En effet, dans la majorité des pays où l'utilisation du cannabis médical a été légalisée, la culture libre ou la consommation de cannabis par le biais de la fumée ou de l'alimentation est toujours interdite. Les patients doivent utiliser des formulations pharmaceutiques spécifiques dont le contenu et les ingrédients sont définis, sur la base d'un plan de traitement approprié établi par le médecin.



Résumés



Résumé

Titre : Légalisation et potentiel thérapeutique du cannabis.

Auteur : MEDIANE BOUTAINA

Encadrant : Pr. BOUATIA Mustapha

Mots-clés : Cannabis, Cannabinoïdes, légalisation, THC, CBD ;

Le cannabis, plante indigènes pérennes, est bien connu pour ses activités récréatives et médicinales. Le cannabis et ses dérivés ont des activités thérapeutiques potentielles pour traiter l'épilepsie, le syndrome post-traumatique, le cancer, la sclérose en plaques, pour n'en citer que quelques-unes. Cette thèse est une revue de la littérature récente sur les constituants bioactifs du cannabis, leurs interactions avec les différents récepteurs cannabinoïdes et non cannabinoïdes ainsi que l'importance de ces interactions dans le traitement de diverses maladies et syndromes. La biochimie de certains cannabinoïdes notables tels que le tétrahydrocannabinol, le cannabidiol, le cannabinoïde est expliquée dans le contexte des activités thérapeutiques. Les caractéristiques médicinales des terpènes dérivés du cannabis sont élucidées pour traiter plusieurs troubles neurologiques et non neurologiques. Il fournit également une brève note sur la légalisation des produits dérivés du cannabis dans quelques pays comme le Canada, l'Allemagne, l'Espagne et le Maroc. Cette revue fournit des connaissances complètes sur l'histoire du cannabis, l'ethnobotanique, les propriétés médicinales, la légalisation et certaines perspectives des cannabinoïdes et des terpènes extraits du cannabis.

Abstract

Title: Legalization and therapeutic potential of cannabis

Author: MEDIANE Boutaina

Supervisor: Pr.BOUATIA Mustapha

Keywords: Cannabis, cannabinoids, THC, CBD, legalization.

Cannabis, a genus of perennial indigenous plants is well known for its recreational and medicinal activities. Cannabis and its derivatives have potential therapeutic activities to treat epilepsy, post traumatic syndrome, cancer, multiple sclerosis, to name a few. This thesis reviews some recent literature on the bioactive constituents of Cannabis, their interactions with the different cannabinoids and non-cannabinoid receptors as well as the significances of these interactions in treating various diseases and syndromes. The chemistry of some notable cannabinoids such as tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinol is explained in the context of therapeutic activities. The medicinal features of Cannabis-derived terpenes are elucidated for treating several neuro and non-neuro disorders. It also provides a brief note on the legalization of Cannabis-derived products around few countries like Canada, Germany, Spain and Morocco. This thesis provides comprehensive knowledge about the history of cannabis, ethnobotany, medicinal properties, legalization and some prospects of cannabinoids and terpenes extracted from Cannabis.

ملخص

العنوان: تشريع و القدرة العلاجية للقنب

من طرف: مديان بئينة

المشرف: الأستاذ مصطفى بو عطية

الكلمات الأساسية: القنب، المواد القنّبينية، تقنين ، رباعي هيدرو كانابينول، الكانابينديول

تستعرض هذه الأطروحة بعض الدراسات حول المكونات النشيطة بيولوجيًا للقنب، وتفاعلاتها مع مختلف مستقبلات القنب وغير القنب، بالإضافة إلى أهمية هذه التفاعلات في علاج الأمراض والمتلازمات المختلفة مثل لصرع ، متلازمة ما بعد الصدمة ، السرطان ، التصلب المتعدد ، على سبيل المثال لا الحصر . يتم ايضا شرح كيمياء بعض مشتقات القنب البارزة مثل رباعي هيدروكانابينول ، كانابينديول ، كانابينول في سياق الأنشطة العلاجية . تم توضيح السمات الطبية للتربينات المشتقة من القنب لعلاج العديد من الاضطرابات العصبية وغير العصبية . كما يقدم ملاحظة موجزة حول إضفاء الشرعية على هاته المنتجات في عدد من البلدان مثل كندا وألمانيا وإسبانيا والمغرب

على العموم تقدم هذه الأطروحة معرفة شاملة حول تاريخ القنب، خصائصه الطبية، وجديد تشريعه، وبعض الاسعمالات الطبية التربينات المستخرجة من القنب



Bibliographie



- [1] Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, *et al* , « Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history», *J. Ethnopharmacol.*, vol.227,p.300-15, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
- [2] Balant M, Gras A, Gálvez F, Garnatje T, Vallès J, Vitales D. CANNUSE, , « A database of traditional Cannabis uses—an opportunity for new research», *Database J. Biol. Databases Curation* ,mai. 2021,doi: 10.1093/database/baab024
- [3] Schilling S, Melzer R, McCabe PF , « Cannabis sativa », *Curr. Biol.*, vol.30, n°1, p.8-9 ,janv. 2020, doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039
- [4] Pisanti S, Bifulco M , « Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen », *J Cell Physiol.* vol.234,n°6,p.8342-51,2019,doi: 10.1002/jcp.27725.
- [5] Martin MA. , « Ethnobotanical Aspects of Cannabis in Southeast Asia », *De Gruyter Mouton*, 2011, doi :10.1515/9783110812060.63
- [6] Zuardi AW. , « History of cannabis as a medicine: a review», *Braz J Psychiatry.* vol.28, n°2,p.153-7 ,juin. 2006, doi: 10.1590/s1516-44462006000200015.
- [7] Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, éditeurs. , « Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa », *Springer International Publishing*; 2017 (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products).
- [8] Pollio A. , « The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists », *Cannabis Cannabinoid Res.* , vol.1,n°1,p234-8,2016, doi: 10.1089/can.2016.0027.
- [9] Chayasirisobhon S. , « Cannabis and Neuropsychiatric Disorders: An Updated Review», *Acta. Neurol. Taiwanica.* ,vol. 28, n°2,p.27-39 ,juin. 2019.

- [10] Pharmacognosy and Chemistry of « Cannabis Sativa » | Elsevier Enhanced Reader. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003046516309338?token=69E46330524A74D43AC7F0C37D0C201FF007C93E0491D89E5FE468BB4FCD8FD58DF8337B2AAA32589F48EF432DE26993&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210528110316>
- [11] Russo EB, Marcu J. , «Chapter Three -Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads», *Advances in Pharmacology*, vol.80,p. 67-134, 2017, doi: 10.1016/bs.apha.2017.03.004.
- [12] Perucca E. , « Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? », *J. Epilepsy Res.*, vol.7,n°2,p.61-76 ,déc. 2017 ,doi: 10.14581/jer.17012.
- [13] Hazekamp A, Fishedick JT, Díez ML, Lubbe A, Ruhaak RL. , « Chemistry of Cannabis. In: Comprehensive Natural Products II », *Elsevier*, 2010, p. 1033-84.
- [14] Crocq MA. « History of cannabis and the endocannabinoid system. » *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2020;22(3):223-8.
- [15] Jon Tattrie « Cannabis Legalization in Canada » *The Canadian Encyclopedia*. Disponible sur: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/marijuana-legalization-in-canada>
- [16] Grotenhermen F. Franjo Grotenhermen., « Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes », *Med Cannabis Cannabinoids*, vol.1, n°1,p.10-14 , 2006.
- [17] Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. , « Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology», *Handb. Exp. Pharmacol.* vol.258, p.323-53, 2020, doi: 10.1007/164_2019_298.

- [18] ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. , « Phytochemistry of Cannabis sativa L», *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*,vol.103,p.1-36,2017,doi: 10.1007/978-3-319-45541-9_1.
- [19] Degenhardt F, Stehle F, Kayser O. , «Chapter 2 - The Biosynthesis of Cannabinoids. In:Handbook of Cannabis and Related Pathologies», *Academic Press*,p. 13-23,2017,doi:10.1016/B978-0-12-800756-3.00002-8.
- [20] ElSohly MA, Gul W. , «Constituents of Cannabis Sativa. In: Handbook of Cannabis», *Oxford: Oxford University Press*, 2014 ,doi:10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0001
- [21] Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. , «Cannabis, cannabinoids, and health», *Dialogues Clin. Neurosci.*, sept 2017;vol.19, n° 3,p. 309-16, sept. 2017, doi: 10.31887/DCNS.2017.19.3/glafaye.
- [22] Schönke M, Martinez-Tellez B, Rensen PC. , « Role of the endocannabinoid system in the regulation of the skeletal muscle response to exercise», *Curr Opin Pharmacol.*,vol.52,p.52-60, juin. 2020, doi: 10.1016/j.coph.2020.05.003.
- [23] Sun J, Zhou YQ, Chen SP, Wang X mei, Xu BY, Li DY, *et al.* , «The endocannabinoid system: Novel targets for treating cancer induced bone pain», *Biomed. Pharmacother.*,vol.120,p.109504, déc 2019, doi:10.1016/j.biopha.2019.109504.
- [24] Derkinderen P, Valjent E, Darcel F, Damier P, Girault JA. , «Cannabis et récepteurs cannabinoïdes : de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques», *Rev Neurol*, vol.160, n°6,p.639-49 ,juill. 2004 ,doi : RN-07-2004-160-6-7-0035-3787-101019-ART0.
- [25] Teixeira-Clerc F, Louvet A, Chobert MN, Deveaux V, Zimmer A, Mallat A, *et al.* , «Cannabinoid receptor 2 protects against alcohol-induced steatosis by regulating Kupffer cell polarization», *J. Hepatol.*,vol.54,p.25. mars 2011.

- [26] Li X, Hua T, Vemuri K, Ho JH, Wu Y, Wu L, *et al.* , «Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2», *Cell.*, vol.176, n°3, p.459-467, janv.2019, doi: 10.1016/j.cell.2018.12.011.
- [27] Malhotra P, Casari I, Falasca M. « Therapeutic potential of cannabinoids in combination cancer therapy. » *Adv Biol Regul.* 1 janv 2021;79:100774.
- [28] Narouze S, Strand N, Roychoudhury P., «Cannabinoids-based Medicine Pharmacology, Drug Interactions, and Perioperative Management of Surgical Patients», *Adv. Anesth.*, vol.38,p.167-88,déc 2020, doi: 10.1016/j.aan.2020.08.004.
- [29] Absorption, Distribution, and Biotransformation of the Cannabinoids | SpringerLink [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-710-9_10
- [30] Abrams D, Vizoso H, Shade S, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. , «Vaporization as a Smokeless Cannabis Delivery System: A Pilot Study», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol.82, p.572-8, déc. 2007, doi: 10.1038/sj.clpt.6100200
- [31] Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2001;178:101-6.
- [32] COSTENTIN J, « Nouveau regard sur le cannabis»,2004.
- [33] Johansson E, Norén K, Sjövall J, Halldin MM. , «Determination of delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry», *Biomed. Chromatogr.*, vol 3, n°1,p.35-8, janv. 1989, doi: 10.1002/bmc.1130030109.
- [34] Sharon M. Brandes , *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 20th ed., by K. Z. Bezchlibnyk-Butler, J. J. Jeffries, R. M. Procyshyn, and A. S. Virani, *Journal of Community Health Nursing*, 31:2, 130,2014, doi: 10.1080/07370016.2014.868740.

- [35] Huestis MA. , «Human Cannabinoid Pharmacokinetics», *Chem. Biodivers.*, vol 4,n°8, p.1770-804, août. 2007, doi: 10.1002/cbdv.200790152
- [36] Greger J, Bates V, Mechtler L, Gengo F. , « A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents»,. *J. Clin. Pharmacol.*, vol 60,n°4, p.432-8,2020, doi: 10.1002/jcph.1557.
- [37] Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. , «The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications», *J. Clin. Psychopharmacol.*, oct 2019; vol. 39,n°5, p.462-71, oct. 2019,doi: 10.1097/JCP.0000000000001089..
- [38] Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, *et al.* , «Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids», *Drug Metab. Dispos.*, vol 37,n°7,p.1496-504, juill. 2009, doi: 10.1124/dmd.109.026898.
- [39] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. , «The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids», *Br J. Clin. Pharmacol.* ,vol.84,n°11,p.2477-82,nov. 2018, doi: 10.1111/bcp.13710.
- [40] Douville M. , «Effets du cannabis sur la conduite automobile: revue de la littérature», Canadian Electronic Library, 2016. Disponible sur: <http://deslibris.ca/ID/248064>.
- [41] J.S. Held ,Cannabis & THC: Understanding the Effects & Liability, Disponible sur: <https://jsheld.com/insights/articles/cannabis-thc-understanding-the-effects-liability?token=606.g>

- [42] Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Group for the SS in MS. , « Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis», *Eur. J. Neurol.*,vol.14,n°3,p.290-6,2007, doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x.
- [43] « Nabiximols for multiple sclerosis», *Aust. Prescr.*, vol.41,n°6,p.203-4,déc 2018, doi: 10.18773/austprescr.2018.066.
- [44] Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, *et al.* , «Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia», *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* vol.34,n°3,p.617-31, sept. 2020, doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.010.
- [45] Nabilone. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547865/>
- [46] MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s0291bl.pdf
- [47] Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. , « Abuse Potential of Dronabinol (Marinol®)», *J. Psychoactive Drugs*, vol.30,n°2, p.187-96, juin. 1998,doi: 10.1080/02791072.1998.10399689.
- [48] Antoniou T, Bodkin J, Ho JMW. , «Drug interactions with cannabinoids», *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol.192, n° 9,E206, mars. 2020,doi: 10.1503/cmaj.191097.
- [49] Narouze S, Strand N, Roychoudhury P. , «Cannabinoids-based Medicine Pharmacology, Drug Interactions, and Perioperative Management of Surgical Patients», *Adv. Anesth.*,vol.38,p.167-188,dec.2020, doi: 10.1016/j.aan.2020.08.004.

- [50] Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsich M, Pottegård A. , «Interaction between warfarin and cannabis»,. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol.124,n°1, p.28-31, janv. 2019, doi: 10.1111/bcpt.13152.
- [51] Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. , «Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol.25,n°3, p.363-72, juill. 1973, doi: 10.1016/0041-008x(73)90310-4.
- [52] Hall W, Degenhardt L. , «Adverse health effects of non-medical cannabis use», *Lancet Lond Engl.*, vol.374,n°9698, p.1383-91, oct.2009,doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0
- [53] Douville M. Effets du cannabis sur la conduite automobile: revue de la littérature. Canadian Electronic Library; 2016. Disponible sur: <http://deslibris.ca/ID/248064>
- [54. Grotenhermen F., «The Toxicology of Cannabis and Cannabis Prohibition», *Chem. Biodivers.*, vol.4,n°8,p.1744-69,août. 2007, doi: 10.1002/cbdv.200790151.
- [55] Schep LJ, Slaughter RJ, Glue P, Gee P. , «The clinical toxicology of cannabis»,. *N. Z. Med. J.* , vol.133, n°1523,p.96-103,oct. 2020.
- [56] Englund A, Freeman TP, Murray RM, McGuire P., « Can we make cannabis safer? », *Lancet Psychiatry.*,vol. 4,n°8,p.643-8, août. 2017, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30075-5.
- [57] Ramaekers JG, Mason NL, Theunissen EL., «Blunted highs: Pharmacodynamic and behavioral models of cannabis tolerance », *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol.36,p.191-205, juill 2020,doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.006.
- [58] MacCallum CA, Russo EB., « Practical considerations in medical cannabis administration and dosing », *Eur. J. Intern. Med.*, vol.49, p.12-9, mars. 2018, doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.

- [59] Beghi E., «The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* », *Neuroepidemiology*, vol.54,n°2,p.185-91,2020 ,doi:10.1159/000503831.
- [60] Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, *et al.*, «Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*,vol.89,n°7, p.741-53,juill. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-317168.
- [61] Reddy DS, Golub VM. , «The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy » , *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,vol.357,n°1, p.45-55, avr. 2016 ,doi:10.1124/jpet.115.230151.
- [62] Gaston TE, Szaflarski JP. , «Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*,vol.18,n°11,p.73,sept. 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0882-y.
- [63] Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. , «Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps », *Front. Neurol.* ,vol.11,p.531939,2020.,doi: 10.3389/fneur.2020.531939.
- [64] Lattanzi S, Trinkka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, *et al.*, «Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome », *CNS Drugs*,vol.35,n°3, p.265-81, 2021, doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.
- [65] Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, Program the UC., « Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs », *Epilepsia.*, vol.58,n°9, p.1586-92, 2017, doi: 10.1111/epi.13852.
- [66] Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, *et al.*, «Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome »,

Neurology,vol.90,n°14,e1204-11,avr. 2018, doi:
10.1212/WNL.0000000000005254.

- [67] Turgeman I, Bar-Sela G. , «Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology », *Expert Opin. Investig. Drugs*,vol.28,n° 3,p.285-96, mars. 2019, doi: 10.1080/13543784.2019.1561859.
- [68] Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. «An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. » *Pain Ther.* 1 juin 2019;8(1):41-51.
- [69] Wang D, Wang H, Ning W, Backlund MG, Dey SK, DuBois RN. «Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. » *Cancer Res.* 1 août 2008;68(15):6468-76.
- [70] Mukhopadhyay B, Schuebel K, Mukhopadhyay P, Cinar R, Godlewski G, Xiong K, *et al.*, «Cannabinoid Receptor 1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Initiation and Progression via Multiple Mechanisms », *Hepatol. Baltim Md.*, vol.61,n°5, p.1615-26, mai, 2015, doi: 10.1002/hep.27686.
- [71] Benz AH, Renné C, Maronde E, Koch M, Grabiec U, Kallendrusch S, *et al.*, « Expression and Functional Relevance of Cannabinoid Receptor 1 in Hodgkin Lymphoma », *PLoS ONE.*,vol.8,n°12,e81675,déc. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081675.
- [72] Jung CK, Kang WK, Park JM, Ahn HJ, Kim SW, Oh ST, *et al.*, «Expression of the cannabinoid type I receptor and prognosis following surgery in colorectal cancer», *Oncol Lett* , vol.5,n°3, p.870-6, mars. 2013, doi: 10.3892/ol.2012.1081.

- [73] Pérez-Gómez E, Andradás C, Blasco-Benito S, Caffarel MM, García-Taboada E, Villa-Morales M, *et al.* , « Role of Cannabinoid Receptor CB2 in HER2 Pro-oncogenic Signaling in Breast Cancer», *J. Natl. Cancer Inst.*, vol.107,n°6,p.djv077, juin 2015, doi: 10.1093/jnci/djv077.
- [74] Dumitru CA, Sandalcioglu IE, Karsak M., « Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs», *Front Mol. Neurosci.*,vol.11,p.159,2018, doi: 10.3389/fnmol.2018.00159.
- [75] Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. , «Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer», *BioMed. Res. Int.*,vol.2018, p.1691428,déc. 2018, doi: 10.1155/2018/1691428.
- [76] Aly E, Masocha W., «Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review», *IBRO Neurosci .Rep.*, vol.10, p.109-18, juin. 2021, doi: 10.1016/j.ibneur.2021.01.004.
- [77] Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A., « Cannabis Use in HIV for Pain and Other Medical Symptoms», *J. Pain Symptom Manage.*, vol.29,n°4, p.358-67 ,avr. 2005,doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011.
- [78] Crippa J, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, *et al.*, « Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow», *Neuropsychopharmacol Off Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*,vol.29,n°2,p.417-26, févr. 2004, doi:10.1038/sj.npp.1300340.
- [79] Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S, *et al.* , « Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol», *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, vol.13,n°4, p.421-32 ,mai. 2010, doi: 10.1017/S1461145709990617.

- [80] Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. , «Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series»,. *J. Altern. Complement Med. N Y N.*,vol.25,n°4,p.392-7, avr.2019, doi: 10.1089/acm.2018.0437.
- [81] Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. , «Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders», *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, vol.367,n°1607,p.3364-78,déc. 2012, doi: 10.1098/rstb.2011.0389.
- [82] Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. , « Cannabinoids for fibromyalgia», *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol.2016,n°7,CD011694, juill. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2.
- [83] Clauw DJ. , «Fibromyalgia: A Clinical Review», *JAMA*, vol.311,n°15, p.1547-55, avr. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3266.
- [84] Guarnaccia JB, Khan A, Ayettey R, Treu JA, Comerford B, Njike VY. , « Patterns of Medical Cannabis Use among Patients Diagnosed with Multiple Sclerosis», *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol.50: p.102830 ,mai. 2021 ,doi: 10.1016/j.msard.2021.102830.
- [85] Rice J, Cameron M. , «Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence»,. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol.18,n°8, p.50, juin 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0859-x.
- [86] Yadav V, Narayanaswami P. , «Complementary and alternative medical therapies in multiple sclerosis--the American Academy of Neurology guidelines: a commentary», *Clin. Ther.*, vol.36,n°12, p.1972-8, déc 2014,doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.011.

- [87] Commission globale de politique en matière de drogues. « La classification des substances psychoactives, Lorsque la science n'est pas écoutée.» Rapport 2019. Disponible sur https://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report_FR_web.pdf
- [88] Hammond D, Goodman S, Wadsworth E, Rynard V, Boudreau C, Hall W. , «Evaluating the impacts of cannabis legalization: The International Cannabis Policy Study», *Int. J. Drug Policy*, vol.77,p.102698, févr. 2020,doi,10.1016/j.drugpo.2020.102698.
- [89] Nations Unies Conseil économique et social, Modifications du champ d'application du contrôle des substances :recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé concernant le placement sous contrôle du cannabis et des substances apparentées, mars2020. Disponible sur: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/LTD/V20/016/37/PDF/V2001637.pdf?OpenElement>
- [90] Riboulet-Zemouli K, Krawitz M, Ghehiouèche F. , «History, science, and politics of international cannabis scheduling», 2015–2021.
- [91] Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. , «Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America»,. *Eur. J. Intern. Med.*,vol.49,p.2-6,mars.2018, doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.001.
- [92] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/979004>
- [93] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2020), « Les dérivés du cannabis à faible teneur en THC en Europe, » *Office des publications de l'Union européenne*, Luxembourg

- [94] Commissioner O of the. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. FDA .10 janv 2020; Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
- [95] Bifulco M, Pisanti S. , « Medicinal use of cannabis in Europe: the fact that more countries legalize the medicinal use of cannabis should not become an argument for unfettered and uncontrolled use», *EMBO Rep.*, vol.16,n° 2,p.130-2, févr. 2015,doi: 10.15252/embr.201439742.
- [96] Laurens JB, Carstens PA. , « Cannabis legalisation and testing for cannabis use in safety- and risk-sensitive environments», *S. Afr. Med. J.*, vol. 110,n°10, p.995-8, sept 2020,doi:10.7196/SAMJ.2020.v110i10.14615
- [97] Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, *et al.* , «Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology», *Neurology*, vol.82,n°17, p.1556-63, avr. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000363.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- 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 ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

سنة : 2022
أطروحة رقم: 67

التشريع والقدرة العلاجية للقنب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة بثينة مديان

المزداة في 03 يناير 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : القنب؛ المواد القنبينية؛ تقنين؛ رباعي هيدروكانابينول؛ الكانابينول

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد رشيد النجاري أستاذ في الأدوية والعقاقير
مشرف	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا
عضو	السيدة إيمان زكرياء أستاذة في الأدوية والعقاقير
عضو	السيد إبراهيم مجمي أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا