



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 5 septembre 2016

sur un sujet dédié à :

**UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CANNABIS
(SATIVEX[®]) : DE LA SCLEROSE EN PLAQUES AUX
INNOVATIONS MEDICALES**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aurélien AMICO**

né(e) le 01/12/1991 à FORBACH (57)

Membres du Jury

Président et directeur de thèse : **M. Bertrand RIHN** professeur des universités

Juges : **Mme Dominique LAURAIN-MATTAR** professeur des universités

M. Alain LE FAOU professeur émérite

Mme Caroline PERRIN-SARRADO maître de conférences

Mme Isabelle PARFAIT pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

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

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

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS**Section****Discipline d'enseignement****PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie

Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section	Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse et président du jury, M. Bertrand RIHN

Pour avoir accepté avec enthousiasme de diriger cette thèse et pour m'avoir orienté dans la recherche de mon sujet. Pour le courage que vous avez su me donner à une époque où tout était incertain. Si j'en suis ici aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. Que ce travail soit la preuve de ma profonde reconnaissance

Aux membres du jury,

Mme Isabelle PARFAIT

Pour l'enseignement solide et rigoureux que vous m'avez transmis au cours de mon stage de 6^{ème} année. Pour votre patience, votre gentillesse et votre pédagogie au quotidien. Pour la confiance que vous m'accordez encore à l'heure actuelle et pour votre soutien. Je vous dédie cette thèse comme témoignage de ma profonde gratitude

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR

Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour mon sujet et pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury

Mme Caroline PERRIN-SARRADO

Pour avoir manifesté de l'intérêt pour mon sujet, pour m'avoir accordé du temps dans la lecture de ce travail et pour avoir accepté de faire partie de mon jury

M. Alain LE FAOU

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir manifesté de l'intérêt pour mon travail

À toute l'équipe de la pharmacie PARFAIT à Laxou (Amandine et Jessica)

Pour avoir contribué également à ma formation professionnelle, pour les bons moments passés ensemble, pour les rires, les moments de stress et les coups de bourre, pour la confiance que vous m'accordez

À Caroline PEZZOLATO et toute l'équipe de la pharmacie PEZZOLATO à Lorquin (Sylvie, Sylviane et René)

Pour la confiance que vous m'accordez, pour les bons comme les mauvais moments passés ensemble, pour les connaissances et l'enrichissement du métier que vous m'apportez au quotidien

À toutes les pharmacies qui ont accepté de m'accueillir comme stagiaire ou saisonnier pendant mes études (pharmacie de l'ange à Saint-Avold, pharmacie de l'aigle à Forbach, pharmacie des villages à Seingbouse)

Pour votre pédagogie et pour avoir su chacun m'inculquer les valeurs et les ficelles du métier

À Mme Nicole DUVAL

Pour m'avoir aiguillé et conseillé précieusement dans la recherche de mon stage de professionnalisation de 6^{ème} année

À mes parents Nadine et Gino AMICO

Parce que vous êtes tout simplement des parents formidables. Pour votre soutien et votre amour sans faille au cours de ces 6 années d'étude, pour les débuts difficiles qu'on a affronté ensemble, pour votre aide et vos conseils précieux au quotidien, pour avoir su m'épauler jusqu'au bout. Que cette thèse soit le témoignage de mon amour le plus profond et concrétise tous les sacrifices que vous avez faits pour moi

À ma sœur Pauline AMICO

Pour tous ces moments précieux que nous avons passé ensemble, pour ton amour, ton soutien, nos petits délires, notre complicité. Que cette thèse représente ma fierté de voir quelle belle jeune femme tu es devenue et symbolise la joie que j'ai de t'avoir comme sœur

À mes grands parents maternels Renée et Erwin DRAEGER

Disponibles tous les jours à toute heure pour moi. Pour votre amour, votre soutien, votre gentillesse et votre tolérance. Pour ces milliers (et peut-être plus !) de petits plats délicieux préparés chaque semaine, pour tous ces coups de fils passés régulièrement et pour votre présence au quotidien. Je vous dédie ce travail comme preuve de mon profond amour, vous m'êtes très précieux

À ma grand-mère paternelle Carmela AMICO

Pour sa gentillesse et sa générosité sans faille. Pour avoir été présente à mes côtés depuis ma plus tendre enfance. Que cette thèse représente toute l'affection que j'ai pour toi

À tous les autres membres de ma famille (ma marraine, mes oncles et tantes, mes cousins...)

Pour avoir su chacun à votre façon m'apporter du réconfort et du courage

À Nicolas

Pour la chance que j'ai de t'avoir au quotidien. Pour les bons comme les mauvais moments que nous avons passé ensemble et pour l'avenir grand ouvert qui s'étend devant nous. Pour ta gentillesse et ta générosité, pour le soutien que tu m'as apporté pendant mes études (et pour le courage que tu as de supporter mon sale caractère parfois !). Je te dédie avec reconnaissance cette thèse

À mes amies Julie, Camille, Caroline, Céline

Pour ces quelques années d'étude passées ensemble, pour ces TP (parfois désastreux !) et ces nombreuses heures de cours à rire. Pour nos soirées, nos fou-rires, nos petites prises de bec, nos sorties... Mes études auraient été bien ternes sans vous

À mon amie d'enfance Joanne

Parce que tu es la seule avec laquelle je ris autant ! Parce que notre amitié c'est du béton ! Parce que tu as aussi été présente pour moi dans les moments difficiles. Je te dédie cette thèse

À Amélie

Pour ces quelques heures de travail passées ensemble et pour m'avoir aidé très précieusement dans ma recherche d'emploi

À la mémoire de tous les membres de ma famille disparus et qui auraient certainement aimé lire ce travail... Je vous dédie cette thèse

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	6
Introduction	8
Chapitre 1 : réglementation et législation, historique, la polémique Sativex® en France	10
1. Législation et réglementation, aspect historique	10
1.1. La législation du cannabis en France	10
1.1.1. Les textes officiels	10
1.1.2. Les sanctions	11
1.2. Histoire du cannabis médical	12
1.2.1. Dans le monde	12
1.2.1.1. Berceau du chanvre, Antiquité	12
1.2.1.2. Moyen-âge, Renaissance, Temps modernes	13
1.2.1.3. Les redécouvertes du XIX ^e siècle	14
1.2.1.4. Les XX ^e et XXI ^e siècles : de nouveaux espoirs	15
1.2.2. La situation en France	17
2. La polémique Sativex® en France	19
2.1. Les réactions de la presse	19
2.2. La réaction des professionnels de santé	22
2.2.1. Description de l'enquête personnelle réalisée	22
2.2.2. Résultats et interprétation	23
2.3. La réaction des patients, témoignage	26
Chapitre 2 : <i>Cannabis sativa</i> étude botanique, principaux composés actifs. Le système endocannabinoïde, propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes	28
1. Etude botanique de <i>Cannabis sativa</i> , pharmacognosie	28
1.1. Systématique, description de la partie végétative	28
1.2. Description de l'appareil reproducteur, cycle	29
1.3. Ecologie	31
1.4. Principaux composants chimiques	31

1.4.1.	Cannabinoïdes et terpènes	31
1.4.1.1.	Description.....	31
1.4.1.2.	Biosynthèse.....	33
1.4.2.	Autres composés.....	34
1.4.3.	Analyse qualitative et quantitative des phytocannabinoïdes	34
1.4.3.1.	Réactions colorées	34
1.4.3.2.	Chromatographies.....	35
1.4.3.3.	Analyse ADN.....	35
2.	Le système endocannabinoïde.....	35
2.1.	Signalisation intracellulaire, étude des récepteurs CB ₁ et CB ₂	35
2.1.1.	Structure et localisations.....	35
2.1.2.	Voies de signalisation.....	37
2.1.2.1.	Voie de l'adénylate cyclase	37
2.1.2.2.	Voie des MAP kinases	38
2.2.	Les endocannabinoïdes	39
2.2.1.	Nature et localisations	39
2.2.2.	Biosynthèse et dégradation.....	40
2.3.	Physiologie.....	41
2.3.1.	Système nerveux central	41
2.3.1.1.	Motricité.....	41
2.3.1.2.	Mémoire.....	42
2.3.1.3.	Douleur	42
2.3.2.	Périphérie.....	43
2.3.2.1.	Système endocrinien et régulation du métabolisme	43
2.3.2.2.	Immunité.....	43
2.3.2.3.	Système cardiovasculaire.....	44
2.3.2.4.	Appétit, nausées, vomissements	45
3.	Pharmacocinétique du THC dans l'organisme.....	45
3.1.	Absorption.....	45
3.2.	Distribution et métabolisme	46
3.3.	Élimination.....	46
4.	Effets des cannabinoïdes exogènes sur l'organisme : remède ou poison ?.....	47

4.1.	Les dangers	47
4.1.1.	Risques psychiatriques à long terme	47
4.1.2.	Effets somatiques néfastes à long terme	48
4.2.	Les bénéfices en thérapeutique	48
4.2.1.	Psychiatrie	49
4.2.2.	Neurologie	50
4.2.3.	Bénéfices divers.....	50
Chapitre 3 : le Sativex [®] dans le traitement des douleurs neuropathiques et spastiques de la sclérose en plaques. Les perspectives thérapeutiques à court terme du cannabis médical 53		
1.	Sativex [®] et sclérose en plaques	53
1.1.	Quelques éléments de pathologie.....	53
1.1.1.	Définition et épidémiologie	53
1.1.2.	Physiopathologie	54
1.1.3.	Manifestations cliniques	55
1.1.4.	Diagnostic.....	57
1.1.5.	Traitements	57
1.2.	Place du Sativex [®] dans le traitement symptomatique de la SEP	58
1.2.1.	Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	58
1.2.1.1.	Présentation, galénique	58
1.2.1.2.	Indications, mécanisme d'action, pharmacocinétique	58
1.2.1.3.	Posologie.....	59
1.2.1.4.	Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications	60
1.2.1.5.	Règles de prescription et de dispensation	61
1.2.2.	Etudes cliniques	61
1.2.2.1.	Etudes d'efficacité	61
1.2.2.2.	Etudes cliniques de tolérance/effets indésirables.....	62
1.2.2.3.	Etudes comparatives	63
2.	Les innovations thérapeutiques liées au cannabis médical	65
2.1.	Schizophrénie et cannabidiol (CBD)	65
2.2.	Syndrome de Dravet	67
2.3.	Glaucome et diabète de type 2	69
Conclusion.....		73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		74
ANNEXE 1 : FICHE CONSEIL SATIVEX [®]		81

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : au XIX ^e siècle, le cannabis était utilisé sous forme de teinture (Michka, 2011)	14
Figure 2 : le THC et le CBD sont les principaux cannabinoïdes actifs. Ils agissent en synergie (Seshata, 2013)	16
Figure 3 : le Marinol [®] est le premier médicament à base de cannabis à avoir été commercialisé aux Etats-Unis en 1986 (Solvay Pharmaceuticals Inc.)	17
Figure 4 : le système de l'ATU en France. Une demande d'ATU nominative est plus contraignante qu'une demande d'ATU de cohorte	18
Figure 5 : aspect du questionnaire. Les 3 premières questions sont obligatoires	22
Figure 6 : aspect du questionnaire. Les 2 dernières questions sont facultatives	23
Figure 7 : répartition des 91 réponses au questionnaire	23
Figure 8 : réponse à la seconde question du formulaire	24
Figure 9 : réponse à la troisième question du formulaire	24
Figure 10 : réponse à la quatrième question du formulaire (pourcentage exprimé par rapport au nombre de personnes ayant répondu à cette question)	25
Figure 11 : réponse à la cinquième et dernière question du formulaire (pourcentage exprimé par rapport au nombre de personnes ayant répondu à cette question)	26
Figure 12 : représentation d'un plant de <i>Cannabis sativa</i> (Johann Wilhelm Weinmann)	29
Figure 13 : microscopie et anatomie d'un trichome (Mahmoud A. ElSohly)	30
Figure 14 : les principaux phytocannabinoïdes. De structures variées, ils sont caractérisés par la présence d'un noyau phénol et dérivent des terpènes.	32
Figure 15 : le myrcène est le principal terpène retrouvé dans l'huile essentielle de cannabis (The hopyard)	33
Figure 16 : la biosynthèse simplifiée des phytocannabinoïdes et des terpènes (Mahmoud A. ElSohly)	33
Figure 17 : l'apigénine est le principal flavonoïde retrouvé dans le cannabis (Medifungi)	34
Figure 18 : le cycle d'activation des protéines G (JASPARD E, 2011)	36
Figure 19 : distribution des récepteurs CB ₁ et CB ₂ dans l'organisme	37
Figure 20 : action des récepteurs CB ₁ au niveau pré-synaptique	38
Figure 21 : signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes	39
Figure 22 : les deux ligands endogènes des récepteurs CB ₁ et CB ₂ (The human solution)	40
Figure 23 : métabolisme des endocannabinoïdes	40
Figure 24 : le circuit neuronal des ganglions de la base. Les récepteurs CB ₁ en étant présents sur ces neurones régulent le mouvement	41
Figure 25 : action des endocannabinoïdes sur la nociception	42
Figure 26 : baroréflexe et rôle du système endocannabinoïde	44
Figure 27 : physiopathologie simplifiée de la SEP (INSERM)	55
Figure 28 : les différentes formes cliniques de la SEP	56

Figure 29 : présentation du médicament et du conditionnement	58
Figure 30 : schéma posologique à utiliser lors de la phase de titration.....	59
Figure 31 : comparaison des effets d'un placebo, du THC et de la codéine dans la réduction de la douleur (étude menée dans les années 1970 aux Etats-Unis).....	64
Figure 32 : amélioration des symptômes de la schizophrénie par l'amisulpride et le CBD (échelle PANSS positif, total, négatif et général)	67
Figure 33 : effets du cannabidiol sur la fréquence des crises d'épilepsie (étude menée aux Etats-Unis en 2013 chez 19 enfants)	69
Figure 34 : physiopathologie simplifiée du glaucome	70
Figure 35 : résultats de l'étude menée en 2007 aux Etats-Unis visant à déterminer l'effet bénéfique du rimonabant dans le traitement du diabète de type 2	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : résultats de l'étude GWMS 0106.....	61
---	----

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AMM : autorisation de mise sur le marché

RCP : résumé des caractéristiques du produit

JO : journal officiel

THC : tétrahydrocannabinol

CBD : cannabidiol

CBN : cannabinol

CBG : cannabigérol

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

CB₁, CB₂ : récepteur aux cannabinoïdes de type 1 et de type 2

GDP : guanosine diphosphate

GTP : guanosine triphosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

PKA : protéine kinase A

GABA : acide γ -aminobutyrique

LH : hormone lutéinisante

FSH : hormone folliculostimulante

GnRH : *gonadotropin-releasing hormone*

CRH : *corticotropin-releasing hormone*

ACTH : *adeno-corticotrophic hormone*

PA : pression artérielle

TOC : troubles obsessionnels compulsifs

ORL : oto-rhino-laryngologie

SEP : sclérose en plaques

IRM : imagerie à résonnance magnétique

HAS : haute autorité de santé

Introduction

La médecine actuelle est toujours en quête perpétuelle de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique. Dans des pathologies aussi diverses et variées que la sclérose en plaques, la schizophrénie, le syndrome de Dravet, le glaucome ou encore le diabète de type 2, plusieurs principes actifs existent déjà à l'heure actuelle mais certains effets indésirables ou une efficacité parfois limitée peuvent altérer l'observance des patients. C'est la raison pour laquelle les scientifiques essayent aujourd'hui de se tourner vers des alternatives thérapeutiques qui pourraient constituer les futurs médicaments de demain. C'est dans cette optique que le cannabis médical présente un intérêt particulier.

Dans l'acceptation courante, cannabis rime avec drogue, stupéfiant, produit dangereux, illégalité. Néanmoins, de nombreuses vertus ont été attribuées depuis maintenant de nombreuses années à cette plante. Plusieurs médicaments dérivés des cannabinoïdes ont déjà vu le jour et d'autres vont arriver à plus ou moins long terme sur le marché. En 2014, le Sativex[®] est le premier médicament dérivé du cannabis à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Ce retard important par rapport à d'autres pays et les difficultés de commercialisation rencontrées encore à l'heure actuelle pour ce médicament nous prouvent que ce sujet reste polémique dans notre pays. La principale crainte reste finalement le risque de détournement à usage récréatif et l'apparition d'effets néfastes sur la santé dans une nation qui tente déjà tant bien que mal de réduire l'expansion de toute addiction dans la population. L'objectif de cette thèse est de présenter d'une manière globale l'utilisation médicale du cannabis tout en mettant un point d'accent sur le Sativex[®] et son arrivée en France. L'intérêt de ce travail est de déterminer le bénéfice réel de ces composés par rapport à d'autres dans le traitement de plusieurs pathologies, de vérifier si les formulations proposées par les scientifiques à l'heure actuelle présentent un risque pour la santé, de confirmer ou d'infirmer la sécurité de ces composés et d'aider le pharmacien à se familiariser avec ce genre de médicament pour une prise en charge optimale du patient. Après lecture, chacun pourra ainsi se constituer son propre avis sur la question dans ce contexte de polémique et d'incertitude.

Pour répondre à cette problématique, je vais aborder dans une première partie l'ensemble des éléments entourant l'arrivée du Sativex[®] en France. Après quelques rappels législatifs et historiques, j'étudierai l'impact de l'arrivée de ce médicament dans la population, dans la presse et chez les professionnels de santé par l'intermédiaire d'une courte enquête. Dans une seconde partie, je me concentrerai sur des généralités scientifiques et fondamentales concernant le cannabis devant présenter des éléments de compréhension pour la suite de cette thèse. J'aborderai tout d'abord quelques points de botanique et de pharmacognosie pour ensuite étudier le système endocannabinoïde par les outils de pharmacologie dont la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des dérivés cannabinoïdes. La comparaison des effets bénéfiques et néfastes sur la santé de ces composés me permettra de faire une transition avec ma dernière partie et d'étudier d'un point de vue global

l'utilisation du cannabis en médecine. Enfin dans une dernière partie, je me concentrerai sur l'utilisation du Sativex® d'un point de vue médical en rappelant quelques éléments de pathologie concernant la sclérose en plaques et en expliquant le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que les études cliniques disponibles à l'heure actuelle pour ce médicament. Je terminerai cette thèse en étudiant les innovations thérapeutiques qui découlent du Sativex® dans plusieurs domaines : la schizophrénie, le syndrome de Dravet, le glaucome et le diabète de type 2. Pour chacune de ces pathologies, je ferai quelques rappels concernant la maladie en elle-même et j'étudierai les données cliniques issues du cannabis médical et disponibles à l'heure actuelle.

Chapitre 1 : réglementation et législation, historique, la polémique Sativex[®] en France

Avant de s'intéresser aux bénéfices éventuels des dérivés du cannabis en thérapeutique (Sativex[®] et innovations), il est important de rappeler la législation en France concernant la production et l'utilisation du cannabis, l'historique du cannabis médical dans le monde et dans l'hexagone ainsi que les peines encourues selon la loi française. La France est un des pays les plus sévères en termes de législation concernant le cannabis et la position des acteurs de santé publique par rapport au cannabis médical a évolué ces dernières années. L'avènement du Sativex[®] est une grande première en France. Ce médicament est loin d'être anodin : malgré ses vertus thérapeutiques, le cannabis est un produit stupéfiant à haut risque. Aussi, pouvons-nous nous demander quel est l'impact de l'arrivée de ce nouveau médicament dans le grand public. Quelles sont les visions de la presse et du grand public ? Quelle est la vision des professionnels de santé ? Quels sont les principaux espoirs et les principales craintes liés au Sativex[®] ?

1. Législation et réglementation, aspect historique

1.1. La législation du cannabis en France

En France, le cannabis est considéré comme un produit stupéfiant. Son utilisation mais aussi sa production, sa distribution sont donc encadrés par la loi. Selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), en 2011 et en France métropolitaine, parmi les 11-75 ans, on dénombre 13,4 millions de consommateurs expérimentateurs et 1,2 million de consommateurs réguliers avec une sur-incidence chez les adolescents et les jeunes adultes.[1]

1.1.1. Les textes officiels

L'usage du cannabis en France est strictement interdit depuis le 31 décembre 1970 selon la loi n°70-1320 « relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses » parution au JO le 2 janvier 1971. De cette loi, découlent différents articles du code de la santé publique et du code pénal.[2]

L'article R5132-86 du code de la santé publique encadre l'utilisation du cannabis en tant que plante, résine et produits dérivés en le considérant comme drogue illicite et stupéfiant. D'après cet article, il est interdit de produire, de fabriquer, de transporter, d'importer, d'exporter, de détenir, posséder ou vendre du cannabis en tant que plante, résine et produits dérivés.[3] Par cannabis et produits dérivés, on entend :

- La plante mâle et femelle en totalité ou en partie,

- Le pollen,
- L'herbe,
- Le haschich ou résine,
- L'huile[3][4].

Néanmoins, la culture et l'utilisation industrielle (textile notamment) des graines (chènevis) et fibres de cannabis sont autorisées du fait de leur faible teneur en THC, à condition que cette teneur soit inférieure à 0,20%. [5]

D'un point de vue étymologique, « cannabis » est à l'origine du mot « chanvre », « canebier » (celui qui prépare le chanvre), lui-même directement dérivé de la Canebière qui correspond à une avenue marchande de Marseille, véritable point stratégique dans le commerce du chanvre pour la réalisation des cordages aux XVII^e et XVIII^e siècles. L'utilisation du chanvre textile est également importante dans le nord de la France. À titre d'exemple, dans le village de Lucey en Lorraine, le chanvre était cultivé pour la réalisation des cordages. Les visiteurs peuvent encore s'y rendre de nos jours pour voir les vestiges de ces « corderies ».

1.1.2. Les sanctions

En France, la consommation de cannabis est un délit puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende. [6] Un usager peut être mis en garde à vue pour une durée de 24 heures renouvelable 24 heures après autorisation du procureur de la République. Cette garde à vue peut être prolongée à 96 heures si l'usager est suspecté d'entrer dans un trafic de stupéfiants. [7] Si l'usager est chargé d'une mission de service publique ou fait partie de la défense nationale, cette peine est étendue à 5 ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende. La condamnation peut également s'accompagner d'un stage de sensibilisation à la sécurité routière dans un délai de 6 mois. [6][8]

Les usagers mineurs sont traités différemment. Les mesures éducatives et de sensibilisation sont prioritaires. Il est interdit de condamner un mineur de moins de 13 ans. Les mineurs dont l'âge est compris entre 13 et 16 ans peuvent être condamnés, mais la peine d'emprisonnement encourue ne peut dépasser 6 mois. Les mineurs de plus de 16 ans encourrent les mêmes peines que les adultes. [9]

Toute personne conduisant et étant sous l'emprise de cannabis peut être condamnée à 2 ans d'emprisonnement et 4500 euros d'amende. Si cette même personne présente un taux d'alcoolémie supérieur aux limites autorisées en plus de sa consommation de cannabis, elle risque 3 ans d'emprisonnement et 9000 euros d'amende. Certaines peines complémentaires peuvent également être prononcées : la suspension du permis de conduire, l'annulation du permis de conduire, le retrait de 6 points du permis de conduire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation à la sécurité routière. [10]

La culture de cannabis est considérée comme du trafic de stupéfiant. La peine encourue peut s'étendre jusqu'à 10 ans d'emprisonnement et 7 500 000 euros d'amende. Cette peine est moins sévère en cas de culture pour usage personnel.[11]

Face à une législation si sévère et une telle politique de répression, on peut se demander comment la mentalité française a pu évoluer concernant le cannabis médical.

1.2. Histoire du cannabis médical

1.2.1. Dans le monde

Les premières utilisations du chanvre sont anciennes voire même préhistoriques. Tantôt remède universel, tantôt diabolisé, le cannabis a parcouru les époques et les âges où ses utilisations furent multiples : médicales, textiles, alimentaires, cosmétiques... Autant d'usages prouvant que cette plante est pleine de ressources. Nous nous intéresserons ici qu'à l'aspect médical de l'histoire du cannabis en le considérant comme une plante psychoactive certes, mais une plante psychoactive à potentiel médical. Le principal frein à l'expansion médicale du cannabis a résidé en la découverte très tardive de ses principes actifs. En effet, la découverte des alcaloïdes isoquinoléiques dont notamment les opiacés issus de *Papaver somniferum* (comme la morphine) a constitué une véritable révolution dans le traitement de la douleur au XIX^e siècle mettant sur le banc de touche le cannabis dont les principes actifs furent eux découverts qu'au XX^e siècle.

1.2.1.1. Berceau du chanvre, Antiquité

Le berceau du chanvre se situe en Asie centrale plus particulièrement dans la région du Turkestan où il s'est ensuite répandu dans toute la Chine. Cinq mille ans avant JC, les chinois l'utilisaient en thérapeutique, pour la fabrication de leur papier, dans le textile et pour la réalisation de cordages. Différentes découvertes sur des sites néolithiques attestent de son utilisation dont notamment des poteries chinoises cordées. Le *Shen nung pen Ts'ao king*, un traité de médecine chinoise datant de 2600 avant JC constitue une des premières traces écrites sur l'utilisation du cannabis médical. On y raconte que l'empereur Shen nung l'utilisait et le préconisait pour soigner la constipation, les douleurs rhumatismales, le paludisme et les règles douloureuses.

Au fil des décennies, le chanvre s'est exporté vers l'Amérique et l'Égypte. Le plus ancien traité de médecine égyptienne, le papyrus d'Ebers datant de 1600 avant JC, mentionne que l'huile extraite des graines de cannabis est utile pour calmer les inflammations vaginales. Le chanvre fait son apparition en Europe plus tardivement. Dioscoride, médecin grec du I^e siècle après JC rapporte son utilisation comme médecine romaine. Au III^e siècle, on l'utilise en Chine comme anesthésiant. Pline, naturaliste romain du I^e siècle après JC affirme que le chanvre en émulsion soigne la toux et la jaunisse et apaise les lésions cutanées en cataplasme. Les arabes l'utilisent sous forme d'électuaire c'est-à-dire de pâte prête à

consommer fabriquée en faisant bouillir des feuilles et des fleurs de chanvre avec du beurre.
[12]

Selon la médecine ayurvédique du II^{ème} siècle après JC, le chanvre semble soigner la fièvre, la dysenterie, l'insomnie et la migraine. Il semble aussi efficace contre la lèpre.[13]

1.2.1.2. Moyen-âge, Renaissance, Temps modernes

Le Moyen-âge correspond à une période creuse dans l'histoire du cannabis sous sa forme médicale en occident. La toute puissance de l'Eglise à cette époque est à l'origine d'une longue ère d'obscurantisme pour la science. Le peu de témoignages écrits retrouvés sur l'utilisation médicinale de la plante le prouve. Néanmoins, les invasions arabes ont contribué à répandre le chanvre partout en Europe et notamment en France, en Espagne, en Afrique du Nord et dans les pays péri-méditerranéens. La plante représentait alors surtout un enjeu stratégique dans une époque où les guerres étaient nombreuses. On l'utilisait surtout pour la fabrication du papier et ses fibres très solides représentaient un atout de taille dans la marine sous le règne de Charlemagne. D'un point de vue étymologique, le mot « assassin » vient de l'italien « *assassino* », lui-même étant dérivé du mot arabe « *hašāšīn* » signifiant « fumeur de haschich ». Les conquérants arabes utilisaient le cannabis comme stimulant de guerre. Les propriétés thérapeutiques du cannabis héritées de l'Antiquité n'étaient pourtant pas oubliées malgré le peu de découvertes faites à cette époque. L'abbesse allemande Hildegarde de Bingen (1098-1179) cultivait activement le chanvre dans le jardin de son couvent qu'elle préconisait pour lutter contre les douleurs d'estomac, les nausées et les phlébites.[12]

C'est à la Renaissance que le cannabis rencontre un ennemi de taille : l'Eglise. La plante est alors considérée comme une herbe diabolique, de sorcellerie. En effet, jusqu'alors et depuis l'Antiquité, les propriétés psychotropes du chanvre (non découvertes) représentaient un support pour entrer en état de transe, état permettant de prendre contact avec des esprits spirites et des dieux. C'est dans ce contexte de chasse aux sorcières que l'Inquisition rattache le cannabis au sabbat de Satan et à la préparation de potions démoniaques comme le mentionne la bulle papale *Summis Desirantis Affectibus* de Clément VIII en 1484. Son utilisation devient alors totalement interdite dans pratiquement toute l'Europe. L'Inquisition espagnole interdit son utilisation dès le XII^e siècle tout comme l'Egypte au XIV^e siècle.[12][14]

Aux XVII^e et XVIII^e siècles, le cannabis est alors pratiquement absent en Europe, utilisé uniquement dans la marine pour la construction de voiles et de cordages. Diderot et d'Alembert mentionnent ses propriétés psychoactives dans l'*Encyclopédie* :
« Toutes ses parties exhalent une odeur forte [...] les émanations qui se dégagent des chenevières causent des vertiges, des éblouissements, en un mot une sorte d'ivresse ».[12]

1.2.1.3. Les redécouvertes du XIX^e siècle [15]

C'est au siècle des colonisations que le chanvre est réintroduit et réutilisé en Europe pour ses propriétés thérapeutiques. Vers 1840, un médecin irlandais : le Dr O'Shaughnessy alors en voyage en Inde depuis 9 ans, découvre de nombreuses cultures de cannabis et décide d'étudier les propriétés médicinales de la plante ainsi que toute la littérature qui y est consacrée depuis plus de 9 siècles. Satisfait de ses recherches, il décide donc d'importer le cannabis en Europe qui prend sa dénomination si bien connue de « chanvre indien » en référence au voyage du médecin en Inde.

Pendant plusieurs décennies, de nombreux médecins vont alors l'utiliser activement pour soigner un grand nombre de maux. La plante devient un remède universel et on y consacre des centaines de publications scientifiques. Elle est prescrite pour soigner en grande majorité la douleur mais également les spasmes, les convulsions, l'épilepsie, les tremblements la rage, le manque d'appétit, la toux, l'asthme, la migraine et l'insomnie. Sa Majesté la reine Victoria l'utilise fréquemment pour ses règles douloureuses dès 1841.

Le cannabis est alors consommé sous forme de teintures destinées à être administrées par voie orale. Elles sont obtenues en laissant macérer des extraits de plante sèche immergés dans de l'alcool et de l'eau pendant environ une semaine. La préparation est ensuite filtrée dans un linge en soie et mise en bouteille.



Figure 1 : au XIX^e siècle, le cannabis était utilisé sous forme de teinture (Michka, 2011)

Néanmoins l'utilisation de cette forme pharmaceutique a rapidement posé problème : l'extraction par l'alcool était très approximative et ainsi les teintures contenaient des degrés très variables de principe actif. Si le médicament était trop dosé, les effets indésirables psychotropes de la plante apparaissaient. Si le médicament était trop peu dosé, les maux n'étaient pas apaisés.

Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, l'utilisation des aiguilles hypodermiques commence à s'étendre : c'est le début de l'ère du médicament injectable. La morphine, découverte en 1806 par Friedrich Sertürner constitue alors une véritable révolution dans le traitement de la douleur par voie injectable, elle-même popularisée par Alexander Wood en 1853. Le cannabis (dont les principes actifs étaient inconnus) est peu soluble dans l'eau du fait de ses nombreux

composés lipophiles et est donc inutilisable par voie parentérale. On le délaisse de plus en plus au profit des opiacés et au début du XX^e siècle, il disparaît à nouveau de la médecine.

1.2.1.4. Les XX^e et XXI^e siècles : de nouveaux espoirs [15]

Le XX^e siècle constitue à lui seul une avancée majeure dans l'utilisation du cannabis médical : c'est le siècle de la découverte du principal principe actif de la plante : le tétrahydrocannabinol (THC).

En 1964, alors que les vertus thérapeutiques du chanvre sont oubliées depuis presque plus de 100 ans, à Jérusalem, le Pr Raphaël Mechoulam découvre le THC et sa structure chimique. L'utilisation médicale de ce composé commence à s'étendre au fil des décennies : on découvre dans les années 1960 et 1970 que consommer du cannabis permet de lutter contre les douleurs les plus rebelles de la sclérose en plaques, de redonner de l'appétit après de lourdes cures de chimiothérapie et de posséder un effet anti-nauséeux. Parallèlement, les utilisations récréatives se multiplient dès le début du XX^e siècle. Les effets psychotropes du cannabis font scandale dans le monde entier. En 1937, les Etats-Unis votent la *Marihuana Tax Act*, une taxe si lourde sur la consommation de la plante qu'elle finit par constituer une véritable prohibition. Après la découverte du THC et de ses vertus en 1964, de nombreuses recherches scientifiques voient le jour. Le gouvernement américain alors en pleine politique de lutte contre la drogue qui se répand dans la jeunesse via les messages véhiculés par le mouvement hippie, interdit tout projet de recherche sur la plante dès 1976. C'est le début d'une longue guerre entre des patients qui réclament un droit d'utilisation et un gouvernement très prohibitif.

Les utilisations et cultures clandestines à visée médicale de la plante se multiplient partout malgré les lourdes peines encourues. Dans les années 1980, l'arrivée de l'épidémie de SIDA et la découverte du VIH accentuent le désir des patients de légaliser le cannabis médical. Le gouvernement américain, sous la pression de certains états comme la Californie, va tout de même autoriser la mise sur le marché du premier médicament à base de THC synthétique en 1986 : le Marinol[®] (sous forme de capsules) indiqué dans le traitement des nausées de la chimiothérapie. Malheureusement, le médicament sera complètement délaissé par les utilisateurs qui lui reprochent trop d'effets indésirables psychotropes et un dosage incertain. En 1992, le Pr Raphaël Mechoulam qui avait jusqu'alors continué ses recherches fait une nouvelle découverte : il existe un système cannabinoïde naturel présent dans l'organisme, un analogue naturel du THC qui se fixe sur des récepteurs dispersés dans de nombreux organes. Il baptise cette substance «anandamide» (du sanskrit *ananda* qui veut dire « béatitude »). Le rôle du « système endocannabinoïde » reste encore aujourd'hui obscur mais il semble impliqué dans de nombreux processus physiologiques. Quelques années plus tard, on découvre également que le THC n'est pas le seul composé actif du chanvre. Le cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigérol (CBG) sont également pourvus de propriétés thérapeutiques et agissent en synergie avec le THC.

A la fin des années 1990, les industries pharmaceutiques pensent qu'il est à présent possible de pouvoir produire des médicaments à base de cannabinoïdes avec peu d'effets indésirables mais les autorités politiques restent campées sur leur position concernant cette

« drogue ». Le Pr Mechoulam l'affirme lui-même à l'époque : « *nous sommes au milieu d'une petite révolution thérapeutique qui devrait nous apporter, au cours des prochaines décennies, de nombreux médicaments dans plusieurs domaines* ».

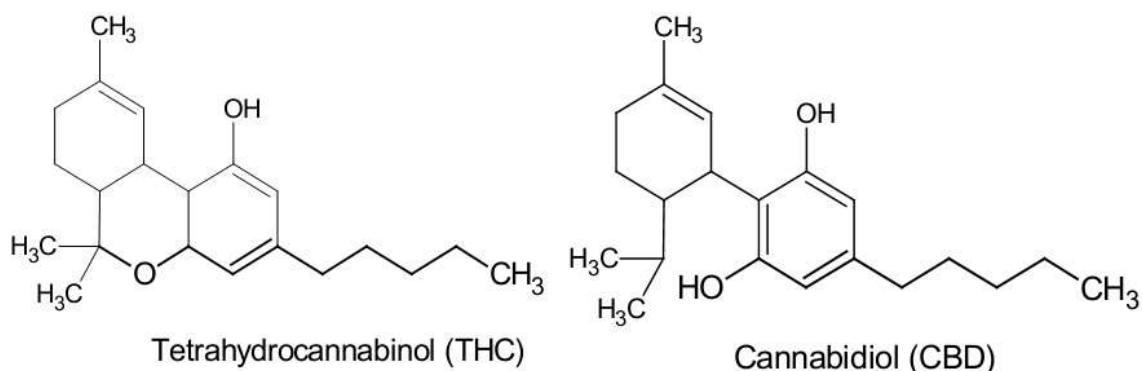


Figure 2 : le THC et le CBD sont les principaux cannabinoïdes actifs. Ils agissent en synergie (Seshata, 2013)

A l'aube du XXI^e siècle, les premiers médicaments à base de cannabis commencent à être commercialisés dans plusieurs pays. Le dronabinol (ou THC synthétique) contenu dans la spécialité Marinol[®] s'étend dans plusieurs états (malgré ses effets indésirables critiqués). La compagnie pharmaceutique Bredocan BV commercialise 3 nouveaux médicaments contenant des quantités variables de THC et de CBD (ce qui limite considérablement les effets indésirables psychotropes, le CBD étant dépourvu de cette activité) : Bredocan[®], Bredobinol[®], Bediol[®]. Ces médicaments sont aujourd'hui disponibles aux Pays-Bas, au Luxembourg, en Finlande, en Italie et en Allemagne. Le spray buccal Sativex[®] commercialisé par la compagnie pharmaceutique britannique G.W Pharmaceuticals est disponible en Angleterre, en Espagne, au Canada et en France (depuis janvier 2014).

En 2008, le *College of Physicians*, une importante organisation médicale américaine demande à l'état américain d'assouplir sa législation concernant l'utilisation du cannabis médical au vu des nombreux résultats positifs mis en évidence par les études cliniques. En 2009, le président Obama décide de mettre fin à la politique de répression envers les utilisateurs du cannabis médical dans tous les états où il a été légalisé. Cette décision a eu par la suite de multiples conséquences : de nombreux pays assouplissent leur législation comme la Suisse en 2010. La France est donc à l'heure actuelle, un des pays les plus sévères en terme de cannabis thérapeutique.



Figure 3 : le Marinol[®] est le premier médicament à base de cannabis à avoir été commercialisé aux Etats-Unis en 1986 (Solvay Pharmaceuticals Inc.)

1.2.2. La situation en France [15][16]

Si l'avènement du cannabis thérapeutique a été particulièrement long au niveau mondial, la situation française vis-à-vis de la plante a été encore plus délicate au fil des années.

Le cannabis a été officiellement retiré de la pharmacopée française en 1953. Il fut considéré véritablement comme stupéfiant qu'à partir de 1970-1971 où son utilisation devient alors totalement interdite. La convention de l'ONU sur les psychotropes et les stupéfiants dont la France est signataire réglemente l'utilisation des substances « sensibles » dans l'hexagone.

Se basant sur cette convention, la France a appliqué une politique drastique de prohibition contre tous les utilisateurs de cannabis à partir des années 1970. C'est dans ce contexte que plusieurs personnalités comme Bernadette Lafont et Bernard Kouchner lancent en 1976 « l'Appel du 18 joint ». En référence à l'historique « Appel du 18 juin 1940 » du Général De Gaulle, ce texte de réclamation publié dans le quotidien *Libération* revendique la légalisation totale du cannabis en France. « *Nous demandons que soient prises les mesures suivantes : dépénalisation totale du cannabis, de son usage, sa possession, sa culture (autoproduction) ou son introduction sur le territoire français en quantités de consommation courante* ».[17] Cette réclamation de 1976 constitue aujourd'hui encore le principal moteur des associations françaises revendiquant la légalisation du cannabis. Néanmoins, le gouvernement n'a nullement remis en question ses positions concernant le cannabis médical et récréatif. Alors que dans de nombreux pays, les premiers médicaments à base de la plante apparaissent, plusieurs patients français doivent s'approvisionner clandestinement : à titre d'exemple, en 2002, un patient de 50 ans et atteint du SIDA fut condamné à 10 mois de prison avec sursis pour avoir fait la culture personnelle de 34 plants de cannabis.

C'est en 1999 que la situation commence à évoluer avec la mise en place dans le pays du système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant de mieux encadrer l'utilisation de certains médicaments. En 2001, l'AFSSAPS accorde une ATU nominative pour le Marinol[®] (médicament disponible depuis 1986 aux Etats-Unis). Néanmoins, les procédures contraignantes de dépôt de dossier de cette ATU dissuadent de nombreux médecins et patients. Depuis 2001, uniquement 74 ATU nominatives pour le Marinol[®] ont été délivrées dans les indications suivantes :

- Douleurs résistantes aux traitements standards,
- Affections inflammatoires du système nerveux,
- Maladie d'Unverricht-lundborg,
- Stimulation de l'appétit,
- Syndrome de la Tourette,
- Dystonie résistant aux traitements usuels,
- Douleurs paroxystiques.

20 demandes d'ATU ont été refusées pour les indications suivantes :

- Douleurs résistantes aux traitements standards,
- Traitement de la spasticité de la sclérose en plaques,
- Paraparésie spastique douloureuse,
- Appétit/nausées,
- Douleurs chroniques.

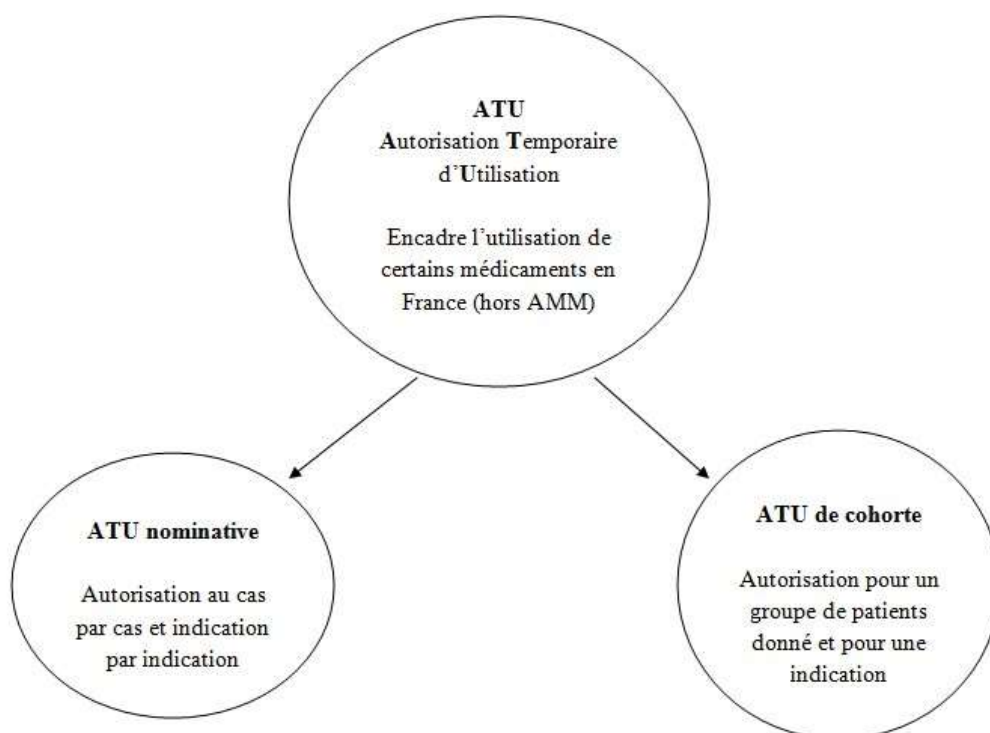


Figure 4 : le système de l'ATU en France. Une demande d'ATU nominative est plus contraignante qu'une demande d'ATU de cohorte

Par la suite, toutes les demandes d'ATU nominatives pour le Sativex® ont été refusées alors que le médicament était déjà disponible dans plusieurs pays. Entre 2007 et 2013, malgré le nombre croissant de demandes pour le spray buccal, l'ANSM (ou anciennement AFSSAPS) se refuse toujours à en autoriser l'utilisation du fait du peu d'études cliniques réalisées et toujours majoritairement de la crainte du détournement récréatif. Le 5 juin 2013, la ministre de la santé Marisol Touraine demande l'ouverture du droit à l'AMM aux médicaments dérivés

du cannabis par un décret modifiant l'article R5132-86 du code de la santé publique, article qui encadre l'utilisation du cannabis sous toutes ses formes.[18] Finalement, le 8 janvier 2014, l'ANSM accorde l'AMM au Sativex[®] pour une unique indication : le traitement des douleurs neuropathiques et spastiques de la sclérose en plaques. C'est la première fois qu'un médicament à base de cannabinoïdes obtient donc une AMM en France.[19] Néanmoins, la situation actuelle semble difficile. En effet, en 2016, le médicament n'est toujours pas disponible dans les officines françaises. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire Almirall qui commercialise le Sativex[®] en France ne parviennent pas à se mettre d'accord sur la fixation d'un prix de vente, au grand dam des patients qui attendent désespérément leur médicament. Des pétitions ont d'ailleurs été mises en place par ces patients. Le chemin à parcourir peut sembler encore long...

L'historique du cannabis médical en France et dans le monde est donc riche et multiple. Quel est l'impact de l'arrivée du Sativex[®] en France ? Quels rôles ont à jouer la presse et l'opinion publique ?

2. La polémique Sativex[®] en France

2.1. Les réactions de la presse

Le lendemain même du communiqué du ministère de la santé informant de l'arrivée du Sativex[®] en France, d'innombrables articles dédiés à cet événement sont publiés dans la presse, les réseaux sociaux et internet. Voici parmi les centaines d'articles, une analyse de quelques réactions.

« Le SATIVEX[®], médicament à base de cannabis, autorisé en France »

Le Monde, 9 janvier 2014

« Santé : le SATIVEX[®], médicament dérivé du cannabis, autorisé en France »

Le Parisien, 9 janvier 2014

« C'est une bonne nouvelle pour les patients français qui étaient quasiment les derniers en Europe à ne pas pouvoir bénéficier du SATIVEX[®] », se réjouit Christophe Vandeputte »

« Le produit autorisé dans 17 pays d'Europe »

« Le risque de détournement à usage récréatif paraît limité »

Le Monde, 9 janvier 2014

« Alors que l'usage médical du cannabis est une réalité dans plusieurs pays européens ainsi que de plusieurs Etats américains, comme le Colorado, la France est restée jusqu'à présent réticente à ce sujet »

« [...] car l'une des craintes évoquées régulièrement lorsqu'on parle d'un médicament dérivé d'une substance stupéfiante est le risque de toxicité ou d'addiction. Mais dans le cas du SATIVEX[®], il n'y a pas d'inquiétude à avoir »

Francetvinfo, 9 janvier 2014

« La France dit un petit oui au cannabis thérapeutique »

« « Beaucoup craignent qu'il soit détourné » »

Metronews, 9 janvier 2014

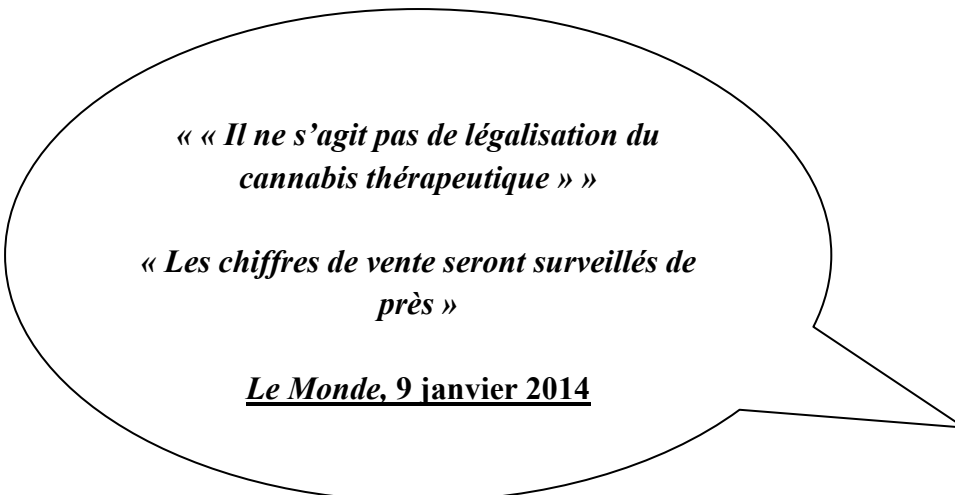
« Le SATIVEX[®] autorisé sur le marché : un prétexte pour évoquer la légalisation du cannabis »

« Un débat dont la France raffole »

Le Nouvel Observateur, 10 janvier 2014

« La notice du laboratoire Bayer [...] précise que la prise de SATIVEX[®] : « peut entraver la capacité d'accomplir des tâches qui exigent de la coordination. Le patient ne doit pas prendre le volant ni accomplir des tâches qui exigent que son jugement et sa coordination ne soient pas altérés » »

La Croix, 9 janvier 2014



*« « Il ne s'agit pas de légalisation du
cannabis thérapeutique » »*

*« Les chiffres de vente seront surveillés de
près »*

Le Monde, 9 janvier 2014

La première constatation est la suivante : des centaines d'articles de journaux publiés sur internet informent de l'arrivée du médicament et tous pratiquement le même jour : le 9 janvier 2014 soit un jour après l'autorisation du ministère de la santé. Ceci prouve que le sujet est réellement explosif et polémique en France. La presse a majoritairement été positive à l'arrivée du Sativex[®] en considérant que le médicament allait enfin pouvoir soulager de nombreux patients souffrant des douleurs rebelles de la sclérose en plaques. Certains articles de journaux ne manquent d'ailleurs pas d'ironie en soulignant bien que la France est pratiquement le dernier pays d'Europe à ne pas avoir autorisé le spray buccal. Malgré ces réactions positives, certains éléments à propos du médicament suscitent encore la polémique du fait de leur zone d'ombre. La principale crainte évoquée par la presse est le risque de détournement à usage récréatif, certains évoquent même la possibilité d'une légalisation totale de la plante, ce qui reste inconcevable du fait des propriétés psychotropes et toxiques sur la santé du cannabis. On craint également les effets indésirables potentiels du Sativex[®] sur la santé : existe-t-il un risque d'addiction ? Y aura-t-il des effets psychotropes ?

Ces questions sont légitimes car ce spray buccal n'est pas un médicament comme les autres. La presse souligne tout de même pour rassurer les éventuels futurs patients que la prescription et la délivrance seront très restreintes et surveillées par les autorités de santé. C'est donc finalement un sentiment global plutôt positif et des questionnements pertinents que nous retrouvons dans ces nombreux articles de journaux. Seuls les premiers témoignages d'utilisation du médicament feront évoluer le débat malgré un usage beaucoup plus ancien dans certains pays et donc quelques témoignages rapportés. La France du fait de sa législation très sévère en matière de stupéfiants reste encore aujourd'hui opaque sur le sujet. Analysons maintenant la réaction des professionnels de santé et plus particulièrement des pharmaciens. La presse a-t-elle eu une influence sur leur opinion ? Le sujet fait-il également débat dans la profession ?

2.2. La réaction des professionnels de santé

2.2.1. Description de l'enquête personnelle réalisée

L'enquête a été réalisée sous forme d'un questionnaire à diffusion électronique. L'objectif était de déterminer la position des pharmaciens et des étudiants en pharmacie par rapport à l'arrivée du Sativex[®] en France. Ce questionnaire a été publié dans deux forums différents :

- Le forum *Pharma Nancy* sur le réseau social *Facebook* du 11 octobre au 25 octobre 2014. Ce forum regroupe à ce jour plus de 1000 membres : majoritairement des étudiants en pharmacie à la faculté de Nancy, mais également quelques pharmaciens d'officine assistants et titulaires et à moindre mesure des internes en pharmacie et pharmaciens hospitaliers.
- Le forum *Pharméchange* du 25 octobre au 8 novembre 2014. Ce site internet est spécialisé dans le partage d'informations entre officinaux (pharmaciens assistants, titulaires et préparateurs en pharmacie).[20]

The image shows a screenshot of a questionnaire titled "Le SATIVEX arrive en France: quelle est votre position ?". The text explains that SATIVEX (buccal spray) is the first cannabis-based medication in France to have received an AMM in January 2014, with commercialization starting in 2015. It asks for the respondent's position regarding the arrival of this medication. The questionnaire includes three mandatory questions, each marked with an asterisk and the word "Obligatoire".

Le SATIVEX arrive en France: quelle est votre position ?

Le SATIVEX (spray buccal) est le premier médicament en France à base de cannabis à avoir obtenu une AMM en janvier 2014. Il sera commercialisé dès 2015. Quelle est votre position concernant l'arrivée de ce médicament ?

***Obligatoire**

Vous êtes *

- ☐ Etudiant en pharmacie
- ☐ Interne en pharmacie hospitalière
- ☐ Pharmacien d'officine assistant
- ☐ Pharmacien d'officine titulaire
- ☐ Pharmacien hospitalier

Étiez-vous au courant de l'arrivée de ce nouveau médicament ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Êtes-vous pour ou contre la commercialisation de ce spray buccal ? *

- ☐ Je suis pour
- ☐ Je suis contre
- ☐ Je suis sans avis

Figure 5 : aspect du questionnaire. Les 3 premières questions sont obligatoires

Si vous êtes pour, quelles en sont les raisons ?

(il peut y avoir plusieurs raisons)

- ☐ Ce traitement pourrait constituer une évolution dans la prise en charge des douleurs de la sclérose en plaques
- ☐ Il y aura moins d'effets indésirables par rapport aux opiacés
- ☐ On pourrait étendre l'AMM de ce médicament dans le traitement des nausées de la chimiothérapie par exemple
- ☐ La France était un des derniers pays à ne pas avoir légalisé ce spray buccal

Si vous êtes contre, quelles en sont les raisons ?

(il peut y avoir plusieurs raisons)

- ☐ Le risque de détournement à usage récréatif n'est pas négligeable
- ☐ C'est un premier pas vers une légalisation totale du cannabis récréatif
- ☐ Il pourrait exister un risque de dépendance
- ☐ Il pourrait y avoir des effets indésirables psychotropes

Envoyer

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Figure 6 : aspect du questionnaire. Les 2 dernières questions sont facultatives

2.2.2. Résultats et interprétation

Au bout de 4 semaines de diffusion, 91 personnes ont répondu au questionnaire. Majoritairement des étudiants en pharmacie et des officinaux.

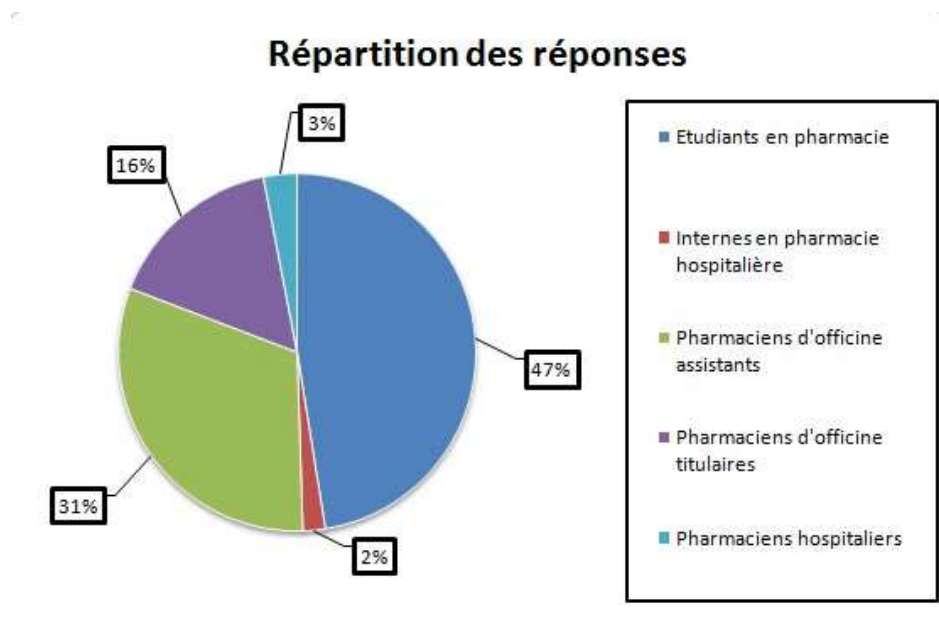


Figure 7 : répartition des 91 réponses au questionnaire



Figure 8 : réponse à la seconde question du formulaire

79 % des personnes ayant répondu au formulaire étaient au courant de l'arrivée du Sativex® en France. On peut en conclure que les informations véhiculées par la presse et les médias ont été largement lues par les pharmaciens et les étudiants en pharmacie malgré la prise de position de certains de ces médias. De plus, au vu de la polémique centrée sur le cannabis thérapeutique en France, les professionnels de santé se tenaient régulièrement informés des nouveautés sur le débat.

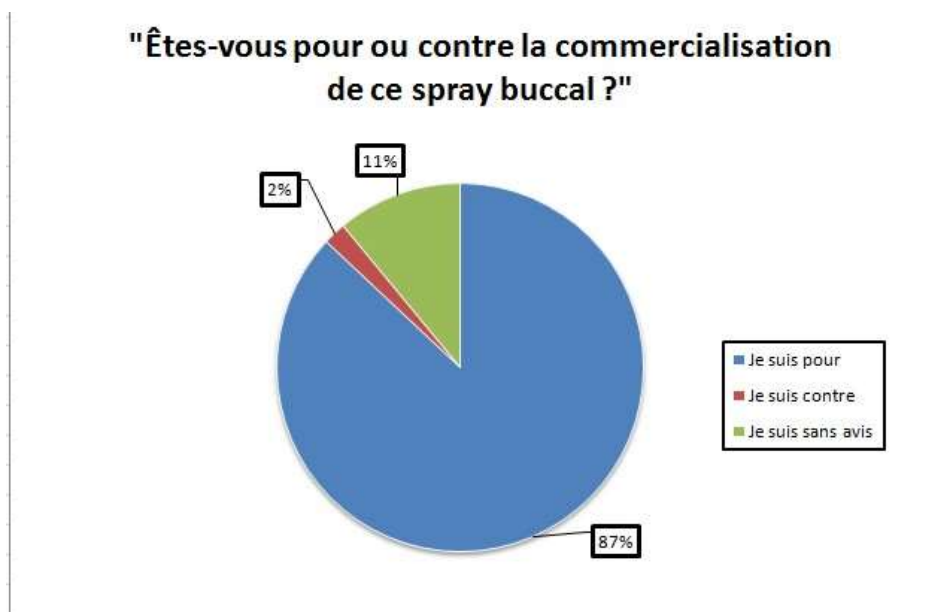


Figure 9 : réponse à la troisième question du formulaire

Les pharmaciens et étudiants interrogés sont majoritairement pour la commercialisation du Sativex®. Ce résultat se rapproche très fortement de la tendance générale (comme on a pu le voir dans la presse et l'opinion publique). Ce spray buccal était

donc finalement très attendu dans la profession malgré les contraintes annoncées sur sa dispensation et l'encadrement strict de son utilisation.

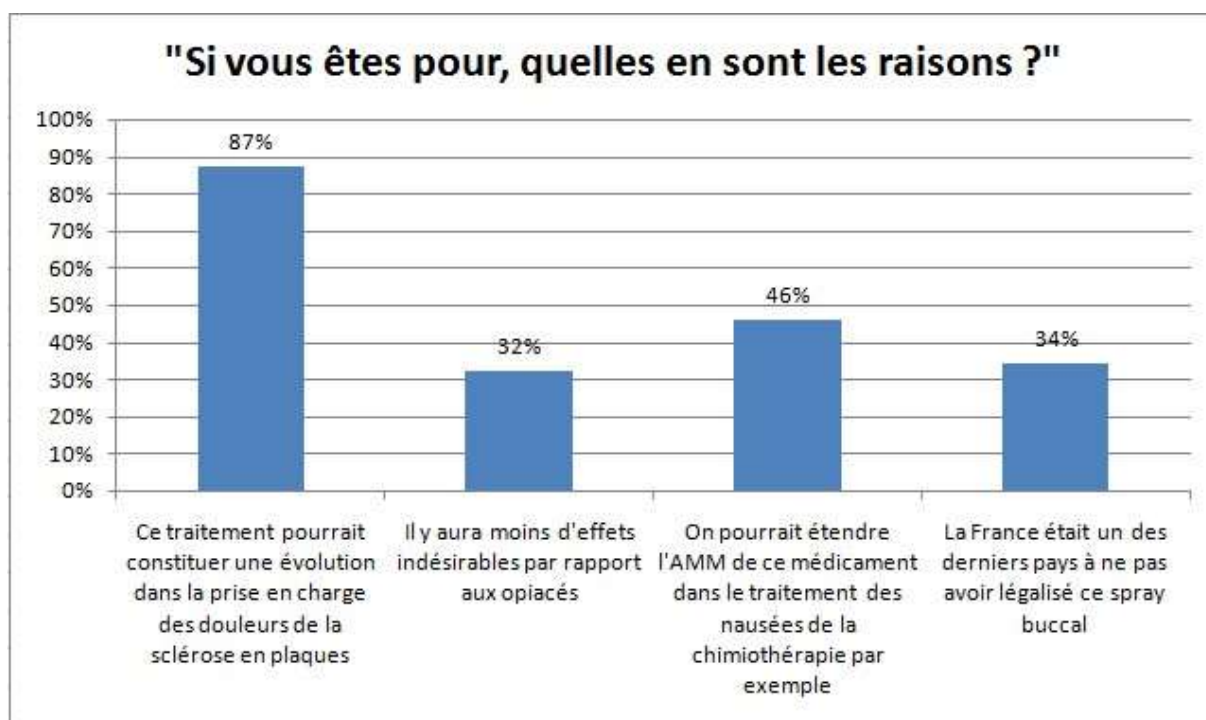


Figure 10 : réponse à la quatrième question du formulaire (pourcentage exprimé par rapport au nombre de personnes ayant répondu à cette question)

Quand on s'intéresse de plus près à l'avis des personnes ayant répondu au questionnaire et étant pour la commercialisation du Sativex[®], on se rend compte que c'est majoritairement dans une optique d'évolution de la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques (87%), unique indication du médicament à l'heure actuelle. Néanmoins, en interprétant un peu plus ces résultats, on se rend compte que les professionnels de santé interrogés se projettent dans l'avenir et seraient favorables à l'ouverture d'autres indications comme le soulagement des nausées de la chimiothérapie (46%), effet indésirable handicapant et majeur de la thérapeutique anticancéreuse. Uniquement 32% des personnes ayant répondu au questionnaire considèrent que ce spray buccal aura moins d'effets indésirables par rapport aux opiacés. Ce pourcentage discret est finalement assez logique puisque les seuls témoignages de patients ayant pu expérimenter le traitement nous parviennent de l'étranger actuellement. Il faudra attendre quelques mois, voire quelques années d'utilisation du Sativex[®] pour obtenir les premiers retours de patients et ainsi se faire une idée sur les effets indésirables de ce médicament.

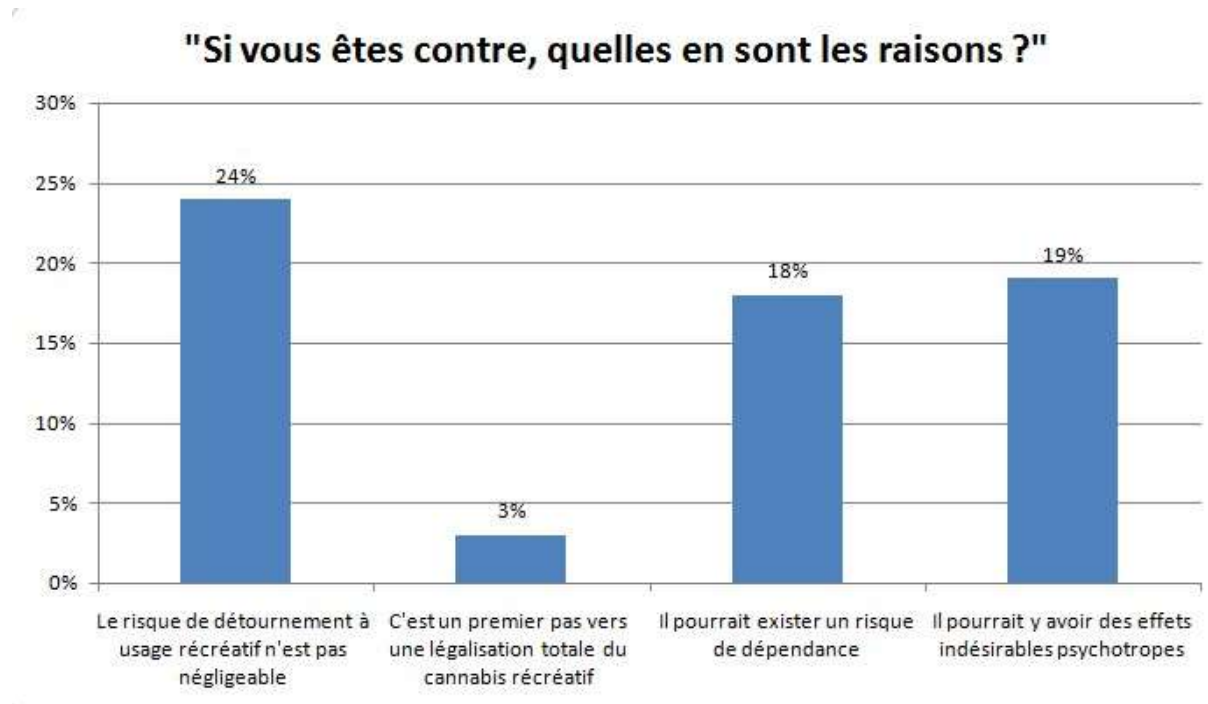


Figure 11 : réponse à la cinquième et dernière question du formulaire (pourcentage exprimé par rapport au nombre de personnes ayant répondu à cette question)

En ce qui concerne les personnes ayant répondu au questionnaire et étant contre la commercialisation du spray buccal, on se rend compte que ce sont finalement les 3 principales craintes exprimées dans la presse et l'opinion publique d'une manière générale qui ressortent dans les résultats de l'enquête. A savoir : le risque de détournement à usage récréatif (24%), le risque de dépendance (18%) et les effets indésirables psychotropes (19%). Uniquement 3% des personnes interrogées considèrent que la commercialisation du Sativex[®] constitue un premier pas vers une légalisation totale du cannabis récréatif. Ce faible pourcentage nous prouve bien que les professionnels de santé ont intégré la différence entre cannabis médical et cannabis récréatif. Malgré ses vertus thérapeutiques, le cannabis reste finalement une drogue, un stupéfiant dangereux pour la santé dont l'utilisation en France est totalement interdite. L'utilisation très stricte du Sativex[®], l'encadrement de sa dispensation, constituent ainsi un frein à un usage total et libre du cannabis récréatif dans notre pays. Ce qui est finalement légitime au vu des effets néfastes de ce produit sur la santé de la population. Après s'être intéressé au point de vue des pharmaciens, il convient à présent d'étudier celui des utilisateurs et des patients.

2.3. La réaction des patients, témoignage

La commercialisation du Sativex[®] étant prévue en France prochainement, les seuls témoignages actuels nous parviennent d'autres pays. D'une manière générale, il est difficile d'obtenir des témoignages aujourd'hui, car l'utilisation du médicament n'est pas encore vraiment répandue du fait de son coût élevé et de son absence de prise en charge dans certains

pays étrangers. Voici le témoignage de Victoria Hutchins (Royaume-Uni) paru dans *Le Monde* en janvier 2014.

La britannique se fait diagnostiquer une sclérose en plaques en 1999, maladie qu'elle a énormément de mal à supporter à l'époque : *« Je ne pouvais plus dormir, parce que les spasmes, très douloureux, se multipliaient la nuit. Je ne supportais plus les effets indésirables des médicaments antidouleur : une immense fatigue et de gros problèmes de digestion »*. En 2008, la clinique spécialisée qui la prend en charge lui propose de faire partie d'une étude expérimentale sur le Sativex[®]. Victoria accepte, tous ses traitements antidouleur sont arrêtés et le spray buccal est mis en place à raison de 3 pulvérisations 4 fois par jour : *« L'efficacité est la même que pour les médicaments antidouleur que je prenais avant, mais les effets indésirables sont presque inexistantes. C'est la principale différence », « Ce médicament a calmé mon corps »*.

La patiente décrit néanmoins quelques effets indésirables gênants : *« D'abord ça a un goût horrible. C'est difficile à décrire, mais c'est comme mettre un produit chimique dans la bouche »*. Outre le goût désagréable, le médicament semble avoir des effets indésirables sur la sphère bucco-dentaire en général, à savoir coloration des dents et langue irritée : *« Le jet a une couleur proche du goudron »*. [21]

Ce premier chapitre nous aura ainsi permis d'encadrer l'ensemble du contexte historique avec un témoignage et l'avis des pharmaciens interrogés. Il nous a permis d'apprécier dans sa globalité la polémique entourant l'arrivée du Sativex[®] en France. Le contexte étant posé, on peut à présent s'intéresser à l'aspect scientifique et pharmacologique en lui-même : quels sont les principaux composés actifs du cannabis ? Quel est le rôle du système endocannabinoïde dans l'organisme et quel est son fonctionnement ?

Chapitre 2 : *Cannabis sativa* étude botanique, principaux composés actifs. Le système endocannabinoïde, propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes

Ce chapitre va en premier lieu se concentrer sur des généralités concernant le cannabis en tant que plante. Nous allons étudier l'aspect botanique et phytochimique de ce végétal, étude indispensable pour comprendre les effets du THC et de ses dérivés sur l'organisme. Nous nous intéresserons ensuite au système endocannabinoïde découvert en 1992. Quelle est la place de ce système dans notre organisme ? Quel est son rôle ? Quels sont les principaux cannabinoïdes endogènes, où et comment sont-ils synthétisés ? Enfin, nous étudierons les propriétés thérapeutiques et la pharmacocinétique des cannabinoïdes d'une manière générale. Les dérivés du cannabis sont des molécules chimiques toxiques pourvues d'effets psychotropes mais également de véritables remèdes : ces deux aspects sont finalement indissociables l'un de l'autre. Dans ce chapitre, on s'attardera ainsi d'une manière plus poussée sur les effets thérapeutiques des cannabinoïdes puisque ce travail est focalisé sur l'aspect médical, tout en n'oubliant pas de mentionner, bien-sûr, l'aspect toxicologique de ces composés.

1. Etude botanique de *Cannabis sativa*, pharmacognosie

1.1. Systématique, description de la partie végétative [22][23][24]

Cannabis sativa est une plante herbacée annuelle, dicotylédone de la famille des Cannabaceae. Cette famille regroupe uniquement 2 genres : le genre *Humulus* (houblon) et le genre *Cannabis*. Ce sont des plantes à fleurs (angiospermes), dicotylédones, faisant partie de l'ordre des *Rosales*. Le genre *Cannabis* est constitué d'une seule espèce : *sativa*, se déclinant en plusieurs variétés ou sous-espèces. Néanmoins, encore actuellement, les botanistes et scientifiques semblent en désaccord sur ce point. On a longtemps admis qu'il existait 2 espèces de cannabis : le *Cannabis sativa* psychotrope et le *Cannabis indica* textile. Aujourd'hui, une partie de la communauté scientifique considère qu'il existe 3 espèces de chanvre : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*. L'autre partie considère qu'il existe une espèce unique *sativa* déclinée en variétés et sous-espèces multiples. Ces variétés se divisent en 2 catégories : les variétés « psychotropes » riches en THC et les

variétés « textiles » pauvres en THC. Toutefois, la coupure entre ces deux types n'est pas nette et de nombreuses formes intermédiaires existent.

L'appareil végétatif est constitué en premier lieu d'une tige herbacée. Cette tige est droite, dressée, cannelée et plus ou moins ramifiée. D'une manière générale, la plante dressée peut atteindre une hauteur de 1 à 4 mètres. Les feuilles sont opposées, palmiséquées et à bord dentelé. Les feuilles médianes et inférieures sont en général découpées en trois à sept segments inégaux. La racine est de type pivotante. Du fait des nombreuses variétés existantes (plus de 100), on peut observer de nombreuses divergences dans la morphologie du végétal : la hauteur peut varier de 30 centimètres à 9 mètres. La largeur des feuilles et le nombre de découpages de celles-ci sont également très variables. Enfin, la coloration de la plante peut passer du vert très pâle au vert très foncé.



Figure 12 : représentation d'un plant de *Cannabis sativa* (Johann Wilhelm Weinmann)

1.2. Description de l'appareil reproducteur, cycle [23][25]

Cannabis sativa est une espèce végétale dioïque, c'est-à-dire que les deux sexes sont séparés (certaines variétés sont néanmoins hermaphrodites ou monoïques). Il existe ainsi des plants mâles grêles et élancés et des plants femelles denses et trapus. Chez les femelles, les fleurs sont en forme d'épis touffus localisés à l'aisselle des feuilles supérieures. Chez les mâles, les fleurs sont en forme de grappes suspendues au bout de petites tiges. Dans tous les cas, ces fleurs sont munies de bractées. Les fruits sont des akènes et les graines appelées chènevis sont charnues. Dépourvues de THC, elles contiennent 25% de protéines et d'acides aminés essentiels, 8% d'acides gras saturés, 25% d'acide linoléique et 55% d'acide linoléique. Elles produisent une huile par pression à froid.

Au printemps, les graines germent en 3 à 7 jours. Jusqu'en juin, les plants vont pousser rapidement et l'appareil végétatif va se développer. Après le solstice d'été et jusqu'en automne, le végétal entre en floraison. Les pieds mâles sont les premiers à produire leurs fleurs. Après pollinisation, ils meurent rapidement. Le pollen ainsi formé va féconder les fleurs femelles formées plus tardivement. Après production des graines, les derniers plants peuvent persister jusqu'aux premières gelées et meurent à leur tour.

Au moment de la floraison et si les conditions environnementales sont réunies, mâles et femelles vont produire au niveau des bractées une résine riche en cannabinoïdes et en terpènes. La texture de cette résine protège ses composants des dégradations oxydatives, des transformations enzymatiques et permet également d'éviter les phénomènes d'assèchement. Les cannabinoïdes et terpènes ainsi sécrétés ont principalement un rôle écologique pour le végétal en protégeant l'appareil reproducteur des menaces environnantes à savoir les attaques de champignons et d'insectes. L'unité fonctionnelle sécrétoire est appelée trichome. Ce sont des excroissances localisées à la surface des bractées. Les fleurs femelles en possèdent nettement plus que les fleurs mâles. Un trichome est constitué de cellules basales et de cellules de tige classiques. A l'extrémité distale, la cavité sécrétoire en forme de « boule » est facilement détachable du « pied », le haschich est d'ailleurs un agglomérat de ces têtes arrachées. Cette cavité contient des cellules glandulaires sécrétoires et collecte la résine ainsi formée. L'ensemble de ces unités recouvrant entièrement la surface des bractées est parfois visible à l'œil nu.

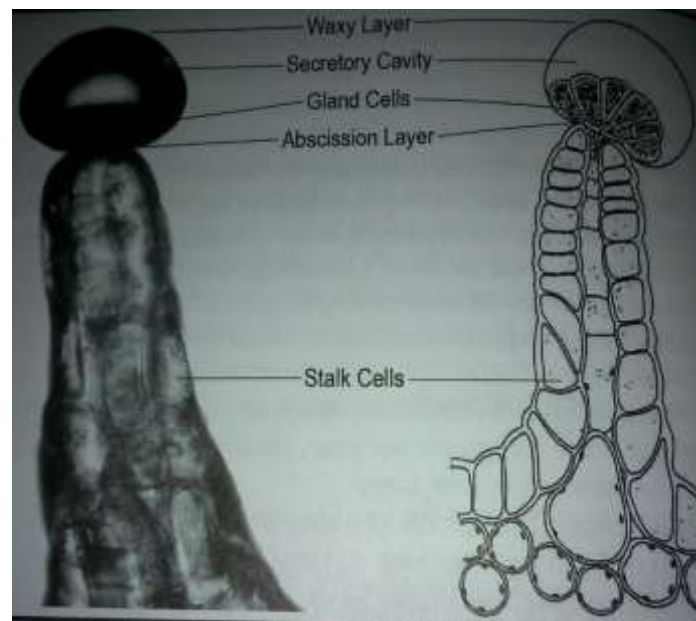


Figure 13 : microscopie et anatomie d'un trichome (Mahmoud A. ElSohly)

1.3. Ecologie [23][25]

Le cannabis est une « mauvaise herbe » très robuste qui s'adapte à de nombreux climats : des terrains les plus chauds aux zones les plus froides. Il pousse à l'état sauvage en Asie, en Afrique, en Amérique et en Europe. Le climat tempéré et humide est propice pour la culture des variétés textiles. Les terrains secs, la chaleur et le soleil sont favorables pour les variétés à THC. Le végétal est souvent retrouvé à proximité des habitations humaines : champs, bords de route, sentiers, chemins de fer.

1.4. Principaux composants chimiques [25]

1.4.1. Cannabinoïdes et terpènes

1.4.1.1. Description

Le groupe des phytocannabinoïdes et des terpènes constitue la majeure partie des composés actifs de *Cannabis sativa*. A ce jour, 66 cannabinoïdes ont été identifiés dans la plante. Se sont des composés C₂₁terpénophénoliques donc dérivés des terpènes et constitués d'un noyau phénol. Ils sont majoritairement présents dans la résine des trichomes et leurs effets sur l'organisme sont variés et ils seront étudiés plus précisément dans ce chapitre. Ces 66 composés sont divisés en 10 classes distinctes :

- La classe du cannabigérol (CBG) : c'est le premier des phytocannabinoïdes formé. Il dérive de l'acide cannabigérolique (CBGA). Il possède des propriétés antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires et analgésiques.
- La classe du cannabichromène (CBC) : il dérive de l'acide cannabichroménique (CBCA) et possède les mêmes propriétés que le CBG.
- La classe du cannabidiol (CBD) : il dérive de l'acide cannabidiolique (CBDA). Il est majoritaire dans les variétés textiles et contrebalance les effets pharmacologiques du THC. Il possède des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et antispasmodiques.
- La classe du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) : c'est la classe la plus importante. Le Δ^9 -THC est le principal composé chimique possédant des propriétés psychotropes. Il est majoritaire dans les variétés psychoactives. Il possède des propriétés euphorisantes, analgésiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et antiémétiques. Il dérive de l'acide Δ^9 -tétrahydrocannabinolique A ou B.
- La classe du Δ^8 -tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) : c'est un métabolite du Δ^9 -THC et ses effets sont similaires à celui-ci. Il diffère du Δ^9 -THC par la position de la double-liaison en 8-9 (cette double liaison est d'ailleurs plus stable du point de vue thermodynamique qu'en 9-10). Il est environ 20% moins actif que le Δ^9 -THC.
- Les classes du cannabicyclol (CBL) et du cannabielsoin (CBE) : se sont des composés peu actifs métabolites du CBC et du CBD.

- La classe du cannabinoïde (CBN) et du cannabiodiol (CBND): se sont des métabolites oxydés du THC et du CBD. Le CBN possède des propriétés sédatives, antibiotiques, anticonvulsivantes et anti-inflammatoires.
- La classe du cannabitriol (CBT): composés peu actifs caractérisés par une substitution OH additionnelle.
- La classe des divers: constituée de 11 phytocannabinoïdes possédant des structures atypiques : cycles furaniques, fonctions carbonyles, et tétrahydroxy substitutions. Se sont des composés peu actifs.

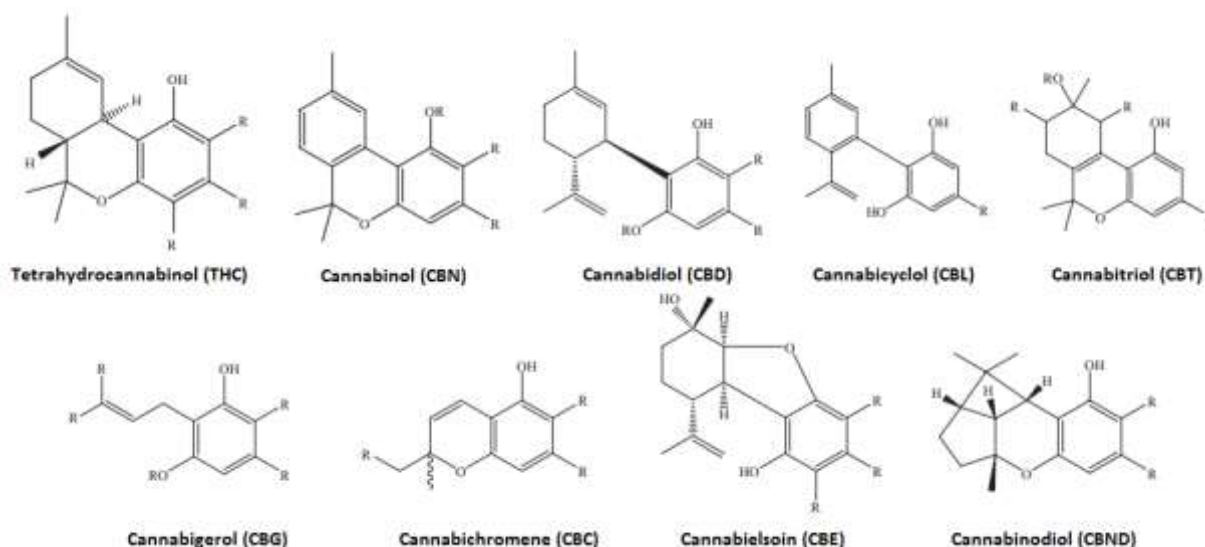


Figure 14 : les principaux phytocannabinoïdes. De structures variées, ils sont caractérisés par la présence d'un noyau phénol et dérivent des terpènes. [26]

Cannabis sativa contient également 140 terpènes. Ils sont retrouvés dans l'huile essentielle volatile de la plante obtenue principalement par distillation mais également dans la résine des trichomes. Ces terpènes correspondent à des assemblages de plusieurs unités isoprènes C_5H_8 . On distingue :

- Les monoterpènes (C_{10})
- Les sesquiterpènes (C_{15})
- Les diterpènes (C_{20})
- Les triterpènes (C_{30})

Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou polycycliques et présenter plusieurs fonctions chimiques dont notamment des fonctions alcools, éthers, aldéhydes, cétones et esters. Ils possèdent essentiellement des propriétés antiseptiques pulmonaires, antioxydantes, anti-inflammatoires, relaxantes et peuvent être utilisés dans le traitement de la toux. Ils jouent également un rôle dans la pharmacocinétique des phytocannabinoïdes. L'huile essentielle de cannabis est un excellent stimulant aromatique. Les trois principaux terpènes retrouvés dans le végétal sont le myrcène (32,9%-67,1%), le limonène (16,3%-17,7%) et le linalol (2,8%-5,1%).

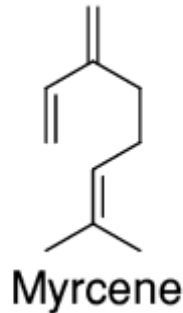


Figure 15 : le myrcène est le principal terpène retrouvé dans l'huile essentielle de cannabis (The hopyard)

1.4.1.2. Biosynthèse

La biosynthèse des phytocannabinoïdes commence par l'incorporation d'une unité de géranyl-pyrophosphate (qui est un terpène) avec un polycétide. Cette synthèse peut suivre deux voies différentes : soit l'unité géranyl-pyrophosphate s'associe avec un C₁₀ polycétide et on obtient la CBGV (cannabigérovarine), la synthèse se poursuivra ainsi par la voie des propyls (chaîne latérale en C₃). Soit l'unité géranyl-pyrophosphate s'associe avec un C₁₂ polycétide et on obtient le CBG (cannabigérol), la synthèse se poursuivant par la voie des pentyls (chaîne latérale en C₅). La voie du CBGV est contrôlée par une enzyme codée par un allèle unique *Pr*, la voie du CBG est contrôlée par une enzyme codée par l'allèle *Pe*. Les trois autres principaux cannabinoïdes THC, CBD et CBC sont formés à partir du CBG en suivant la voie des pentyls. La THCV (tétrahydrocannabivarine), CBDV (cannabidivarine) et CBCV (cannabichromavarine) sont formées à partir du CBGV en suivant la voie des propyls. Ces voies sont contrôlées par trois synthases codées par les allèles *T*, *D* et *C* respectivement. Les autres classes de phytocannabinoïdes proviennent du métabolisme du THC, CBD et CBC. Les terpènes quant à eux sont directement formés à partir d'une unité de géraniol.

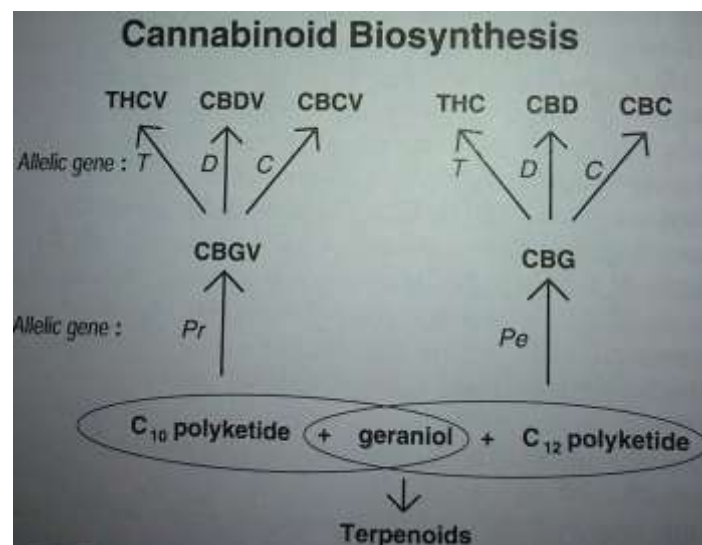


Figure 16 : la biosynthèse simplifiée des phytocannabinoïdes et des terpènes (Mahmoud A. ElSohly)

1.4.2. Autres composés

Ils sont minoritaires et peu actifs. Les phytocannabinoïdes et les terpènes étant les principaux composés actifs du végétal. *Cannabis sativa* contient également :

- Des composés nitrogenés, dont deux alcaloïdes spermidiniques : cannabissativine et anhydrocannabissativine,
- Des sucres (monosaccharides, disaccharides, polysaccharides et cyclitols) comme le fructose, la cellulose, le mannitol, le sorbitol,
- Des flavonoïdes dont l'apigénine qui possède des propriétés anxiolytiques par sa grande affinité pour le récepteur aux benzodiazépines,
- Des acides gras dont principalement des acides gras insaturés comme l'acide linoléique, l'acide linolénique et l'acide oléique retrouvés dans les graines (ou chènevis) et l'huile obtenue par pression à froid de ces graines,
- Des phénols non cannabinoïdes,
- Des esters, cétones, alcools, aldéhydes, lactones, acides.
- Des phytostérols (ergostérol, stigmastérol),
- De la vitamine K (unique vitamine retrouvée dans le cannabis),
- Des sels minéraux et des éléments traces (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn, Zn, Hg).

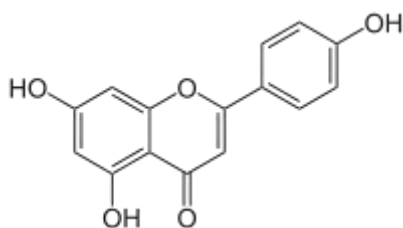


Figure 17 : l'apigénine est le principal flavonoïde retrouvé dans le cannabis (Medifungi)

1.4.3. Analyse qualitative et quantitative des phytocannabinoïdes

1.4.3.1. Réactions colorées [27]

Elles permettent de détecter la présence de phytocannabinoïdes dans un échantillon de manière qualitative. Deux réactions sont utilisées en pratique courante :

- Le test de Duquenois-Levine. L'ajout du réactif de Duquenois (vanilline, acétaldéhyde, éthanol), d'acide chlorhydrique concentré et de chloroforme dans une solution contenant des phytocannabinoïdes entraîne l'apparition d'une coloration violette franche immédiate dans la phase superficielle après agitation et séparation des 2 phases dans le tube à essai. Ce test est de plus en plus délaissé car il semble peu spécifique aux phytocannabinoïdes.
- Le test au sel bleu B solide. Sur une feuille de papier absorbant, en présence d'éther de pétrole, d'eau et de sel bleu B solide, on obtient une coloration rouge-

violette après réaction avec un échantillon contenant des phytocannabinoïdes. Ce test semble plus spécifique.

- La chromatographie sur couche mince (CCM) unidimensionnelle ou bidimensionnelle avec révélation au sel bleu B peut également être utilisée pour analyser de manière qualitative les phytocannabinoïdes.

1.4.3.2. Chromatographies

Elles permettent d'analyser quantitativement un échantillon contenant des phytocannabinoïdes. Différentes méthodes peuvent être utilisées :

- La chromatographie en phase gazeuse, couplée ou non à la spectrométrie de masse.
- La chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV, couplée ou non à la spectrométrie de masse.
- L'électrochromatographie capillaire avec détection UV.

1.4.3.3. Analyse ADN

Elle est réalisée après étude qualitative et quantitative de l'échantillon de phytocannabinoïdes pour déterminer la variété ou sous-espèce présente. Après amplification génique, on réalise un séquençage et on compare les résultats obtenus avec une banque de données. Cette méthode est peu utilisée à l'heure actuelle dans la pratique courante.

L'analyse botanique et phytochimique du cannabis nous apporte ainsi des renseignements utiles pour aborder l'étude du système endocannabinoïde. En effet, si de nombreux phytocannabinoïdes sont présents dans la matière première végétale, il existe des molécules cannabinoïdes naturelles qui elles sont synthétisées par l'organisme. Quel est le rôle de ce système et quel est son impact dans les pathologies ?

2. Le système endocannabinoïde

2.1. Signalisation intracellulaire, étude des récepteurs CB₁ et CB₂

2.1.1. Structure et localisations

La découverte des récepteurs aux cannabinoïdes présents dans l'organisme est récente. Durant les dernières décennies, de nombreuses données concernant ces récepteurs, leur localisation, les voies de signalisation ont été découvertes et élucidées. Mais il reste encore à l'heure actuelle de nombreuses zones d'ombre.

Les récepteurs CB₁ et CB₂ font partie de la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont donc tous les deux constitués d'un récepteur proprement dit correspondant à une chaîne polypeptidique elle-même découpée en 7 hélices α

transmembranaires traversant la membrane des cellules. Cette chaîne polypeptidique se termine par une extrémité N-terminale extracellulaire correspondant au site de fixation du ligand et une extrémité C-terminale intracellulaire en liaison avec la protéine G. C'est cette dernière qui assure la transmission du message dans la cellule lorsque le récepteur est activé. Cette protéine trimérique est constituée de 3 sous-unités $\alpha\beta\gamma$, c'est la sous-unité α qui détermine la catégorie du récepteur. Lorsque le récepteur est activé par un ligand agoniste, la protéine G inactive transforme le GDP en GTP ce qui entraîne son activation. Les sous-unités se séparent alors en deux : α et $\beta\gamma$, activant les messagers secondaires dans les voies de signalisation. CB₁ et CB₂ sont des récepteurs couplés aux protéines G_{i/o} (catégorie de la sous-unité α dans la protéine). Il semblerait que CB₁ soit couplé à G_i et G_o alors que CB₂ uniquement à G_o.

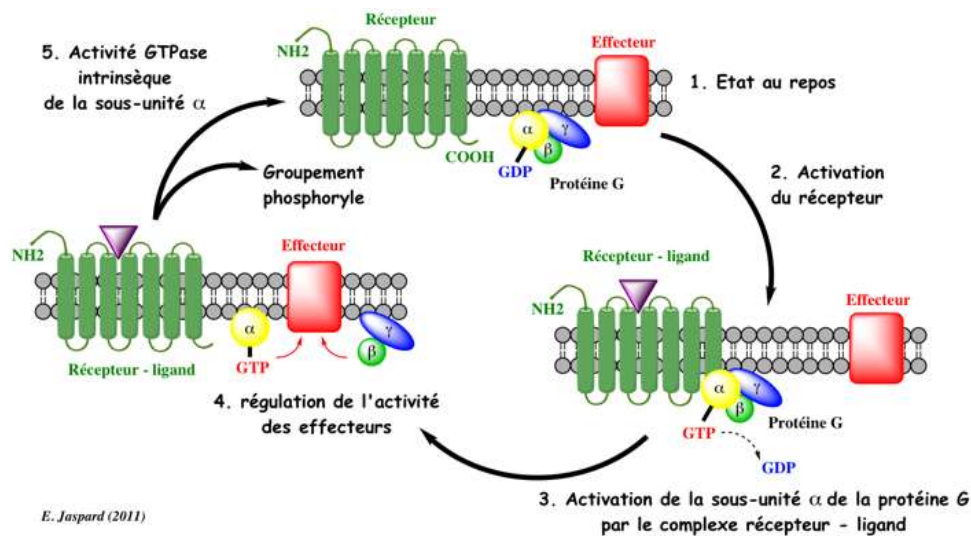


Figure 18 : le cycle d'activation des protéines G (JASPARD E, 2011)

CB₁ est localisé majoritairement dans le système nerveux central particulièrement dans le système limbique, le cervelet, le cortex cérébral et les ganglions de la base. Il est présent en très faible proportion au niveau périphérique. L'activation de ce récepteur est en corrélation avec les effets psychotropes du cannabis. Ces nombreux récepteurs sont surtout localisés au niveau pré-synaptique.

CB₂ est uniquement présent au niveau périphérique et surtout dans les cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes B/T), dans les amygdales et la rate. L'activation de CB₂ n'est pas en corrélation avec les effets psychotropes du cannabis. Ce récepteur semble jouer un rôle dans l'immunomodulation et la gestion des réactions inflammatoires.

CB₁ et CB₂ font partie de la même catégorie de récepteur, mais ils présentent uniquement 44% d'homologie (68% au niveau des domaines transmembranaires). Cependant, ils semblent activer les mêmes voies de signalisation intracellulaire, leur spécificité provenant donc de leur localisation anatomique. [25][28][23]

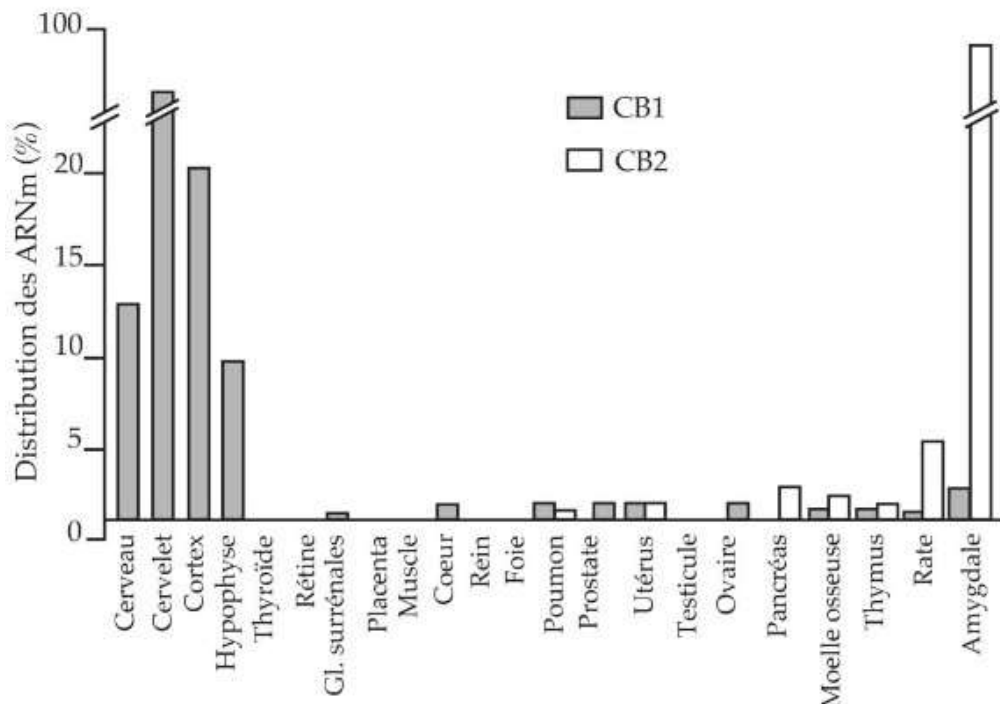


Figure 19 : distribution des récepteurs CB₁ et CB₂ dans l'organisme

2.1.2. Voies de signalisation

2.1.2.1. Voie de l'adénylate cyclase

Les récepteurs aux cannabinoïdes inhibent la voie de l'adénylate cyclase. C'est la sous-unité α_o ou α_i qui module cette voie. Après activation de la protéine G et séparation des sous-unités, la sous-unité α inhibe l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une diminution du taux d'AMPc (qui est le second messager) et une inactivation de la protéine PKA. Cette protéine PKA inactive ne peut ainsi plus phosphoryler un certain nombre de composants dans la cellule. Cette absence de phosphorylation aura de nombreuses conséquences cellulaires, notamment au niveau de certains canaux ioniques :

- Fermeture des canaux calciques de type L, N et P/Q avec pour conséquence une inhibition de la dépolarisation neuronale
- Ouverture des canaux potassiques de type A avec pour conséquence une hyperpolarisation neuronale

Cette action sur les canaux ioniques entraîne un effet inhibiteur sur le neurone qui ne se dépolarise plus et ainsi ne libère plus de neurotransmetteur. L'activation des récepteurs cannabinoïdes au niveau pré-synaptique entraîne donc une diminution directe des taux de neurotransmetteurs les plus courants : glutamate, GABA, noradrénaline, dopamine, sérotonine, acétylcholine.

Cette voie de signalisation intracellulaire est majoritaire pour les récepteurs situés au niveau du système nerveux central. [25][29]

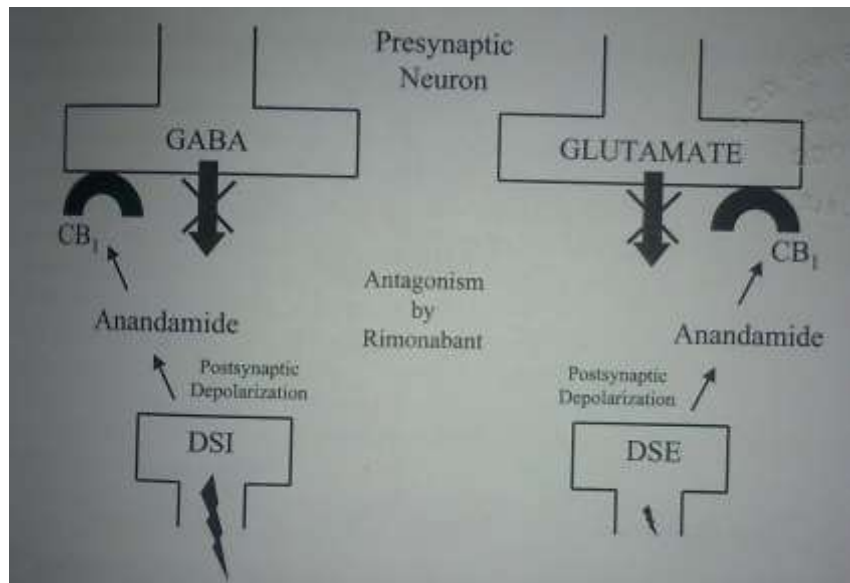


Figure 20 : action des récepteurs CB₁ au niveau pré-synaptique [25]

2.1.2.2. Voie des MAP kinases

Les récepteurs CB₁ et CB₂ activent également la voie des MAP kinases. Il semblerait que cette voie soit majoritaire en dehors du système nerveux central. Bien que certaines des conséquences de l'activation de cette voie soient encore inexplicées, il a été démontré en effet que ces récepteurs activaient la cascade intracellulaire des MAP kinases via une protéine G et que cet effet était indépendant de la diminution du taux d'AMPc. La principale conséquence est l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les processus de survie cellulaire, d'apoptose (AKT/JNK), de régulation de l'inflammation (NFkB), de prolifération cellulaire...

De plus, la cascade intracellulaire des MAP kinases active l'échangeur Na⁺/H⁺ impliqué dans la protection cellulaire contre l'acidose, la régulation du pH et du volume intracellulaire. [29]

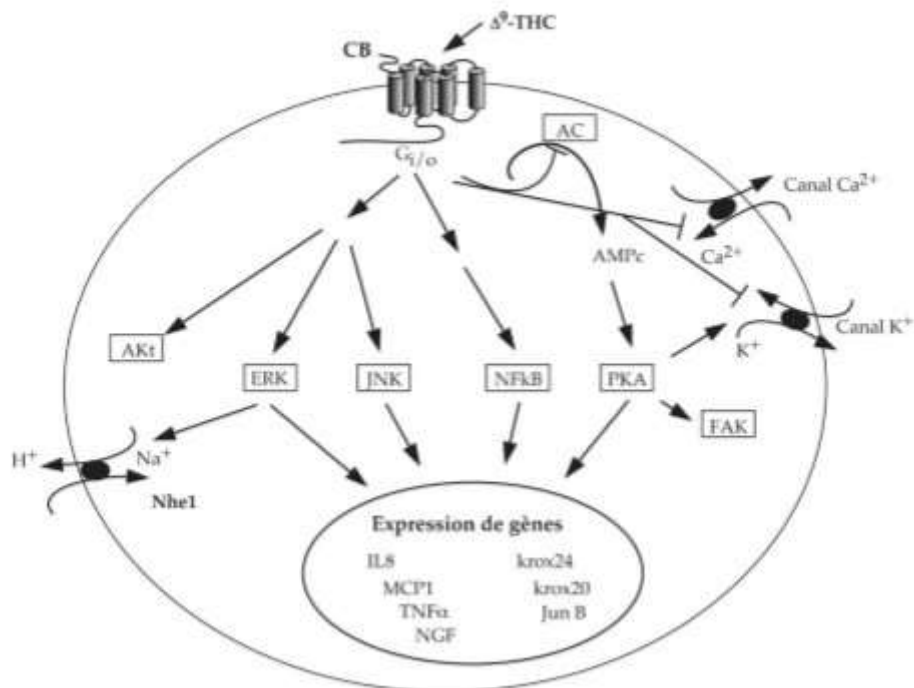


Figure 21 : signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes [29]

2.2. Les endocannabinoïdes

2.2.1. Nature et localisations

L'organisme produit deux molécules lipidiques agonistes des récepteurs CB₁ et CB₂ :

- un amide : l'arachidonoyléthanolamide aussi appelé anandamide
- un ester : le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

Ces molécules sont des dérivés de l'acide arachidonique dont la structure semble très différente des cannabinoïdes exogènes ou phytocannabinoïdes. Se sont des neurotransmetteurs qui exercent un effet rétrograde et inhibiteur sur les neurones (effet inhibiteur pré-synaptique). Ces composés sont donc synthétisés dans les neurones du système nerveux central. La quantité d'anandamide présente dans le cerveau est de l'ordre de 10 à 50 pmol/g principalement au niveau de l'hippocampe, du striatum, du cervelet et du cortex. Pour le 2-AG, cette quantité est plus élevée (de 2 à 10 nmol/g). Il y a donc dans le cerveau 170 fois plus de 2-AG que d'anandamide. Néanmoins, il semble que les effets du 2-AG soient moins marqués que ceux de l'anandamide.

L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes avec plus d'affinité pour CB₁ que pour CB₂. Le 2-AG se lie avec la même affinité sur les deux types de récepteurs. [25][28]

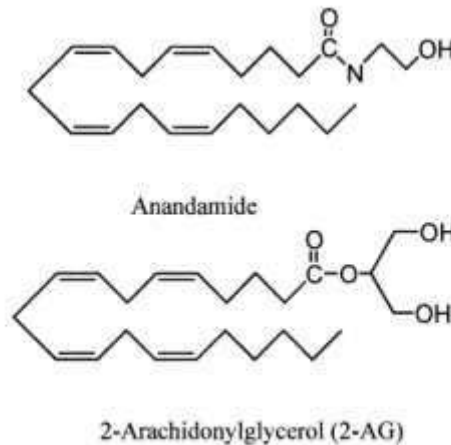


Figure 22 : les deux ligands endogènes des récepteurs CB₁ et CB₂ (The human solution)

2.2.2. Biosynthèse et dégradation

Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs. Ils sont donc synthétisés dans les neurones du système nerveux central (plus accessoirement dans les cellules de l'immunité). Néanmoins, contrairement aux neurotransmetteurs « classiques » synthétisés « à l'avance » puis stockés dans des vésicules synaptiques dans l'attente de leur libération, l'anandamide et le 2-AG sont produits « à la demande » et directement largués par la cellule nerveuse.

Ces composés sont synthétisés dans le cytoplasme à partir de deux précurseurs phospholipidiques présents au niveau de la membrane cellulaire :

- l'anandamide est synthétisé à partir du N-arachidonylphosphatidyléthanolamine (N-APE). Cette réaction est contrôlée par la phospholipase D (PLD)
- le 2-AG est synthétisé quant à lui à partir de l'inositol-1,2 diacylglycérol. Cette réaction est contrôlée par la phospholipase C (PLC)

Pour que les enzymes de ces voies de biosynthèse soient actives, des flux calciques intracellulaires sont nécessaires. Après fixation sur les récepteurs, ces composés sont recapturés par les cellules et rapidement hydrolysés par la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH). [25]

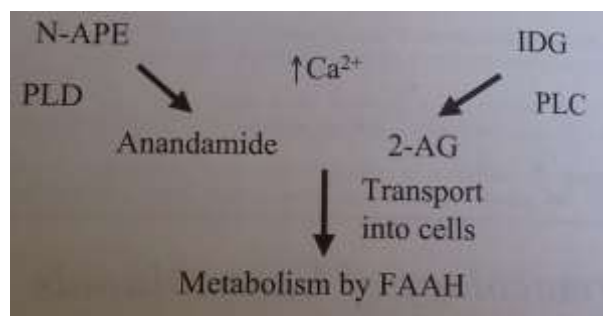


Figure 23 : métabolisme des endocannabinoïdes [25]

2.3. Physiologie

2.3.1. Système nerveux central

2.3.1.1. Motricité

Les endocannabinoïdes sont largement présents dans les ganglions de la base et le cervelet où ils interviennent de manière complexe dans la régulation des mouvements. Leur action, observée après administrations de fortes doses de cannabinoïdes à des souris, semble inhibitrice sur le mouvement contrairement à la dopamine. La principale conséquence est un accroissement de l'état sédatif avec réponses aux stimuli extérieurs (hyperréflexie), une hypolocomotion voire une catalepsie.

Les ganglions de la base jouent un rôle dans l'initiation du mouvement par l'intermédiaire de deux circuits neuronaux : la voie directe et la voie indirecte. Le cervelet semble, quant à lui, assurer le contrôle de la coordination du mouvement initié. Ces circuits neuronaux fonctionnent en inhibition ou activation parallèle de neurones et interneurones GABAergiques inhibiteurs et glutamatergiques activateurs. Ainsi par mécanismes d'activation ou d'inhibition réciproques de différents neurones, la neurotransmission est assurée de manière plus ou moins différente et le mouvement est contrôlé.

Les récepteurs CB₁ sont présents sur ces neurones GABAergiques et glutamatergiques. Les endocannabinoïdes en inhibant un neurone ou un autre dans le circuit de transmission régulent ainsi de manière complexe la motricité avec une tendance à l'inhibition du mouvement. [25][30]

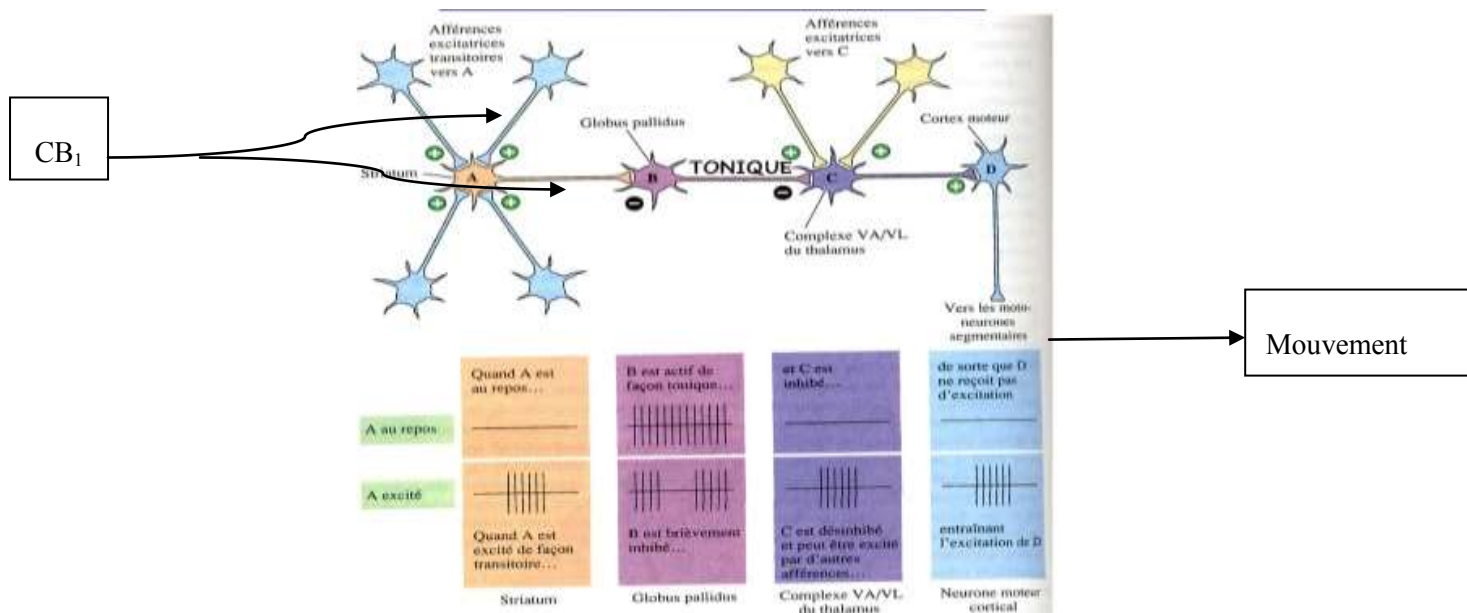


Figure 24 : le circuit neuronal des ganglions de la base. Les récepteurs CB₁ en étant présents sur ces neurones régulent le mouvement [31]

2.3.1.2. Mémoire

Quatre types de mémoires sont décrits à l'heure actuelle :

- La mémoire de travail à court terme,
- La mémoire sémantique à long terme,
- La mémoire procédurale inconsciente,
- La mémoire perceptive liée aux sens.

La mémoire de travail correspond à l'ensemble des informations retenues à court terme pendant quelques secondes voire quelques minutes. Il semble que le système endocannabinoïde affecte la mémoire de travail tout en conservant la mémoire à long terme. En effet, dans l'hippocampe sont présents des récepteurs CB₁ et les endocannabinoïdes sont libérés par les neurones hippocampiques où ils régulent de manière complexe les mécanismes de la mémoire de travail. [30][32]

2.3.1.3. Douleur

Les endocannabinoïdes exercent un effet anti-nociceptif sur les fibres nerveuses. Au niveau central, ces composés tout comme les opiacés semblent activer les voies inhibitrices sérotoninergiques descendantes en inhibant la libération de GABA. Au niveau périphérique, ils inhibent la neurotransmission du message nociceptif jusqu'à la moelle épinière. Le système endocannabinoïde semble également diminuer les concentrations de substance P et de *calcitonin gene-related peptide* deux substances largement impliquées dans la transmission du message douloureux. [30]

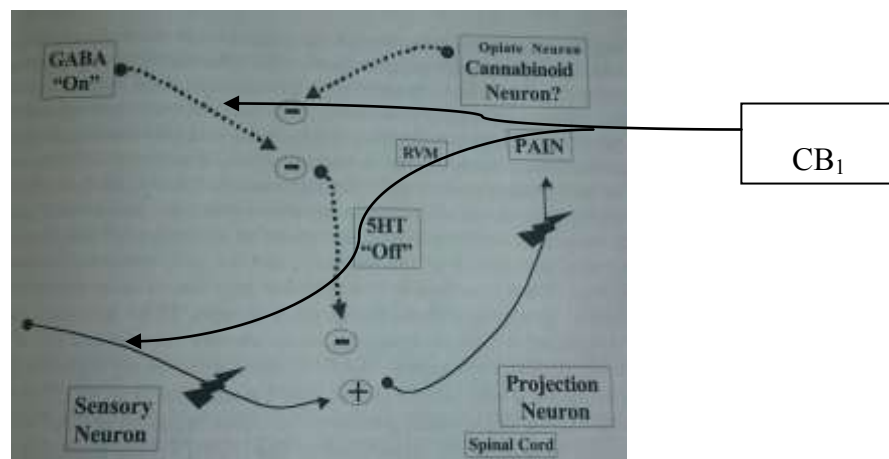


Figure 25 : action des endocannabinoïdes sur la nociception [25]

Il existe d'autres effets centraux pour le système endocannabinoïde :

- Augmentation du sommeil et diminution du temps de réveil par le biais de l'oléamide,
- Régulation de l'anxiété et du stress,
- Régulation de l'agressivité et du comportement. [30]

Les mécanismes exacts sont encore à l'étude.

2.3.2. Périphérie

2.3.2.1. Système endocrinien et régulation du métabolisme

Des récepteurs CB₁ sont présents dans l'hypothalamus et l'anté-hypophyse mais également dans les cellules de Leydig testiculaires de l'homme et l'utérus et les ovaires de la femme. Ces mêmes récepteurs semblent également présents au niveau des glandes surrénales.

Chez la femme, les endocannabinoïdes diminuent les taux de LH tout en conservant ceux de FSH. Cette diminution de la sécrétion de gonadotrophines est directement liée à un effet inhibiteur sur la sécrétion de GnRH par diminution de la concentration des neurotransmetteurs stimulant la sécrétion et augmentation de la concentration des neurotransmetteurs inhibant la sécrétion. De ce fait, ces composés participent au contrôle du cycle ovarien et de la maturation folliculaire. De plus, il semblerait que les endocannabinoïdes jouent un rôle dans toutes les étapes de la conception (fertilité et grossesse).

Chez l'homme, les endocannabinoïdes diminuent les taux de LH et donc diminuent les concentrations en testostérone. Ils semblent également réduire la mobilité des spermatozoïdes et affecter les mécanismes de la réaction acrosomale (ancrage et pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte).

L'anandamide et le 2-AG augmentent les taux de CRH, d'ACTH et de glucocorticoïdes dans l'organisme, composés impliqués dans la régulation physiologique du stress. Néanmoins, il a également été démontré que le système endocannabinoïde régulait négativement l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette dualité reste encore non expliquée et il semble que les cannabinoïdes agissent de différentes manières sur la sécrétion des glucocorticoïdes. En effet, chez les fumeurs chroniques de marijuana, les taux de cortisol circulants sont identiques à ceux des individus non fumeurs.

Des récepteurs CB₁ sont présents dans les adipocytes. Il a été démontré que les endocannabinoïdes activent la lipogénèse et stimulent la synthèse de glycogène. Ils sont donc impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique. Ces mêmes récepteurs ont également été mis en évidence dans les hépatocytes où ils régulent la lipogénèse hépatique. [28][33]

2.3.2.2. Immunité

Des récepteurs CB₂ sont présents dans les lymphocytes, les macrophages et les cellules NK. L'action des cannabinoïdes sur le système immunitaire est paradoxale. De fortes doses entraînent une immunosuppression et des doses basses entraînent une immunostimulation. Le rôle du système endocannabinoïde dans l'immunomodulation via les récepteurs CB₂ est connu mais reste encore obscur. Ces composés semblent réguler la sécrétion des cytokines et exercer dans certaines conditions un effet anti-inflammatoire. Ceci est directement lié aux voies de signalisation intracellulaire de ces récepteurs par régulation de l'expression de certains gènes. [25]

2.3.2.3. Système cardiovasculaire

Les endocannabinoïdes régulent la pression artérielle et le rythme cardiaque. Ici aussi, leur action est mixte, ils peuvent d'une part entraîner une tachycardie et une élévation de la pression artérielle et d'autre part réduire celle-ci et engendrer une bradycardie. La régulation de la pression artérielle à « une norme de consigne » est contrôlée par ce qu'on appelle couramment le baroréflexe directement impliqué avec le système nerveux autonome. Des barorécepteurs sensibles à la pression artérielle sont présents au niveau de la crosse aortique et des sinus carotidiens. Ces récepteurs transmettent des messages aux centres nerveux. Si la PA est trop basse, c'est le système sympathique qui est activé et de la noradrénaline est libérée se fixant sur les récepteurs β_1 cardiaques ce qui entraîne une tachycardie et donc une élévation de la PA. Si à l'inverse, la PA est trop élevée, c'est le système parasympathique qui est activé et de l'acétylcholine est libérée. Cette acétylcholine se fixe sur les récepteurs M_2 cardiaques ce qui entraîne une bradycardie et donc une diminution de la PA.

Des récepteurs CB_1 sont présents dans ces centres de contrôle nerveux cardiovasculaires. En inhibant d'une part la voie sympathique ou d'autre part la voie parasympathique, les endocannabinoïdes régulent ainsi de manière complexe la pression artérielle par baroréflexologie.

Il a été démontré d'autre part que l'anandamide a un effet vasodilatateur direct en inhibant les flux calciques intracellulaires des cellules musculaires de la paroi des vaisseaux. D'autre part cette molécule est également agoniste des récepteurs vanilloïdes de type 1 (VR_1) impliqués dans la vasodilatation via la libération de différentes molécules dans la cellule musculaire : monoxyde d'azote, neurokinines, substance P... [25]

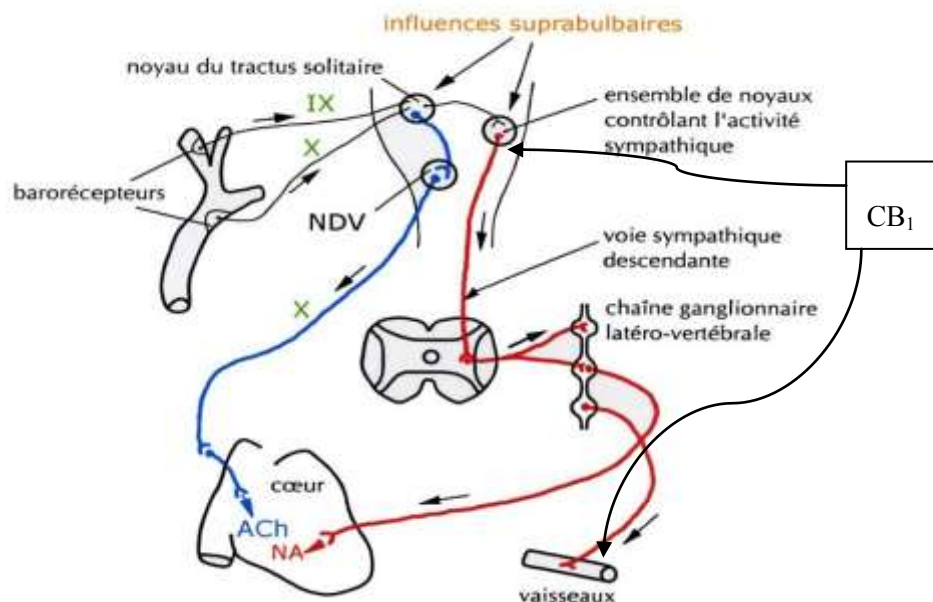


Figure 26 : baroréflexe et rôle du système endocannabinoïde dans la régulation de la pression artérielle (NDV = noyau dorsal du vague).[34]

2.3.2.4. Appétit, nausées, vomissements

Le système endocannabinoïde semble également impliqué dans la régulation de l'appétit. C'est dans l'hypothalamus que sont présents des récepteurs CB₁. Des injections d'anandamide dans l'hypothalamus de rats entraînent une hyperphagie, effet contré par l'injection de l'antagoniste des récepteurs CB₁, le rimonabant ou SR141716. Les endocannabinoïdes auraient un impact sur le taux de leptine, hormone de la satiété sécrétée par le tissu adipeux qui agit en synergie avec l'hypothalamus en entraînant une diminution de la sécrétion des peptides stimulant l'appétit et en augmentant la sécrétion des peptides réduisant l'appétit. Le taux de leptine serait corrélé négativement avec le taux d'endocannabinoïdes, autrement dit plus la concentration en endocannabinoïdes est élevée, plus le taux de leptine est bas et donc plus l'appétit est stimulé. L'étude de Di Marzo et al. en 2001 a montré qu'un traitement prolongé à la leptine entraînait une diminution du taux d'anandamide et de 2-AG dans l'hypothalamus de rats ; à l'inverse chez des rats déficients en leptine et obèses, le taux de ces deux composés est plus élevé.

Des récepteurs CB₁ ont également été mis en évidence dans l'area postrema et dans le noyau du tractus solitaire, structures contrôlant les mécanismes du vomissement. Les endocannabinoïdes exercent un effet anti-émétique en inhibant les centres de contrôle du vomissement. Le mécanisme exact est encore mal connu. On suppose que cet effet est en parti lié à une diminution du taux de certains neurotransmetteurs « pro-émétiques » comme la sérotonine et la dopamine. [25]

Après avoir étudié le système cannabinoïde endogène, il convient à présent de s'intéresser aux cannabinoïdes exogènes en étudiant dans un premier temps la pharmacocinétique du THC dans l'organisme. Mieux comprendre ces mécanismes nous permettra d'appréhender la pharmacocinétique du Sativex[®] lui-même et par extension la pharmacocinétique des nombreux composés thérapeutiques à l'étude.

3. Pharmacocinétique du THC dans l'organisme [35]

3.1. Absorption

Il existe différentes voies « d'entrée » du THC dans l'organisme qu'il soit consommé en tant que drogue ou en tant que médicament. On s'attardera dans cette partie à uniquement deux voies d'absorption. La voie sublinguale sera traitée avec plus de détails dans le chapitre relatif au Sativex[®].

Par voie inhalée (joint et « bang»), l'absorption est rapide et importante. La biodisponibilité est comprise entre 18 et 50% et cette biodisponibilité semble varier selon « l'ancienneté » du fumeur. Le THC peut être détecté dans la circulation sanguine uniquement deux minutes après la première inhalation et son pic plasmatique est atteint sept minutes plus tard.

Par voie ingérée (Marinol®), l'absorption semble beaucoup plus lente et la biodisponibilité est beaucoup plus faible de l'ordre de 10 à 20%. Ceci s'explique par un intense effet de premier passage hépatique où le THC est métabolisé. Le pic plasmatique est obtenu en 60 à 120 minutes mais ces données semblent varier selon les individus.

3.2. Distribution et métabolisme

Dans le plasma, 95 à 99% du THC est lié aux protéines, ce qui réduit considérablement sa biodisponibilité initiale. C'est un composé lipophile qui se stocke dans les graisses à long terme, mais qui diffuse également très rapidement dans différents organes comme le cerveau, le foie et le cœur. Il est stocké sous sa forme THC mais également sous forme de 11-OH-THC. Il semble également qu'il s'accumule à long terme dans les cheveux, ce qui constitue une valeur médicolégale.

Le métabolisme du THC est complexe et implique plus de 100 métabolites. Il subit une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison. Dans le foie et l'intestin, il est transformé en 11-OH-THC via le cytochrome P450 et des enzymes microsomiales. Ce même 11-OH-THC est ensuite transformé dans le foie en un composé hydrosoluble éliminé sous forme de glucuronide (métabolite inactif) : le 11-nor-9-carboxy-delta-9-THC-COOH.

3.3. Elimination

La décroissance plasmatique du THC est exponentielle. Ceci se traduit par une première phase d'épuration plasmatique très rapide car la molécule est rapidement captée par les tissus et une seconde phase d'élimination beaucoup plus lente car la redistribution de ces mêmes tissus (adipeux surtout) vers la circulation sanguine est longue. Les demi-vies sont respectivement de 25 à 36h pour le THC, de 12 à 36h pour le 11-OH-THC et de 25 à 55h pour le THC-COOH.

L'élimination est fécale (65 à 80%) et urinaire (20 à 35%). Le dépistage dans les urines du THC-COOH est donc généralement positif pendant 3 à 5 jours. Le THC est faiblement éliminé par voie urinaire car en raison de sa grande lipophilie, il est fortement réabsorbé au niveau tubulaire. De plus, un cycle entérohépatique ralentit également l'excrétion.

Nous venons d'étudier la pharmacocinétique des cannabinoïdes « exogènes ». Même si ce travail se concentre sur l'aspect thérapeutique des dérivés cannabinoïdes, il est évident que ces composés ne sont pas anodins et restent avant tout des produits stupéfiants. Quels sont les risques liés à une consommation prolongée de cannabis ? Et à l'inverse, quels sont les grands traits des propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes ? Quels sont les effets des cannabinoïdes exogènes sur l'organisme d'une manière générale ?

4. Effets des cannabinoïdes exogènes sur l'organisme : remède ou poison ?

4.1. Les dangers

4.1.1. Risques psychiatriques à long terme

Il semble que la consommation de cannabis à long terme soit associée à un risque accru de Troubles de la Conduite Alimentaire (TCA) et en particulier la boulimie. Cette TCA touchant majoritairement le sexe féminin se manifeste par différents tableaux cliniques :

- Contrôle de l'alimentation et rationalisation des apports alimentaires,
- Périodes de perte de contrôle se traduisant par des crises d'hyperphagie,
- Sentiment de honte après une crise et purgation par vomissement.

Les patientes boulimiques ont une personnalité *borderline* ou « multi-impulsive » (à l'inverse des anorexiques beaucoup plus obsessionnelles) se manifestant par différents aspects : scarifications, fugues, passage à l'acte et tentatives de suicide, conduites sexuelles déviantes mais surtout une incidence augmentée pour les conduites addictives et donc la consommation de cannabis. L'étude de Hatsukami et coll. (1986) a démontré que les boulimiques consommant du cannabis présentaient une personnalité beaucoup plus impulsive que les boulimiques « pures » : usage plus fréquent de diurétiques, problèmes professionnels plus marqués, hospitalisations plus fréquentes, nombreuses tentatives de suicide... Il semble donc y avoir un lien réel entre cannabis et boulimie.

D'après l'étude de Choquet et coll. en 2000, le risque de faire une tentative de suicide est 3 fois plus élevé chez les consommateurs de cannabis que dans la population générale. La consommation régulière de cannabis est donc un facteur de risque de passage à l'acte, risque d'autant plus marqué si le patient consomme également d'autres substances psychoactives associées.

Selon l'étude de Ryan et coll. (1987) menée sur 92 adolescents atteints d'un épisode dépressif majeur, 18% des sujets ont avoué consommer occasionnellement du cannabis. Selon l'étude de DeMilio en 1989, l'apparition du syndrome dépressif semble précéder l'emploi de cannabis. Un épisode dépressif majeur peut donc être primaire ou secondaire par rapport à une consommation à long terme de cannabis. De plus, il semble y avoir un lien entre consommation de cannabis et augmentation du risque de déclarer un trouble bipolaire caractérisé par une alternance de phases dépressives et maniaques.

Si le cannabis est connu pour son effet anxiolytique, il semble également être par lui-même anxiogène. Ainsi on retrouve chez les consommateurs réguliers de cannabis une prévalence de troubles anxieux de 18 à 22% (trouble panique avec ou sans agoraphobie, phobie sociale).

Il est à présent également bien admis que le cannabis est un facteur de risque des psychoses et notamment la schizophrénie. Selon certaines études, 40% des patients schizophrènes sont des consommateurs réguliers de cannabis. Il semble que cette relation soit dose-effet. Autrement dit, plus la consommation de cannabis est élevée, plus le risque de développer une psychose

est grand. Néanmoins, comme nous le verrons plus tard dans ce travail, le cannabis pourrait être paradoxalement un remède à la schizophrénie.

La consommation prolongée de cannabis induit également une dépendance à long terme par action sur le circuit de la récompense via la dopamine. [36][37]

4.1.2. Effets somatiques néfastes à long terme

Une consommation régulière de cannabis peut entraîner des bradycardies et des hypotensions. Il semble y avoir également un risque de survenue d'accidents ischémiques transitoires.

De part leur action sur l'immunité, les cannabinoïdes peuvent entraîner à long terme une immunosuppression et une vulnérabilité plus importante aux infections. Néanmoins, cet effet est encore discuté aujourd'hui et à l'étude : selon les doses ingérées, le cannabis peut être aussi bien immunosuppresseur et « immunostimulateur ».

L'usage de cannabis à long terme est toxique pour le système endocrinien et notamment la fonction sexuelle (surtout masculine), les effets suivants ont été décrits :

- Diminution de la sécrétion de testostérone et altération des spermatozoïdes,
- Diminution de la taille de la prostate,
- Apparition d'une gynécomastie,
- Atrophie testiculaire,
- Perturbation des cycles ovariens chez la femme et altération de l'ovulation.

Il semble que le cannabis entraîne à long terme une hypofertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme, mais ces effets sont actuellement discutés et peu d'études ont été réalisées.

De plus, ces composés altèrent le développement embryonnaire et fœtal. Il a été décrit un retard de croissance à la naissance et des troubles du comportement chez le jeune enfant : sommeil perturbé, tendance à l'impulsivité excessive, altérations de certaines fonctions exécutives. La durée de gestation est réduite d'environ 0,8 semaines chez les consommateurs réguliers. Néanmoins, il ne semble pas y avoir de relation entre malformations majeures (tératogénicité) et cannabis. [36][37]

4.2. Les bénéfices en thérapeutique [38]

Cette partie se concentre sur l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique de manière générale : nous traiterons de manière plus poussée dans le chapitre suivant les éléments relatifs à la sclérose en plaques, au diabète de type 2, à la schizophrénie, au syndrome de Dravet et au glaucome.

4.2.1. Psychiatrie

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, les cannabinoïdes peuvent être un facteur de risque de dépression. Mais aussi paradoxal que cela puisse paraître (et c'est finalement cette dualité d'action sur l'organisme qui crée autant la polémique sur l'utilisation du cannabis en médecine) ils pourraient très bien également traiter les états dépressifs. Lors d'une enquête menée en 1997 chez des patients atteints de sclérose en plaques, 90% des personnes interrogées ont admis que le cannabis était bénéfique non seulement pour traiter les douleurs physiques mais également leur « état dépressif ». Les cannabinoïdes semblent donc efficaces dans le traitement des dépressions « secondaires » : de plus, cet effet apparaît à des doses très faibles ce qui permet au patient de ne pas subir les effets indésirables psychotropes. Cette action antidépressive se manifeste également chez les patients atteints de dépression « névrotique », non liée à un événement de la vie. On note après une consommation régulière de faibles doses de cannabinoïdes chez ces patients une modification du comportement : plus d'intérêt pour les activités de la vie quotidienne, plus d'attention, un retour de la « joie de vivre », plus de motivation...

Les cannabinoïdes exercent un effet anxiolytique à long terme chez les patients souffrant d'angoisses chroniques. Ces mêmes composés semblent également efficaces dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique. Cet effet est directement lié à l'action des dérivés du cannabis sur la mémoire liée à l'amygdale, centre des émotions et de la mémorisation des expériences traumatisantes. Une étude a été réalisée par un psychiatre des Services de Santé Canadiens aux Armées d'Ottawa : 47 patients souffrant d'un syndrome de stress post-traumatique et présentant des cauchemars incessants avec altération de la qualité du sommeil, ont été traités par de la nabilone (qui est un cannabinoïde synthétique). Soixante douze pourcent des sujets ont admis que la qualité de leur sommeil s'est améliorée après la prise de ce composé avec réduction des cauchemars, des sueurs nocturnes et des flashbacks. De part leur effet à « supprimer » la mémoire de certaines expériences traumatisantes, les cannabinoïdes pourraient alors très bien constituer un traitement pour le syndrome de stress post-traumatique.

Des études ont également été réalisées chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Il semblerait que le dronabinol réduise de manière considérable les troubles du comportement liés à la maladie. En 2003, une étude a été réalisée plus en détail à ce sujet par des gériatres américains : parmi 9 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par dronabinol à raison de 2,5 mg deux fois par jour puis 5 mg deux fois par jour, on a noté chez 6 d'entre eux une réduction de l'agitation et chez 3 d'entre eux une amélioration des capacités intellectuelles. Cet effet s'expliquerait par le fait que les cannabinoïdes protègent les cellules nerveuses des peptides β -amyloïdes et réduisent ainsi la formation des plaques séniles.

Longtemps considérée comme un effet secondaire, l'action somnifère des cannabinoïdes pourrait très bien constituer également un traitement pour les patients souffrant d'insomnies et de troubles majeurs du sommeil. Cette action a été mise en évidence par une étude canadienne : 64% des sujets prenant du dronabinol pour atténuer les nausées et vomissements de la chimiothérapie décrivent l'apparition d'un état de fatigue qu'ils considèrent comme un effet indésirable de leur traitement. Néanmoins par la suite, plusieurs

scientifiques ont reconsidéré cet aspect et accordent ainsi aux cannabinoïdes de synthèse des bénéfices dans le traitement des troubles du sommeil.

4.2.2. Neurologie

Le Trouble Déficitaire de l'Attention associé ou non à une Hyperactivité (TDAH) est une maladie neuropsychiatrique qui apparaît à la petite enfance. Les patients hyperactifs ou non présentent des troubles du comportement : difficultés de concentration, impossibilité de finir un acte commencé, difficulté à rester en place, déconnexion par rapport au monde extérieur. Bien que cela reste encore à l'heure actuelle non prouvé et pour le moins obscur, plusieurs pédopsychiatres prescrivant du dronabinol à de jeunes enfants atteints de TDAH ont noté une nette amélioration des réponses comportementales.

Les cannabinoïdes ont également fait leurs preuves dans l'amélioration des symptômes liés au syndrome de Gilles de la Tourette. Cette maladie présente plusieurs aspects :

- Tics et contractions involontaires surtout au niveau de la sphère ORL,
- Pensées obsessionnelles (rituels et TOC),
- Tics verbaux pouvant aller jusqu'aux insultes incontrôlées,
- Troubles du comportement et de l'attention, automutilation, hypersexualité...

Une étude a été réalisée par la Faculté de Médecine de Hanovre : certains sujets ont reçu un traitement à base de dronabinol à raison de 5 à 10 mg par jour. Il a été observé chez ces patients une réduction des tics et des troubles obsessionnels compulsifs liés à la maladie. Certains effets indésirables ont néanmoins été rapportés : sensation de peur, vertiges, bouche sèche...

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, les résultats sont à l'heure actuelle encore contradictoires. Les cannabinoïdes présentent un effet bénéfique pour réduire les symptômes de la maladie mais uniquement à long terme. Il semble que ces composés soient plus efficaces pour réduire les dyskinésies induites par la lévodopa. Une étude a été réalisée par des chercheurs d'une unité du centre médical de Prague : 630 questionnaires ont été envoyés à des patients atteints de la maladie de Parkinson. 339 de ces questionnaires ont été retournés et les résultats sont les suivants : 46% des patients ayant consommé du cannabis ont indiqué que les symptômes liés à leur maladie avaient été atténués, 31% de ces mêmes sujets ont indiqué une diminution des tremblements et 45% ont ressenti une amélioration de la rigidité musculaire.

4.2.3. Bénéfices divers

En 1999, des scientifiques italiens ont mené une étude montrant que le THC pouvait réduire de manière considérable la sécrétion de suc gastrique. Les cannabinoïdes pourraient alors très bien constituer un traitement pour les ulcères gastroduodénaux et les brûlures d'estomac chroniques. Néanmoins, ces effets semblent moins intenses que les traitements standards. Ces mêmes composés semblent également réduire la production des

sucs intestinaux et ralentir le transit intestinal, ce qui leur confère un intérêt dans le traitement de certains types de diarrhées.

L'un des plus grands bénéfices en thérapeutique à l'heure actuelle des cannabinoïdes correspond à leur effet antiémétique. L'intérêt de ces composés dans le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse est aujourd'hui bien connu. Des dizaines d'études ont été réalisées à ce sujet. Entre 1979 et 1986, une étude a été réalisée dans l'Etat du Nouveau-Mexique : 256 personnes atteintes de cancer et sous chimiothérapie ont consommé du cannabis soit fumé, soit ingéré sous forme de gélules. L'intensité des nausées sur une échelle de 1 (pas de nausées) à 5 (très fortes nausées) est passée de 4,5 à 2 en moyenne chez ces patients. De même, l'intensité des vomissements est passée de 4,3 à 1,7. Les dérivés cannabinoïdes semblent efficaces au même titre dans le traitement des nausées et vomissements induits par la thérapie antirétrovirale chez les patients atteints de SIDA/VIH. Cette action antiémétique est généralement couplée à l'effet orexigène du cannabis. En stimulant l'appétit, ces composés présentent un intérêt pour les patients dénutris atteints de pathologies chroniques (cancers, SIDA, maladie d'Alzheimer...)

De part leur effet immunosuppresseur, les cannabinoïdes ont montré des bénéfices dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires comme la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. De nombreux témoignages de patients ont été rapportés mais peu d'études cliniques ont été réalisées à ce sujet. Le THC réduirait la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le $\text{TNF}\alpha$. De plus, le THC-COOH, un des métabolites majeurs du THC, aurait une forte action anti-inflammatoire en inhibant les cyclooxygénases induites par l'inflammation (blocage sélectif de certaines COX). Par extension, ces composés présentent également un intérêt dans le traitement des allergies. En 2003, l'université du Michigan a réalisé une étude sur des souris : des allergies artificielles à une substance à base d'albumine ont été provoquées chez ces animaux. Dans les 24 heures, les scientifiques ont observé chez ces souris une augmentation du taux de certaines cytokines pro-inflammatoires et une élévation du taux d'immunoglobulines E (IgE). Après administration de THC et de cannabinol (CBN), l'ensemble des symptômes allergiques observés se sont atténués et les paramètres de l'inflammation sont revenus à la normale. De manière plus résumée, le cannabis a également présenté des effets bénéfiques dans une multitude d'autres maladies comme certaines dyspnées par effet bronchodilatateur, certaines pathologies cardiovasculaires (hypertension, infarctus du myocarde...), les acouphènes, le hoquet... Peu d'études cliniques ont été réalisées pour certaines de ces pathologies mais de nombreux témoignages de plusieurs patients à travers le monde ont été rapportés.

Ce chapitre nous aura permis de traiter l'ensemble des généralités concernant le cannabis en thérapeutique (phytocannabinoïdes, système endocannabinoïde et effets des cannabinoïdes exogènes sur l'organisme). En étudiant la pharmacologie, la pharmacognosie et la pharmacocinétique de ces composés, nous avons pu mettre en évidence de nombreuses propriétés thérapeutiques et de nombreux bénéfices à exploiter dans la médecine actuelle. Nous avons également mis en évidence certains dangers liés à la consommation de cannabis à long terme en opposition à ses bienfaits. Il est temps à présent de s'intéresser plus en détail au seul médicament dérivé du cannabis ayant obtenu une AMM en France : le Sativex®.

Comment ce médicament se présente-t-il ? Comment l'utilise-t-on ? Quels sont les bénéfices pour les patients souffrant de sclérose en plaques ? Par extension, quelles sont les innovations thérapeutiques et les perspectives qui en découlent ?

Chapitre 3 : le Sativex[®] dans le traitement des douleurs neuropathiques et spastiques de la sclérose en plaques. Les perspectives thérapeutiques à court terme du cannabis médical

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser plus en détail au Sativex[®]. Nous allons tout d'abord aborder quelques points concernant la pathologie : la sclérose en plaques. Nous étudierons ensuite les caractéristiques du médicament : mécanisme d'action, effets indésirables, contre-indications, modalités d'emploi, bénéfices réels pour les patients, études comparatives d'efficacité... Ceci nous permettra d'établir une fiche conseil destinée principalement aux pharmaciens d'officine. Elle nous permettra d'une part de mieux comprendre son rôle dans la dispensation du Sativex[®] et d'autre part constituera un outil de conseil optimal pour améliorer la prise en charge du patient avec son traitement. L'étude de ce médicament nous permettra d'élargir notre champ de recherches et d'aborder, par ce fait, les principales innovations thérapeutiques qui découlent du cannabis médical à l'heure actuelle, à savoir un bénéfice attendu dans le traitement de la schizophrénie, du glaucome, du diabète de type 2 et du syndrome de Dravet (Epidiolex[®]). Ces avancées considérables dans certains pays étrangers pourront-elles un jour s'exporter en France ?

1. Sativex[®] et sclérose en plaques

1.1. Quelques éléments de pathologie

1.1.1. Définition et épidémiologie

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central. Elle se caractérise par une activation du système immunitaire dirigée contre la gaine de myéline entourant les axones des neurones. La principale conséquence est la formation de lésions en plaques présentant un aspect « scléreux » (d'où le nom de la maladie). C'est une affection fortement invalidante entraînant des troubles moteurs, sensitifs et cognitifs plus ou moins graves selon l'avancée de la maladie.

La maladie se déclare généralement chez les jeunes adultes (30 ans environs). 80 000 personnes en sont atteintes en France à l'heure actuelle. Il semble également que les femmes soient plus sensibles que les hommes (sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes).

Les causes de cette maladie demeurent inconnues. Il semble néanmoins que l'environnement joue un rôle dans l'apparition de la sclérose en plaques. La répartition des cas à travers le monde n'est pas homogène et il existe un gradient Nord-Sud pour l'hémisphère Nord et un gradient Sud-Nord pour l'hémisphère Sud (autrement dit, plus on s'éloigne de l'équateur, plus la prévalence est élevée). On a noté également de grandes

variations au sein d'un même pays, ce qui suggère l'intervention d'un facteur ethnique : c'est le cas par exemple en Hongrie, en Italie, en Suisse et en Afrique du Sud. Il semble que les populations scandinaves soient le plus à risque.

Il est à présent également bien admis qu'il existe une susceptibilité génétique pour la sclérose en plaques. 10 à 15% des patients atteints de SEP présentent dans leur famille un autre membre atteint de la même maladie. Il semble que cette maladie soit polygénique, 29 gènes potentiellement impliqués ont été identifiés, majoritairement des gènes ayant un rôle pour le système immunitaire. Le gène HLA (*Human Leucocyte Antigen*) faisant partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et situé sur le chromosome 6 semble jouer un rôle important. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) permet au système immunitaire de différencier les éléments du « soi » de ceux du « non soi ». Ceci paraît donc totalement plausible car rappelons-le, dans la SEP, le système immunitaire est dirigé contre des éléments du « soi ».

Il existe d'autre part une hypothèse infectieuse pour la SEP. En effet, il a été prouvé que de nombreux virus pouvaient entraîner une démyélinisation et induire des troubles neurologiques. Chez la chèvre et le mouton par exemple, les lentivirus provoquent des leucoencéphalomyélites. Chez l'Homme, on suspecte principalement les virus de la rage, de la rougeole, des oreillons, de l'herpès, de la varicelle... Ces infections virales entraîneraient une diminution de la tolérance immunitaire vis-à-vis des protéines de la myéline. On a également détecté des taux d'anticorps sériques plus élevés chez les patients atteints de sclérose en plaques que dans la population générale. Des bactéries ont également été suspectées comme le spirochète *Borrelia burgdorferi* responsable de la maladie de Lyme ou encore *Chlamydia pneumoniae*. Cependant à l'heure actuelle, aucun agent infectieux spécifique de la SEP n'a été isolé de façon certaine... [39][40]

1.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie exacte de la maladie reste à ce jour inconnue. Des lymphocytes activés parviennent à franchir la barrière hémato-encéphalique et se dirigent contre des antigènes spécifiques de la myéline comme la *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) et la *Myelin Basic Protein* (MBP). Une réaction inflammatoire intense se déclenche en regard de cette activation, d'autres cellules sont recrutées, des cytokines sont sécrétées, et ainsi le processus de destruction de la myéline se maintient.

La principale conséquence est la formation de lésions de démyélinisation en plaques. Ces plaques peuvent se situer à n'importe quel endroit du système nerveux central : cervelet, tronc cérébral, moelle épinière, chiasma optique, ce qui explique ainsi la diversité des symptômes rencontrés. On distingue deux types de plaques :

- Les plaques récentes où la démyélinisation est en cours. On y trouve de nombreuses cellules de l'immunité (lymphocytes T, macrophages...). On y observe également un œdème inflammatoire. Dans ces plaques, les axones sont encore relativement préservés
- Les plaques chroniques où la démyélinisation est terminée. Dans ce cas, les axones sont totalement altérés

Il est possible au fil du temps d'observer une remyélinisation relative des neurones, mais celle-ci n'est pas suffisante pour rétablir de manière optimale la transmission neuronale, suggérant que la cellule de Schwann est peu fonctionnelle. [41]

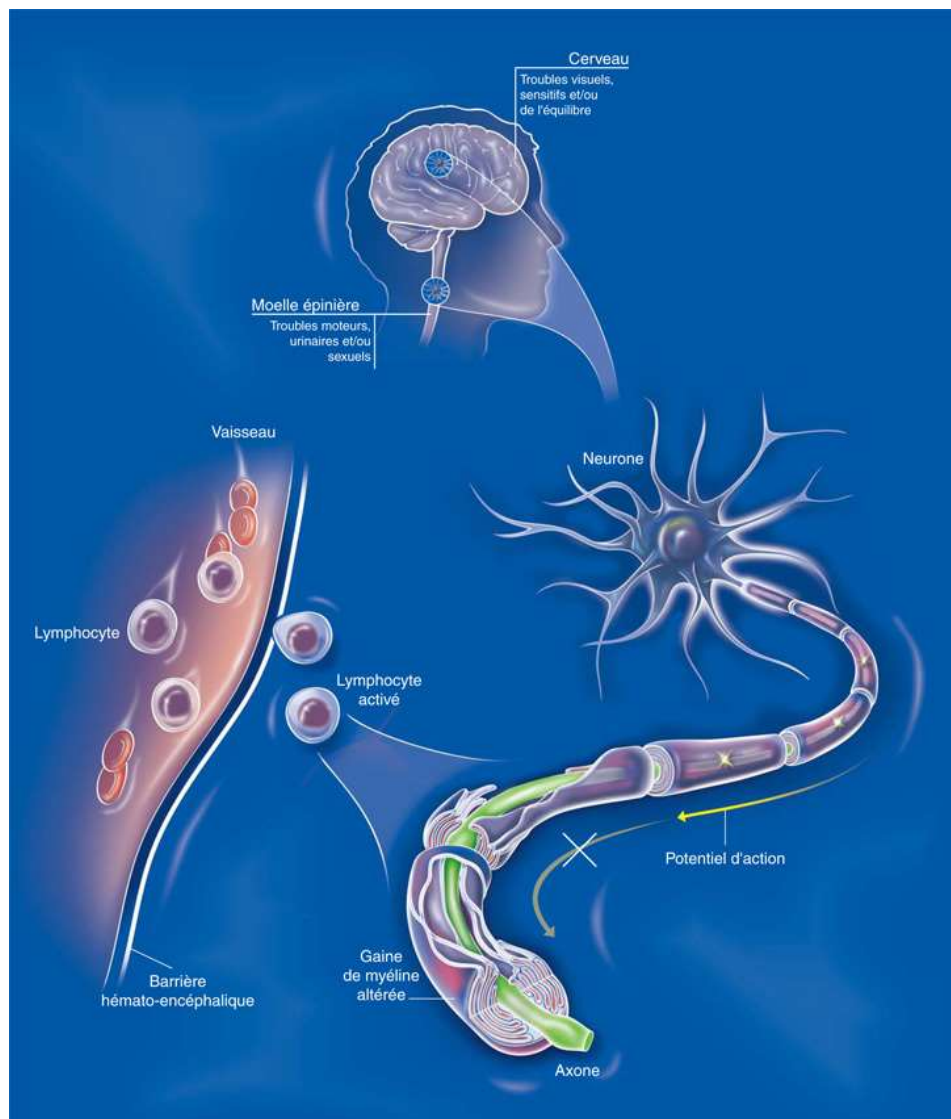


Figure 27 : physiopathologie simplifiée de la SEP (INSERM)

1.1.3. Manifestations cliniques

L'évolution de la maladie se caractérise par deux phases distinctes :

- Une phase de début où les manifestations cliniques sont monosymptomatiques ou polysymptomatiques. Dans cette phase clinique, on observe majoritairement des troubles moteurs comme des paralysies flasques, des monoparésies, des hémiparésies... Ces troubles neurologiques se traduisent par une difficulté de la marche, une fatigabilité accrue, des lourdeurs des membres. On observe également au cours de cette phase une neuropathie optique se traduisant par une baisse progressive de l'acuité visuelle. Des troubles sensitifs sont par ailleurs possibles :

ils se traduisent par des douleurs et des paresthésies (picotements, fourmillements, sensation de décharges...). L'atteinte du cervelet se manifeste par des troubles de la marche et de la coordination des mouvements, de la rigidité et des spasmes, voire un syndrome extrapyramidal. Peuvent s'ajouter à ces symptômes révélateurs des troubles sphinctériens, sexuels et urinaires (impériosités, incontinence, impuissance...)

- Une phase d'état après quelques années d'évolution où l'ensemble des symptômes cités ci-dessus s'expriment et invalident progressivement le malade : paralysie, marche impossible, dyskinésies, contractures... S'ajoutent au fil du temps des troubles cognitifs : mémoire défaillante, difficultés de concentration, fatigue chronique, syndrome dépressif

De plus, la sclérose en plaques est une maladie évoluant par poussées et il existe différentes formes cliniques :

- Dans 85% des cas, la forme est dite « rémittente ». Elle se caractérise par une succession de poussées et de périodes de rémission. Une poussée dure en général quelques jours. Dans cette forme clinique, l'état du patient ne semble pas s'aggraver au cours du temps et en dehors des poussées,
- Néanmoins, la majorité des patients présentant une forme rémittente évoluent vers la forme secondairement progressive avec aggravation des symptômes au fil du temps et entre les poussées,
- Chez certains patients et surtout ceux déclarant la maladie après 40 ans, la forme est dite primitivement progressive. Dans ce cas, l'évolution clinique est imprévisible au cours du temps et le handicap est important dès l'apparition des premiers symptômes,
- Dans de rares cas, il existe une forme très sévère appelée « primitivement progressive avec poussées surajoutées ». Elle se rapproche de la forme citée ci-dessus avec en plus des « pics » d'évolution au cours du temps. [41]

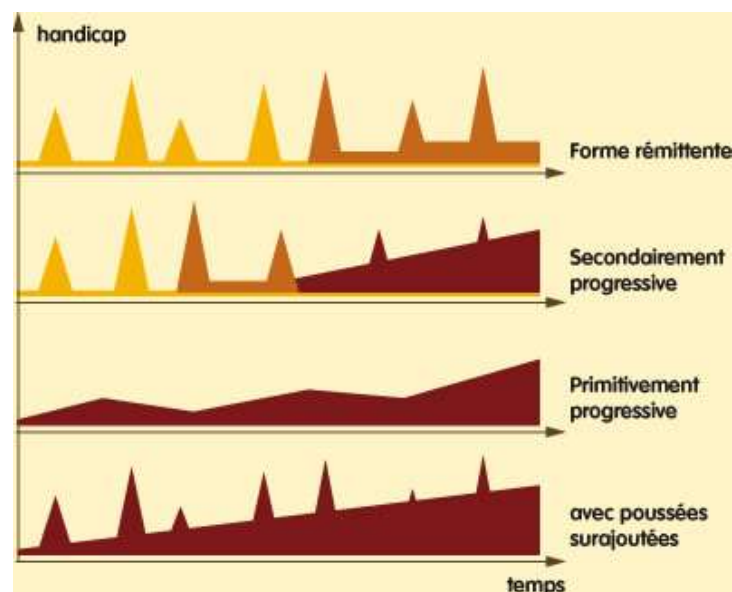


Figure 28 : les différentes formes cliniques de la SEP [42]

1.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de SEP est un diagnostic d'exclusion : il est difficile à poser et se base sur 5 arguments :

- La dissémination des lésions dans le temps,
- La dissémination des lésions dans l'espace,
- La présence d'un processus inflammatoire central,
- L'absence d'une autre maladie évolutive,
- Une protéinorachie avec parfois une lymphocytose.

Le diagnostic positif se fait par une IRM de l'encéphale. [41]

1.1.5. Traitements

Les traitements actuels ne sont pas utilisés à visée curative mais ont pour double objectif de réduire les poussées ainsi que l'évolution de la pathologie. On distingue deux types de stratégies thérapeutiques :

- Le traitement de fond qui vise à réduire le processus inflammatoire. Les corticoïdes (Solumedrol[®], Cortancyl[®]) constituent la référence pour ce traitement de fond en modulant l'activité immunitaire. Ils présentent néanmoins à long terme de nombreux effets néfastes : infections récurrentes, ostéoporose, intolérance au glucose et hypertension artérielle. Les immunomodulateurs comme l'interféron β (Avonex[®]) sont également largement utilisés, ils réduisent l'activation des lymphocytes T et la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires. Les immunosuppresseurs sont réservés pour le traitement des formes sévères de la maladie : il s'agit majoritairement d'anticorps monoclonaux comme le natalizumab (Tyzabri[®]). Les immunosuppresseurs plus conventionnels comme le mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) présentent une efficacité plus limitée.
- Le traitement des symptômes qui a pour objectif principal d'améliorer la qualité de vie des patients et de les aider à vivre au mieux avec leur maladie. Une prise en charge par un kinésithérapeute est nécessaire lorsque le patient présente des troubles de la marche ainsi que des déséquilibres des mouvements. De la même manière, un suivi psychologique peut être mis en place d'une part pour aider le malade à accepter sa maladie et d'autre part pour traiter certains troubles psychiques liés à la progression de la pathologie. Les antalgiques peuvent être utilisés pour réduire certaines douleurs, de la même façon, certains médicaments spécifiques comme l'oxybutinine (Ditropan[®]) améliorent les désagréments urinaires. La réduction de la spasticité semble également très importante pour soulager les malades, plusieurs stratégies médicamenteuses peuvent être employées à cet effet et nous verrons l'importance du Sativex[®] dans ce cas bien précis. [39]

1.2. Place du Sativex[®] dans le traitement symptomatique de la SEP

1.2.1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [43]

1.2.1.1. Présentation, galénique

Le médicament se présente sous la forme d'un spray buccal avec pulvérisateur. Chaque pulvérisation (pré-dosée) de 100 µL contient 2,7 mg de Δ -9-tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol (CBD). Cette association porte le nom de nabiximols. La solution de couleur jaune-brunâtre est obtenue à partir de deux extraits mous de *Cannabis sativa* (feuille et fleur). Le solvant d'extraction est le dioxyde de carbone liquide. Chaque pulvérisation contient également 0,04 g d'éthanol.



Figure 29 : présentation du médicament et du conditionnement [44]

1.2.1.2. Indications, mécanisme d'action, pharmacocinétique

Ce médicament a pour l'heure actuelle qu'une seule indication : traitement de la spasticité modérée à sévère des patients atteints de SEP chez lesquels les traitements antispastiques standards ont échoué.

Le THC contenu dans le Sativex[®] est un agoniste des récepteurs CB₁ et CB₂. En agissant au niveau central et en modulant la neurotransmission de manière rétrograde, ce composé mime les endocannabinoïdes et régule les mouvements en réduisant ainsi de manière considérable la spasticité et la rigidité des membres (cf chapitre 2, 2.3.1.1.).

L'absorption après pulvérisation buccale est rapide, les composés actifs arrivent dans la circulation sanguine en environs 15 minutes avec une bonne tolérance et peu d'effets psychoactifs par effet protecteur du CBD. La C_{max} est atteinte en 45 à 120 minutes. Les

concentrations sanguines sont variables entre les individus et même pour un patient donné au cours du temps. Néanmoins, ces valeurs sont très inférieures à celles observées après consommation de cannabis fumé. Après absorption, le THC et le CBD subissent un premier passage hépatique et se stockent dans les tissus adipeux où ils seront progressivement relargués dans la circulation sanguine à des doses infra-thérapeutiques pendant environ 4 semaines. Le métabolisme a lieu dans le foie et se fait en plusieurs réactions complexes : le THC sera transformé notamment en 11-OH-THC et en THC-COOH. Le CBD quant à lui sera transformé en 7-OH-CBD. L'élimination se fait par voie urinaire et fécale, les demi-vies sont de 1,94 à 5,25 heures pour le THC et de 5,28 à 9,36 heures pour le CBD.

1.2.1.3. Posologie

L'administration se fait par pulvérisation buccale exclusivement. L'évolution du traitement et la posologie sont contrôlés par un médecin spécialiste. L'emploi de ce médicament se fait généralement en deux phases distinctes :

- La phase de titration permet de déterminer la dose optimale. Le patient augmente alors de lui-même progressivement le nombre de pulvérisations par jour jusqu'à obtenir une réponse satisfaisante tout en ne dépassant pas la dose maximale de 12 pulvérisations par jour. L'adaptation posologique suit un schéma précis (figure 31),
- La phase d'entretien où le patient maintient aussi longtemps que possible sa dose optimale. Celui-ci peut alors répartir à sa guise les pulvérisations au cours de la journée selon ses besoins et son état. Lors de poussées ou lors d'apparition de complications liées à l'évolution de la pathologie, une modification de cette dose optimale peut s'avérer nécessaire. Dans tous les cas, si aucune amélioration n'est visible au bout de 4 semaines, le traitement doit être arrêté.

L'utilisation du Sativex[®] est déconseillée pour les personnes de moins de 18 ans. Une surveillance particulière et une adaptation posologique doivent être réalisées pour les insuffisants rénaux et hépatiques.

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Figure 30 : schéma posologique à utiliser lors de la phase de titration [43]

1.2.1.4. Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications

Le Sativex[®] est contre-indiqué :

- Pour les personnes possédant une hypersensibilité aux cannabinoïdes,
- Pour les personnes ayant des antécédents connus de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie, de psychoses et de dépression,
- Pour les femmes qui allaitent.

Ce médicament possède également plusieurs précautions d'emploi :

- Surveillance particulière pour les patients présentant des troubles cardiovasculaires graves,
- Précaution d'emploi en cas d'antécédent d'épilepsie ou d'épisodes convulsifs,
- Surveillance particulière pour les insuffisants rénaux et hépatiques,
- Utilisation d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et 3 mois après son arrêt pour les femmes et les hommes en âge de procréer,
- Non utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Les effets indésirables suivants ont été notés:

- Réactions au niveau de la muqueuse buccale : douleur, gêne, picotements, dysgueusie... Cet effet indésirable est fréquent surtout en début de traitement,
- Sensations d'étourdissement, de fatigue surtout au début du traitement et durant la phase de titration. Quelques rares cas d'évanouissement et de perte de connaissance ont été notés,
- Plus rarement, il a été observé des troubles psychiatriques : hallucinations, changement de l'humeur, anxiété, voire l'apparition d'idées suicidaires : dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté,
- Risque de chutes par diminution de la force musculaire surtout si le patient prend d'autres myorelaxants associés comme les benzodiazépines,
- Le risque de dépendance au Sativex[®] est nul et il n'y a pas de syndrome de sevrage après arrêt brutal du traitement.

D'une manière générale, le médicament est bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents sont des irritations de la muqueuse buccale, de la fatigue et des étourdissements disparaissant rapidement après quelques semaines de traitement.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, Sativex[®] est contre-indiqué avec aucune autre molécule active mais il existe certaines associations déconseillées :

- Avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP450 : itraconazole, macrolides...
- Avec les inducteurs enzymatiques du CYP450 : rifampicine, millepertuis...
- Avec les médicaments sédatifs et myorelaxants : baclofène, benzodiazépines, hypnotiques,
- Avec l'alcool.

1.2.1.5. Règles de prescription et de dispensation [45]

Sativex[®] est un médicament appartenant à la classe des stupéfiants, sa prescription et sa dispensation sont donc soumises à des règles strictes :

- Prescription initiale hospitalière semestrielle et réservée à certains spécialistes : neurologues et médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation
- Prescription limitée à 28 jours
- Prescription sur ordonnance sécurisée, nombre d'unités de prise et dosage inscrits en toutes lettres manuellement ou informatiquement
- Renouvellement non restreint
- Délai de 3 jours pour la présentation de l'ordonnance
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur

1.2.2. Etudes cliniques

1.2.2.1. Etudes d'efficacité [46]

3 études d'efficacité contre placebo ont été réalisées (GWMS 0106, GWCL 0403, GWSP 0604).

L'étude GWMS 0106 (en double aveugle) s'est déroulée entre 2002 et 2004 au Royaume-Uni et en Roumanie. 189 patients atteints de SEP et présentant des troubles spastiques non soulagés par les traitements conventionnels ont participé à cette étude. Parmi eux, 65 personnes ont reçu un placebo et 124 du Sativex[®]. Les modalités du traitement étaient définies par les patients eux-mêmes en auto-titration. L'estimation de la sévérité de la spasticité était définie par une auto-évaluation à l'aide d'une échelle numérique : de 0 (pas de spasticité) à 10 (spasticité insupportable). Après 6 semaines de traitement, les résultats suivants ont été observés :

	Groupe placebo	Groupe Sativex[®]
Auto-évaluation de la spasticité initiale	5,39	5,49
Variation après 6 semaines de traitement	-0,63	-1,18
Différence placebo-SATIVEX [®]	-0,52	

Tableau I : résultats de l'étude GWMS 0106

Conclusion : le Sativex[®] a présenté une différence d'efficacité contre le placebo de -0,52 points sur l'échelle d'auto-évaluation de la spasticité, ce qui correspond à une différence de 18% de répondeurs au traitement.

L'étude GWCL 0403 s'est déroulée (en double aveugle) selon le même principe pour 337 patients d'âge moyen 48 ans et atteints de SEP avec une spasticité non soulagée par les traitements conventionnels. 167 personnes ont été traitées par du Sativex[®] et 170 ont reçu le placebo. Après 14 semaines de traitement, les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence une différence thérapeutique significative entre le placebo et le Sativex[®] (variation de -0,23 points sur l'échelle de la spasticité par rapport au placebo, ce qui correspond à une différence de 6% de répondeurs).

C'est l'étude GWSP 0604 qui a été la plus significative. Elle s'est déroulée entre 2008 et 2009 au Royaume-Uni, en Espagne, en Pologne, en République Tchèque et en Italie. Se basant sur le même principe que les deux précédentes (auto-évaluation de la spasticité par le patient avant et après traitement), cette étude s'est déroulée en deux étapes :

- Une période de pré-inclusion en simple aveugle où les patients ont reçu du Sativex[®] quotidiennement pendant 4 semaines,
- Une période randomisée en double-aveugle contre placebo pendant 12 semaines pour les personnes ayant présenté une diminution d'au moins 20% de la spasticité durant la période de pré-inclusion.

572 personnes ont participé à la phase de pré-inclusion et 241 ont été retenues pour être randomisées. Après 12 semaines de traitement, les résultats ont permis de mettre en évidence une variation de -0,84 points sur l'échelle de la spasticité par rapport au placebo ce qui correspond à une différence de 23% de répondeurs.

Se basant sur ces 3 études cliniques, il a été estimé que Sativex[®] réduisait la spasticité non soulagée par les traitements antérieurs chez 10 à 20% des patients atteints de SEP avec troubles spastiques. Deux des trois études ont présenté des résultats cliniquement pertinents modestes. Se basant sur ces conclusions, la HAS a estimé que le Service Médical Rendu (SMR) apporté par Sativex[®] était faible et propose de ce fait un taux de remboursement par la sécurité sociale de 15%. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est quant à elle inexistante. Il est également reproché au médicament de ne pas présenter un conditionnement sécurisé pour les enfants (bouchon sécurisé) qui limiterait le risque d'intoxications graves. Les conclusions sévères de la HAS remettent en cause l'efficacité réelle de ce traitement, mais que penser alors des nombreux témoignages positifs rapportés et du fait que ce médicament soit commercialisé dans de nombreux pays étrangers ? Encore une fois, la polémique entourant le Sativex[®] reste grande. Même si son efficacité semble limitée, elle est pourtant bien réelle et d'autres études cliniques réalisées à l'avenir viendront peut-être confirmer cela.

1.2.2.2. Etudes cliniques de tolérance/effets indésirables [43][46][47]

L'analyse des effets indésirables et du profil de tolérance du Sativex[®] est issue des trois études cliniques citées ci-dessus. Au total, 805 personnes ont utilisé ce médicament. Parmi elles, 78% ont présenté au moins un effet indésirable (contre 66,4% pour le placebo) et

9,8% ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (contre 4,7% pour le placebo). Les événements indésirables suivants ont été notables :

- Vertiges et vision trouble,
- Troubles gastro-intestinaux,
- Fatigue, asthénie, chutes,
- Troubles neuropsychiatriques : altération de la mémoire, dissociation, modifications de l'humeur, somnolence, troubles de l'attention.

Des effets indésirables graves ont été notés chez 4,6% des patients (contre 3,2% pour le placebo). Aucun cas de pharmacovigilance notable n'a été rapporté dans les pays étrangers où le médicament est déjà commercialisé.

Dans une autre étude concernant la toxicité cardiovasculaire (intervalle QT), il a été démontré que l'utilisation du spray buccal à des doses thérapeutiques était bien tolérée sur le plan cardiaque.

Une autre étude a été réalisée en Allemagne en 2014. L'objectif était de déterminer si la prise de Sativex[®] pouvait altérer de manière significative la conduite automobile (effets négatifs sur le système nerveux central, altération de l'attention et étourdissements). Cette étude a été réalisée sur une période de 4 à 6 semaines pour 33 patients atteints de SEP avec troubles spastiques et utilisant le spray buccal. Cinq tests standardisés permettant de déterminer la qualité de la conduite automobile ont été réalisés avant la prise du médicament et après 5 semaines de traitement. Après comparaison des tests initiaux et finaux, il a été observé que 31 patients ont conservé leur capacité de conduite et uniquement 2 ont vu celle-ci se détériorer légèrement. Il a été conclu que le Sativex[®] n'influe pas de manière significative la capacité à conduire et permettait ainsi aux patients de conserver une bonne qualité de vie.

L'ensemble de ces études nous permet ainsi de conclure que ce spray buccal est généralement bien toléré par les patients avec peu d'effets indésirables notoires, un bon maintien de la qualité de vie et un risque faible de survenue d'événements graves.

1.2.2.3. Etudes comparatives [38]

Il existe peu de données à l'heure actuelle en ce qui concerne la comparaison du Sativex[®] avec d'autres médicaments utilisés dans la même indication. Une étude a tout même été réalisée sur l'utilisation du THC dans le traitement des douleurs. En effet, même si le Sativex[®] a pour l'heure actuelle une unique indication dans le traitement de la spasticité, il est encore à l'étude dans l'atténuation des douleurs neuropathiques également attribuées à la sclérose en plaques.

Dans les années 1970, une étude réalisée chez 36 patients atteints de cancer a démontré que la prise de 10 à 20 mg de THC est tout aussi efficace pour traiter la douleur que 60 à 120 mg de codéine. Toutefois, des effets indésirables ont été rapportés par ces patients : modifications de l'humeur, euphorie, angoisse... Le Sativex[®] pourrait ainsi très bien constituer un traitement efficace des douleurs neuropathiques en association avec d'autres antalgiques comme les opiacés.

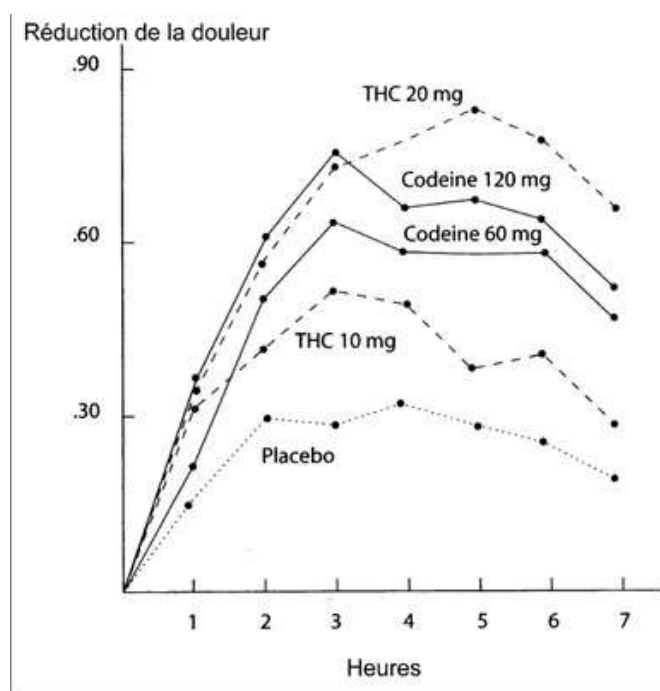


Figure 31 : comparaison des effets d'un placebo, du THC et de la codéine dans la réduction de la douleur (étude menée dans les années 1970 aux Etats-Unis) [38]

En ce qui concerne la spasticité liée à la sclérose en plaques, les études cliniques réalisées (citées ci-dessus) ont mis en évidence une efficacité modeste du médicament. De ce fait, et même si cette molécule semble soulager de nombreux patients, l'utilisation des antispastiques « conventionnels » reste prioritaire. Il s'agit principalement des benzodiazépines, du baclofène (Lioresal®) et du dantrolène (Dantrium®). Le spray buccal présente un intérêt lorsque le patient ne répond que partiellement ou pratiquement plus à ces traitements, on l'utilisera alors généralement en association avec ces molécules courantes.

Nous pouvons ainsi conclure que le Sativex® a bien un rôle réel dans le traitement symptomatique de la sclérose en plaques. Néanmoins, la polémique reste vive autour de ce médicament : certains considèrent face aux études cliniques réalisées que ce spray buccal n'est pas assez efficace alors que d'autres ne jurent que par lui. Quelles sont les innovations thérapeutiques qui découlent du Sativex® ?

2. Les innovations thérapeutiques liées au cannabis médical

2.1. Schizophrénie et cannabidiol (CBD) [48]

La schizophrénie est une maladie psychiatrique de la classe des psychoses. Elle est caractérisée par un ensemble de symptômes tels que les délires, les hallucinations et une modification profonde et durable de la personnalité. Cette pathologie touche 0,6% de la population mondiale et environs 600 000 personnes en France. Les premiers symptômes apparaissent généralement à l'adolescence entre 15 et 25 ans et il semble que les hommes y soient plus sensibles. L'entrée dans la maladie se fait généralement par une Bouffée Délirante Aigüe (BDA).

Les causes exactes de la maladie restent inconnues, cependant il semble que la génétique joue un rôle important dans le déclenchement de celle-ci. La mutation ponctuelle de certains gènes impliqués dans la plasticité neuronale et la présence de certains variants génétiques augmentent le risque de développer ce désordre psychiatrique. L'environnement social et psychologique semble également jouer un rôle important. La physiopathologie exacte est à l'heure actuelle inconnue, mais on suspecte en grande partie comme responsables des désordres de la transmission dopaminergique au niveau du système nerveux central.

Les manifestations cliniques et les symptômes se classent généralement en deux catégories distinctes :

- Les symptômes positifs sont les plus visibles. Il s'agit de la paranoïa, des hallucinations visuelles et auditives, des idées délirantes incohérentes, multiples à thématiques diverses,
- Les symptômes négatifs témoignent d'un appauvrissement émotionnel. Il s'agit du repli sur soi, de la froideur affective avec un contact de nature autistique, de la bizarrerie, de l'ambivalence et de la dissociation.

Il existe également différentes formes cliniques :

- La forme paranoïde est la plus répandue, on observe alors majoritairement des symptômes positifs,
- La forme hébéphrénique où on observe majoritairement des symptômes négatifs,
- La forme dysthymique avec variation continue de l'humeur (également appelée schizophrénie affective),
- La forme héboïdophrénique avec un délire axé sur la psychopathie et la perversion.

L'évolution de la maladie est souvent imprévisible :

- 25% des patients vont guérir,
- 25% des schizophrénies ont un mauvais pronostic,

- 50% des cas vont avoir une évolution chaotique.

La prise en charge thérapeutique est complexe. De nombreux médicaments agissant sur le système dopaminergique et sérotoninergique permettent aux patients à l'heure actuelle d'avoir une vie plus ou moins normale : il s'agit des neuroleptiques et des antipsychotiques (rispéridone, olanzapine, halopéridol, cyamémazine...). D'autres traitements non médicamenteux peuvent être utilisés comme l'électroconvulsivothérapie ou la prise en charge cognitivo-comportementale par un psychologue.

Il est à présent admis que le THC est un haut facteur de risque pour le développement de la schizophrénie. Néanmoins le CBD ou cannabidiol, un autre cannabinoïde, exerce un effet antipsychotique certain. Il semblerait qu'il contrebalance tous les effets psychoactifs du THC et agisse sur l'encéphale de manière complètement opposée. Son mécanisme d'action exact est encore inconnu mais quelques éléments de pharmacologie ont déjà été mis en avant : contrairement au THC, le CBD ne présente pas d'affinité pour les récepteurs CB₁ et CB₂. Néanmoins, il interagit avec de nombreux systèmes non cannabinoïdes : augmentation de la concentration en anandamide, effets sur le système sérotoninergique, action sur les récepteurs vanilloïdes de type 1, modification des flux calciques intracellulaires.[49]

Se basant sur l'hypothèse que l'augmentation du taux d'anandamide induite par le CBD était à l'origine de l'atténuation des symptômes psychotiques, une étude a été réalisée à Cologne en Allemagne en 2012. 42 patients âgés de 18 à 50 ans et tous atteints de schizophrénie ont participé à cette étude. Celle-ci s'est déroulée en double aveugle dans le but de comparer l'effet du cannabidiol à l'amisulpride qui est un neuroleptique. 21 patients ont été traités par amisulpride et 21 par cannabidiol pendant 4 semaines consécutives. La dose initiale administrée était de 200 mg par jour avec augmentation progressive de la posologie pour atteindre un palier de 800 mg par jour. L'évaluation de la sévérité des symptômes psychotiques s'est faite à l'aide de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (*Positive And Negative Syndrome Scale*, PANSS), un outil de mesure largement utilisé pour tester l'efficacité d'un traitement antipsychotique.

Après 4 semaines d'étude et face aux résultats, les médecins ont conclu que le cannabidiol réduisait de manière significative les symptômes négatifs et positifs de la maladie (perte de points sur l'échelle PANSS, figure 33). Les résultats n'ont pas montré de différence réelle ni de supériorité d'efficacité du cannabidiol par rapport à l'amisulpride. Néanmoins, les patients traités par CBD ont rapporté nettement moins d'effets indésirables que ceux traités par le neuroleptique : syndrome extrapyramidal, prise de poids, galactorrhée... Ainsi, le cannabidiol pourrait constituer à l'avenir un traitement efficace de la schizophrénie, finalement autant efficace que les antipsychotiques standards mais avec une meilleure qualité de vie et moins d'effets indésirables. [50]

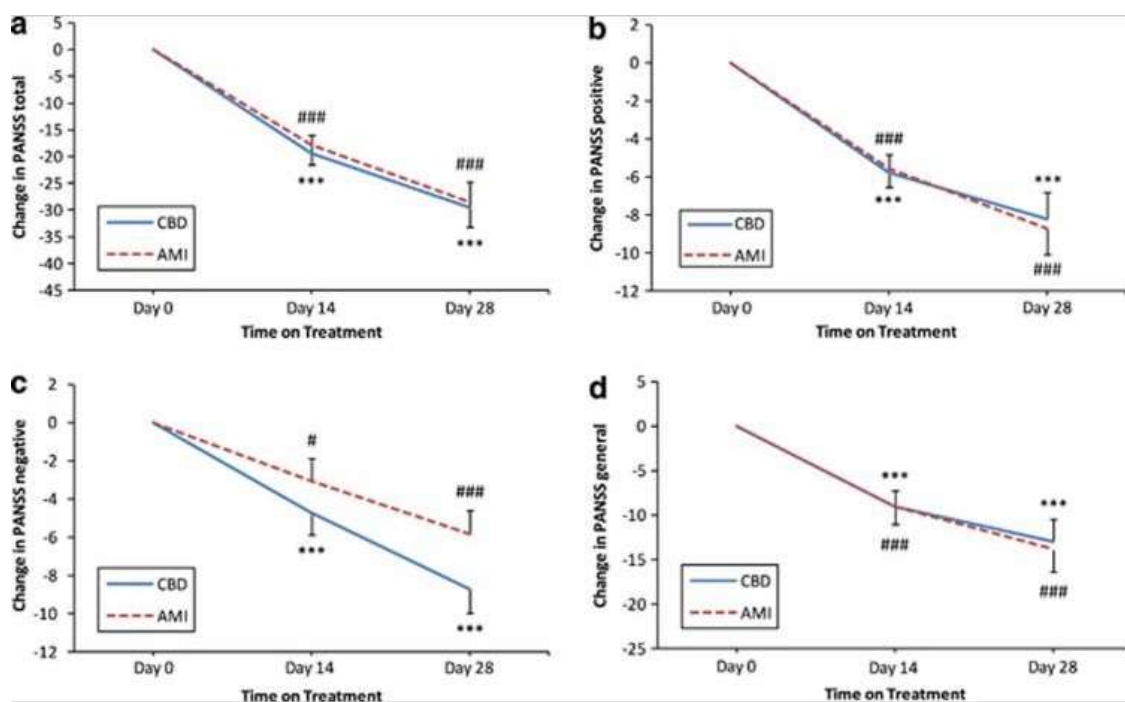


Figure 32 : amélioration des symptômes de la schizophrénie par l'amisulpride et le CBD (échelle PANSS positif, total, négatif et général) [50]

2.2. Syndrome de Dravet [51]

Le syndrome de Dravet ou Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson (EMSN) est une forme d'épilepsie touchant exclusivement les enfants. La maladie se déclare généralement avant l'âge d'un an et entraîne d'importants retards de croissance et des troubles de la coordination motrice. La prévalence en France est estimée de 1 sur 20 000 à 1 sur 40 000 naissances. Les garçons semblent plus sensibles que les filles à ce trouble neurologique.

Il semble que cette pathologie soit exclusivement d'origine génétique. La mutation ou l'absence du gène *SCN1A* localisé sur le chromosome 2 entraîne une altération des canaux sodiques voltage dépendants. La transmission nerveuse au niveau du système nerveux central est alors perturbée et des crises convulsives apparaissent.

La manifestation clinique la plus fréquente de ce syndrome correspond à des crises convulsives sévères et rapprochées, déclenchées généralement durant un épisode fébrile et pouvant évoluer vers l'état de mal épileptique. Plusieurs types de crises peuvent être observées :

- Les crises tonico-cloniques (le grand mal épileptique) en 3 phases avec perte de connaissance, convulsions et phase de récupération associée à une obnubilation,
- Les crises myocloniques sans perte de connaissance avec contractions musculaires synchrones,
- Les crises d'absence (le petit mal épileptique).

D'autres symptômes peuvent être observés comme des troubles du langage, un déficit de croissance avec retard d'apprentissage et des troubles de la coordination des mouvements. Cette pathologie sévère peut entraîner à l'âge adulte de nombreux troubles comportementaux et un décès prématuré dans 15% des cas.

La prise en charge thérapeutique la plus efficace correspond généralement à une association de deux antiépileptiques : le valproate de sodium et une benzodiazépine ou le valproate de sodium et le topiramate (qui peut être utilisé à partir de l'âge de deux ans). En cas de mal épileptique, une administration intraveineuse de diazépam (Valium®) ou de clonazépam (Rivotril®) est réalisée. Des stratégies thérapeutiques non médicamenteuses peuvent être associées : kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie et soutien psychologique.

De récentes études ont démontré que le cannabidiol permettait de réduire de manière significative les crises d'épilepsie observées dans le syndrome de Dravet. Un médicament va d'ailleurs déjà être commercialisé aux Etats-Unis par la même compagnie pharmaceutique ayant mis en place le Sativex® (GW pharmaceuticals) : il s'agit de l'epidiolex®.

Le mécanisme d'action exact est encore inexpliqué et plusieurs hypothèses ont été envisagées. Le cannabidiol réduirait les flux calciques intracellulaires excitateurs en agissant sur les mitochondries. D'autre part, il augmenterait les concentrations en anandamide ce qui aurait pour conséquence de réduire l'excitation des neurones. Cette molécule augmenterait également l'activité des récepteurs à la glycine qui est un neurotransmetteur inhibiteur. Ces mécanismes sont indépendants des récepteurs CB₁ et CB₂ mais ont tous pour conséquence la réduction de l'influx excitateur à l'origine des crises d'épilepsie. [52]

Une étude a été réalisée aux Etats-Unis entre 2014 et 2015 chez plusieurs jeunes sujets atteints du syndrome de Dravet et résistants aux traitements antiépileptiques standards. 214 patients âgés de 1 à 30 ans ont participé à cette étude. L'objectif était de déterminer si le CBD permettait de réduire la fréquence moyenne des crises d'épilepsie avec une bonne tolérance. Le CBD a été administré par voie orale à raison de 2 à 5 mg/kg/jour avec une dose maximale de 50 mg/kg/jour. Après 12 semaines de traitement, il a été observé que la fréquence moyenne des crises fut réduite de 36,5%. Le traitement fut généralement bien toléré mais quelques effets indésirables ont été rapportés :

- Somnolence (25%),
- Perte d'appétit (19%),
- Diarrhées (19%),
- Fatigue (13%).

Il a été conclu que le CBD présentait une réelle efficacité dans la réduction des crises d'épilepsie observées dans le syndrome de Dravet. Cette molécule pourrait constituer un espoir pour de nombreux patients résistants aux traitements standards d'autant plus qu'elle est bien tolérée. [53]

Une autre étude a été réalisée aux Etats-Unis en 2013 par l'université de Stanford chez 19 enfants atteints d'épilepsie rebelle. Ces patients avaient été traités auparavant par 12

antiépileptiques différents. Après introduction de cannabidiol dans le traitement, il a été rapporté une réduction des crises chez 84% des sujets. [54]

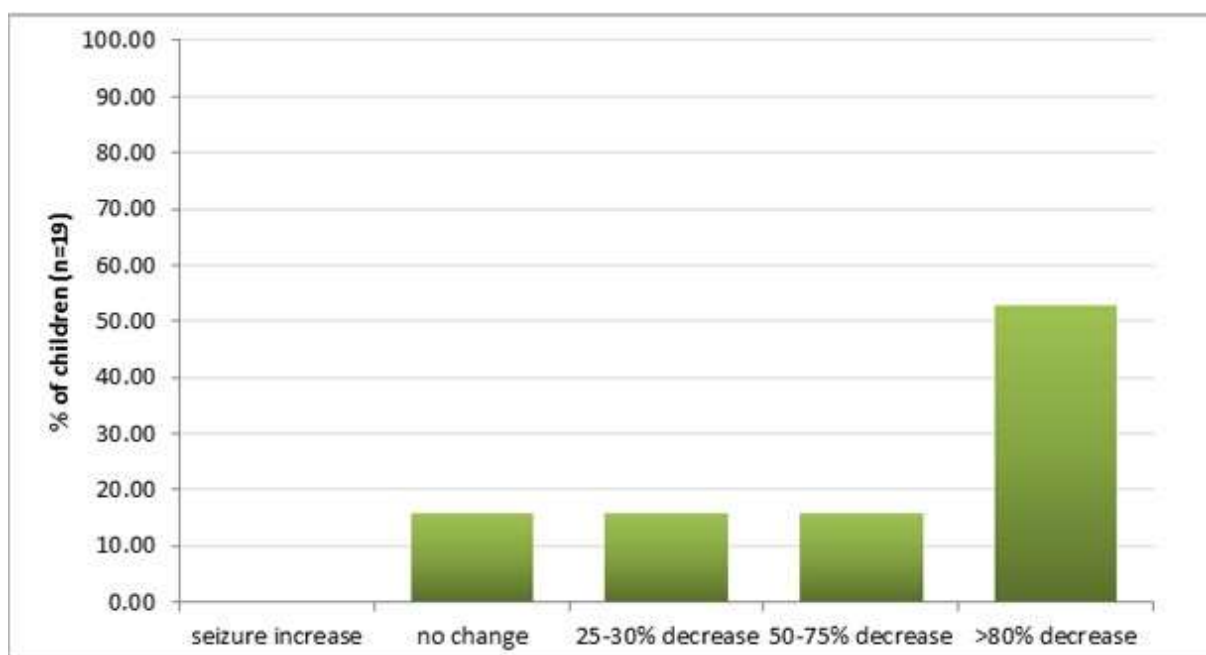


Figure 33 : effets du cannabidiol sur la fréquence des crises d'épilepsie (étude menée aux Etats-Unis en 2013 chez 19 enfants) [54]

2.3. Glaucome et diabète de type 2 [55]

Le glaucome est une pathologie oculaire caractérisée par une destruction progressive du nerf optique. Cette maladie se caractérise par une hypertonie oculaire c'est-à-dire une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil. L'humeur aqueuse ne s'évacue pas par le trabéculum, la pression intraoculaire augmente, ce qui entraîne une destruction progressive des cellules nerveuses du nerf optique. On distingue deux types de glaucomes :

- Le glaucome à angle ouvert où l'humeur aqueuse peut s'écouler jusqu'au trabéculum, c'est celui-ci qui n'assure plus ses fonctions. C'est la forme la plus répandue de la maladie, d'évolution lente et progressive,
- Le glaucome à angle fermé où l'humeur aqueuse ne s'écoule plus vers le trabéculum en raison d'un angle irido-cornéen étroit. C'est une forme sévère de la maladie, se manifestant par des crises brutales et souvent douloureuses.

Dans les deux cas, la vision est progressivement altérée d'abord au niveau périphérique puis progressivement au niveau central avec réduction du champ visuel pouvant aller jusqu'à la cécité complète. La pathologie est dans la majorité des cas asymptomatique et insidieuse.

Cette maladie concerne 1 à 2% de la population de plus de 40 ans. Les causes sont multiples : génétique, âge, diabète, hypertension, myopie.

La prise en charge thérapeutique associe chirurgie, laser et collyres à base de prostaglandines et de β -bloquants.

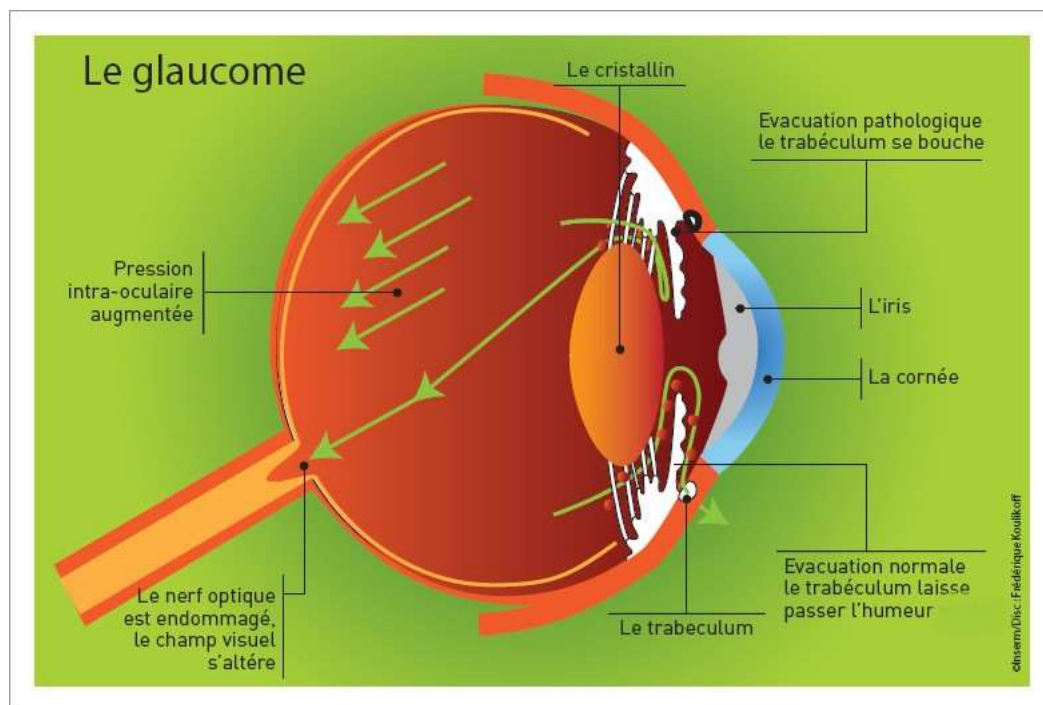


Figure 34 : physiopathologie simplifiée du glaucome (INSERM)

Dans les années 1970, il a été découvert que la consommation de cannabis réduisait la pression intraoculaire. Chez 11 patients, après absorption de 18 mg de THC, on a pu observer une réduction de cette pression de l'ordre de 25% en une heure. Des récepteurs aux cannabinoïdes sont présents au niveau de l'œil mais le mécanisme d'action exact de cet effet anti-glaucomeux est pour l'heure inconnu. Certaines hypothèses ont tout de même été avancées : le THC en agissant comme vasodilatateur sur les vaisseaux capillaires de l'œil exercerait un effet protecteur par rapport à l'augmentation de la pression à l'intérieur de celui-ci. De plus, par inhibition de certains canaux calciques et diminution de la sécrétion de noradrénaline, la production de l'humeur aqueuse serait réduite. Selon ces données, le THC pourrait alors très bien constituer un traitement du glaucome. Néanmoins, certains problèmes se posent : l'utilisation de ce composé sous forme de collyre semble difficile car les dérivés cannabinoïdes sont lipophiles et très faiblement solubles dans l'eau. De plus, l'emploi de préparations topiques pourrait entraîner des irritations et des dommages cornéens. La voie orale pourrait constituer une alternative, mais tous les effets psychoactifs néfastes du THC apparaîtraient. Enfin, l'effet anti-glaucomeux est rapide mais de courte durée. Il est donc pour l'heure actuelle difficile de mettre en place un composé stable et bien toléré mais l'avenir semble prometteur. [56][57][58]

Le diabète de type 2 est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique. C'est une maladie liée à l'âge qui apparaît généralement après 40 ans. Insidieuse et d'évolution lente, elle se caractérise par une insulino-résistance des cellules cibles à l'insuline

elle-même directement liée à l'hyperlipidémie, à l'obésité et à la sédentarité. La principale conséquence est l'apparition d'un phénomène d'hyperinsulinisme pour compenser les besoins des organes cibles en insuline. Cette sécrétion d'insuline finit ensuite par s'épuiser, ce qui aboutit à une hyperglycémie chronique. Longtemps asymptomatique, cette pathologie entraîne de nombreuses complications : artérielles, rénales, cardiaques et oculaires.

Le diabète de type 2 a des causes génétiques et environnementales. La sédentarité, le surpoids, l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypertension sont de grands facteurs de risque. On parle alors de syndrome métabolique. La prise en charge associe généralement une modification de l'hygiène de vie à 2 types de médicaments essentiels : les antidiabétiques oraux et l'insuline. [59]

Les cannabinoïdes jouent un rôle certain dans la régulation du métabolisme énergétique. L'activation des récepteurs CB₁ au niveau des adipocytes stimule la lipogenèse et favorise ainsi le gain pondéral. De plus, ces composés stimulent également l'appétit et ainsi favorisent indirectement la prise de poids. Ces données suggèrent que certains composés bloquant les récepteurs CB₁ pourraient donc très bien contribuer à réduire la prise de poids, à normaliser les réserves lipidiques, à réduire l'insulino-résistance et par ce fait traiter le diabète de type 2. [33]

3 composés à l'étude présentent un intérêt :

- La tétrahydrocannabivarine (THCV) est un antagoniste des récepteurs CB₁. Chez des souris DIO obèses (*Dietary-Induced Obese*), l'administration de 0,3 mg/kg de THCV a entraîné une perte de poids, une augmentation des dépenses d'énergie et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.
- Le cannabidiol ne présente pas d'affinité pour les récepteurs CB₁ et CB₂ mais s'oppose de manière certaine aux effets du THC et aux autres agonistes de ces récepteurs. Un traitement de 4 semaines à base de CBD (3 mg/kg) chez des souris obèses a eu pour résultat une réduction de 25% du taux de cholestérol, une diminution significative du taux de triglycérides, une augmentation du taux de glycogène hépatique et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les taux de HDL-cholestérol protecteur ont également augmenté de 55%. [60]
- Le rimonabant ou SR141716 est un antagoniste synthétique des récepteurs CB₁. Chez des souris DIO, l'administration de ce composé a mis en évidence une restauration de la morphologie des adipocytes, une activation de la lipolyse et une baisse de la glycémie par augmentation de l'expression du transporteur du glucose GLUT4. Il a également été observé une normalisation des taux de leptine, d'insuline, de triglycérides et de LDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation de la consommation de glucose par les muscles.

Une étude a été réalisée aux Etats-Unis en 2007 chez 278 diabétiques de type 2. L'objectif était de comparer les effets bénéfiques de 20 mg de rimonabant par jour à un placebo. Pour ce faire, on a comparé les valeurs de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) avant et après 6 mois de traitement. Il a été noté une réduction de l'HbA1c de 0,8% pour le rimonabant contre 0,3% pour le placebo. 50% des

patients participant à l'étude ont atteint l'objectif HbA1c = 7% en étant traités par rimonabant. D'autres effets bénéfiques ont également été notés comme une perte de poids, une réduction du tour de taille, une normalisation du taux de triglycérides et de LDL-cholestérol et une baisse de la pression artérielle. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des vertiges et des céphalées. L'apparition d'un état dépressif sous rimonabant est également un effet néfaste à prendre en compte. Ce composé a d'ailleurs déjà été commercialisé dans le traitement de l'obésité mais retiré du marché en 2008 en raison de l'apparition de nombreux troubles psychiatriques.

Variations au cours de l'étude	Placebo (n = 131)	Rimonabant 20 mg (n = 130)
Critère principal : Δ HbA1c (%)	- 0,3	- 0,8
Δ poids corporel (kg)	- 2,7	- 6,7
Δ tour de taille (cm)	- 2,4	- 6,1
Δ glycémie à jeun (mM)	- 0,9	- 0,1
Δ HDL (%)	+ 3,2	+ 10,1
Δ triglycérides (%)	- 4,4	- 16,3
Δ Pression artérielle systolique (mm Hg)	- 2,2	- 5,0
Δ Adiponectine (μ g/ml)	+ 1,6	- 0,2

Figure 35 : résultats de l'étude menée en 2007 aux Etats-Unis visant à déterminer l'effet bénéfique du rimonabant dans le traitement du diabète de type 2 [61]

On pourrait se demander quel est l'intérêt d'ajouter sur une liste déjà bien longue un nouveau traitement antidiabétique oral. Le véritable intérêt lié au rimonabant réside en son action multiple non seulement sur la régulation du métabolisme du glucose mais également sur les lipides et d'autres paramètres du système cardiovasculaire ce qui est très peu le cas d'autres antidiabétiques oraux comme les sulfamides hypoglycémiantes ou la metformine. Malheureusement, les troubles psychiatriques engendrés par la prise de ce médicament compromettent une commercialisation à long terme. [61][33]

Les innovations thérapeutiques qui découlent du Sativex[®] sont donc multiples et prometteuses. Si dans certains domaines (schizophrénie et syndrome de Dravet) les avancées semblent déjà considérables, dans d'autres (glaucome et diabète de type 2) d'autres études complémentaires seront nécessaires pour pouvoir espérer à plus ou moins long terme voir sur le marché de nouveaux médicaments dérivés des cannabinoïdes.

Conclusion

Les données issues du cannabis médical sont donc multiples et variées. Malgré sa dangerosité, cette plante semble utile pour traiter de nombreuses pathologies et présente un intérêt certain par rapport aux autres médicaments traditionnellement utilisés dans le traitement de ces maladies. Cette thèse nous aura avant tout permis de démontrer que l'arrivée du Sativex[®] en France est un sujet de discorde. Les mentalités pourront-elles évoluer un jour vers une opinion plus positive? La pharmacologie, la pharmacognosie et la physiologie complexe des dérivés cannabinoïdes nous prouvent que de nombreuses cibles thérapeutiques semblent intéressantes. Bien-sûr, nous n'avons pas oublié de mentionner dans ce travail l'effet néfaste de ces composés sur la santé, mais est-ce une raison suffisante pour rejeter de premier abord des bénéfices certains en thérapeutique? Le Sativex[®] ne semble pas suffisamment efficace selon la HAS, mais après analyse des données RCP, des études cliniques actuellement disponibles et des témoignages de nombreux patients dans le monde, nous pouvons en déduire que ce médicament pourrait constituer une véritable thérapie additionnelle chez des malades souffrant depuis de nombreuses années de spasticité liée à la sclérose en plaques et non soulagés par les traitements conventionnels. Ce travail nous aura également permis de mettre en évidence les innovations thérapeutiques découlant de l'arrivée de ce médicament sur le marché. Pour différentes maladies, les dérivés cannabinoïdes semblent donc constituer une alternative thérapeutique intéressante et prometteuse par rapport à d'autres traitements même si certaines zones d'ombres sont encore présentes et que quelques améliorations sont encore à apporter (par exemple dans le traitement du glaucome).

A l'heure actuelle, bien qu'ayant obtenu une AMM, le Sativex[®] n'est toujours pas disponible dans les officines. Un désaccord sur le prix de vente ralentit la commercialisation de ce spray buccal déjà tant désiré par les patients. Fait véritable ou prétexte pour retarder l'arrivée du cannabis médical en France? Le spray buccal va d'ailleurs être commercialisé en Belgique dès mars 2016 et de nombreux patients français mécontents sont dans l'attente de leur traitement. Un malade atteint de sclérose en plaques a entamé une grève de la faim courant 2015 et de nombreuses pétitions voient le jour (*Le Nouvel Observateur*, août 2015). Seul l'avenir nous dira si un jour le cannabis médical pourra se faire une place en France au même titre que d'autres médicaments et si un jour les pharmaciens français pourront le délivrer en toute sécurité dans les officines.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] OFDT, « Produits - Cannabis - Consommation ». <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/conso.html>
Consulté le 19 juillet 2014
- [2] OFDT, « Produits - Cannabis - Réponses publiques ». <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/reponses.html>
Consulté le 19 juillet 2014
- [3] *Code de la santé publique - Article R5132-86.*
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 20 juillet 2014
- [4] Drogues Info Service, « Les drogues interdites-Le cannabis est-il interdit ? ». <http://www.drogues-info-service.fr/?Les-drogues-interdites>
Consulté le 20 juillet 2014
- [5] *Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 pour le cannabis.*
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 20 juillet 2014
- [6] *Code de la santé publique - Article L3421-1.*
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 05 août 2014
- [7] Drogues Info Service, « Les sanctions pour usage de stupéfiants-Un usager de drogue peut-il être placé en garde à vue ? ». <http://www.drogues-info-service.fr/?Quelles-sanctions-pour-les-usagers>
Consulté le 05 août 2014
- [8] *Code pénal - Article 131-35-1.*
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 05 août 2014
- [9] Drogues Info Service, « Les sanctions pour usage de stupéfiants-Les usagers qui sont mineurs sont-ils traités différemment ? ». <http://www.drogues-info-service.fr/?Quelles-sanctions-pour-les-usagers>
Consulté le 05 août 2014

[10] *Code de la route - Article L235-1*.
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 10 août 2014

[11] Drogues Info Service, « Les sanctions pour trafic de stupéfiants-A-t-on le droit de cultiver du cannabis ? ».
<http://www.drogues-info-service.fr/?Les-sanctions-pour-traffic-de>
Consulté le 10 août 2014

[12] SCHALL S. *Chanvre et cannabis*. Editions Plume de carotte, Toulouse. 2012. 123p

[13] FLEURENTIN J. *Des plantes toxiques qui soignent*. Editions Ouest-France, Rennes. 2011. 189p

[14] BlocPot, « Le cannabis du Moyen Age à la Renaissance ».
<http://blocpot.qc.ca/node/30>
Consulté le 6 septembre 2014

[15] Michka. *Cannabis médical, du chanvre indien au THC de synthèse*. MAMA éditions, Paris. 2011. 276p

[16] « Le Cannabis Médical et sa législation en France », UFCM
<http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/le-cannabis-medical-et-sa-legislation-en-france/>
Consulté le 28 septembre 2014

[17] « L' "Appel du 18 joint". », *Libération*
http://www.liberation.fr/cahier-special/1998/01/12/l-appel-du-18-joint_544747
Consulté le 28 septembre 2014

[18] *Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - Article 1*.
Consultable sur www.legifrance.gouv.fr
Consulté le 28 septembre 2014

[19] « SATIVEX® : l'autorisation de mise sur le marché accordée au médicament ». Social-santé.gouv.fr
<http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/sativex-r-l-autorisation-de-mise,16903.html>
Consulté le 28 septembre 2014

[20] « Echange et information des pharmaciens assistants d'officine et préparateurs en pharmacie », Pharméchange
<http://www.pharmechange.com/index.php?op=edito-nonews>
Consulté du 25 octobre au 8 novembre 2014

[21] « Sativex : « Ce médicament a calmé mon corps » », *Le Monde*, 9 janvier 2014
http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/09/sativex-ce-medicament-a-calme-mon-corps_4345089_1651302.html
Consulté le 15 novembre 2014

[22] Plantes et botanique, La famille des Cannabaceae.
http://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae
Consulté le 10 décembre 2014

[23] Michka. *Le cannabis est-il une drogue ?*. Georg, Genève. 1993. 273p

[24] BOULANGER M. *Le cannabis dans tous ses états. Connaître. Informer. Agir*. L'Harmattan, Paris. 2008. 152p

[25] ELSOHL M. *Marijuana and the Cannabinoids*. Humana Press, Totowa, New Jersey. 2007. 322p

[26] Marijuana - Scientific Review on Usage, Dosage, Side Effects.
<http://examine.com/supplements/Marijuana/>
Consulté le 22 décembre 2014

[27] UNODC - Bulletin on Narcotics, « Two simple colour tests for cannabis »
https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1969-01-01_4_page006.html
Consulté le 24 décembre 2014

[28] S. ONAIVI E. *Biology of Marijuana. From Gene to Behavior*. Taylor & Francis, Londres et New-York. 2002. 635p

[29] INSERM, « Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes »
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>
Consulté le 28 décembre 2014

[30] Venance, Maldonado, et Manzoni, « Le système endocannabinoïde central ».
<http://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n1/007520ar.html>
Consulté le 27 septembre 2015

[31] Carine Bécamel, « Troubles moteurs centraux : physiopathologie ».
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Physiopathologie/M1_Physiopathologie_Ganglions_de_la_Base.pdf
Consulté le 27 septembre 2015

[32] INSERM, « Mémoire ».
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>
Consulté le 29 septembre 2015

[33] Bricaire et Brue, « Le système endocannabinoïde: des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens ».
<http://www.em-consulte.com/en/article/77317>
Consulté le 2 octobre 2015

[34] http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Baror%C3%A9flexe&lang=4
Consulté le 2 octobre 2015

[35] GOULLE JP, GUERBET M. *Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière*. Bulletin de l'académie nationale de médecine communication 198 n°3, Rouen. 2014. 18p

[36] INSERM. *Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ?* Inserm, Paris. 2001. 429p

[37] PALAZZOLO J. *Le cannabis en question*. Hachette pratique, Paris. 2006. 262p

[38] GROTENHERMEN F. *Cannabis en médecine : un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC*. Editions Indica, Munich. 2009. 214p

[39] INSERM, « Sclérose en plaques (SEP) ».
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>
Consulté le 13 novembre 2015

[40] LYON-CAEN O, CLANET M. *La sclérose en plaques*. John Libbey Eurotext, Paris. 1997. 143p

[41] Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française, « Item 125 : Sclérose en plaques ».
http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf
Consulté le 16 novembre 2015

[42] http://www.mipsep.org/sep_symptomes.php
Consulté le 23 novembre 2015

[43] ANSM, « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ».
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
Consulté le 03 janvier 2016

[44] <http://fmh-association.org/sativex-le-medicament-derive-du-cannabis-continue-faire-des-vagues/>
Consulté le 30 novembre 2015

[45] MEDDISPAR, « Médicaments stupéfiants et assimilés : conditions de prescription et de délivrance ».
<http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
Consulté le 8 janvier 2016

[46] HAS, « Commission de la transparence pour le SATIVEX® ».
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
Consulté le 8 janvier 2016

[47] FREIDEL M, TIEL-WILCK K, SCHREIBER H, PRECHTL A, ESSNER U, LANG M, « Drug-resistant MS spasticity treatment with SATIVEX(®) add-on and driving ability. ».
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208898>
Consulté le 17 janvier 2016

[48] INSERM, « Schizophrénie ».
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>
Consulté le 22 janvier 2016

[49] DEVINSKY O et Coll, « Cannabidiol : Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders ».
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707667/>
Consulté le 25 janvier 2016

[50] LEWEKE F M et Coll, « Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia ».
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316151/>
Consulté le 25 janvier 2016

[51] ORPHANET, « Le syndrome de Dravet ».
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>
Consulté le 31 janvier 2016

[52] A. JONES N et Coll, « Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo ».
<http://jpet.aspetjournals.org/content/332/2/569.full>
Consulté le 3 février 2016

[53] DEVINSKY O et Coll, « Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : an open-label interventional trial »
<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422%2815%2900379-8.pdf>
Consulté le 3 février 2016

[54] GW pharmaceuticals, « Epidiolex : Clinical Use ».
<http://www.gwpharm.com/Clinical%20Use.aspx>
Consulté le 3 février 2016

[55] INSERM, « Glaucome ».
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/glaucome>
Consulté le 7 février 2016

[56] UFCM, « Cannabis et Glaucome ».
<http://ufcmed.org/cannabis-medical/maladie/cannabis-glaucome/>
Consulté le 7 février 2016

[57] PACHER P et Coll, « The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy ».
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/>
Consulté le 7 février 2016

[58] Société canadienne d'ophtalmologie, « Usage médical de la Marijuana pour traiter le glaucome ».
<http://www.cos-sco.ca/promotion-nouvelles/enonce-de-principes-et-de-politique/usage-medical-de-la-marijuana-pour-traiter-le-glaucome/>
Consulté le 7 février 2016

[59] INSERM, « Diabète de type 2 (DNID) ».
<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>
Consulté le 9 février 2016

[60] GW pharmaceuticals, « Diabetes ».
<http://www.gwpharm.com/Diabetes.aspx>
Consulté le 9 février 2016

[61] ROUSSEL R, « Trois études dans le diabète de type 2 : SERENADE Le rimonabant, un bloqueur des récepteurs CB₁ du système endo-cannabinoïde, en monothérapie dans le diabète de type 2 ».
<http://www.em-consulte.com/en/article/77321>
Consulté le 13 février 2016

ANNEXE 1 : FICHE CONSEIL SATIVEX®

Qu'est-ce que Sativex® et pourquoi ce médicament vous a-t-il été prescrit ?

Sativex® est un spray buccal à base de cannabis qui vous a été prescrit dans le cadre du traitement symptomatique de votre maladie : la sclérose en plaques. Il a pour objectif de réduire les spasmes douloureux et invalidants qui accompagnent cette pathologie pour améliorer votre qualité de vie.

Ce médicament est destiné aux personnes pour lesquelles les médicaments traditionnels réduisant la spasticité ne présentent plus une efficacité significative.

Comment prendre mon médicament ?

Ce spray s'utilise par voie buccale uniquement. Agiter le flacon avant utilisation et pulvériser le contenu d'une dose directement sur la muqueuse buccale en changeant de site d'application à chaque fois. Si plusieurs pulvérisations sont nécessaires, respecter un intervalle de 15 minutes entre chaque. La posologie optimale sera déterminée en deux étapes :

- La période de titration où il vous faudra augmenter progressivement le nombre de pulvérisations par jour jusqu'à ce que vos symptômes soient soulagés. Pour ce faire, utiliser le tableau ci-dessous
- La période d'entretien où vous maintiendrez votre dose optimale. Vous pourrez alors répartir vos pulvérisations au cours de la journée comme vous le souhaitez

Dans tous les cas, respectez impérativement les recommandations de votre médecin et ne dépassez jamais la dose maximale de 12 pulvérisations par jour.

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Quels sont les effets indésirables à prendre en compte ?

Comme pour chaque médicament, Sativex[®] présente des effets indésirables. Les plus courants sont les suivants et disparaissent généralement après quelques semaines de traitement :

- Irritations de la muqueuse buccale
- Etourdissements et fatigue
- Vertiges avec risques de chute

Si des effets plus graves apparaissent comme des troubles psychiatriques, des hallucinations, des modifications de l'humeur, prenez contact le plus rapidement possible avec votre médecin.

Précautions d'emploi et interactions avec d'autres médicaments

Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement. Hommes et femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant toute la durée du traitement et 3 mois après son arrêt. Tenir ce spray buccal hors de la portée des enfants.

Evitez de consommer de l'alcool durant toute la durée de votre traitement et réduisez les médicaments qui peuvent augmenter la sédation comme les anxiolytiques et les somnifères.

En pratique

Sativex[®] est un médicament stupéfiant et la prescription initiale est réservée à certains spécialistes hospitaliers avec une validité de 6 mois. Votre médecin traitant pourra ensuite renouveler la prescription de vos ordonnances entre chaque rendez-vous à l'hôpital. Après établissement de l'ordonnance, vous avez un délai de 3 jours pour la présenter à une pharmacie.

Ce médicament se conserve avant ouverture au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Une fois entamé, vous pouvez conserver le flacon à température ambiante (25°C maximum).

Durées de conservation :

- 2 ans sans ouverture
- 28 jours après ouverture pour les flacons de 5,5 mL
- 42 jours après ouverture pour les flacons de 10 mL

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 SEPTEMBRE 2016

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : AMICO AURELIEN</p> <p><u>Sujet</u> : UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CANNABIS (SATIVEX®) : DE LA SCLEROSE EN PLAQUES AUX INNOVATIONS MEDICALES</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Bertrand RIHN, Professeur des universités</p> <p>Directeur : M. Bertrand RIHN, Professeur des universités</p> <p>Juges : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des universités M. Alain LE FAOU, Professeur émérite Mme Caroline PERRIN-SARRADO, maître de conférences Mme Isabelle PARFAIT, pharmacien d'officine</p>	<p>Vu, Nancy, le 04/07/2016</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. RIHN M. RIHN</p> <p>Professeur B. RIHN Université de Lorraine</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 11.07.2016</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p>	<p>Vu, Nancy, le 15 JUL. 2016</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9157</p>

N° d'identification : 9157

TITRE

**UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CANNABIS
(SATIVEX[®]) : DE LA SCLEROSE EN PLAQUES AUX
INNOVATIONS MEDICALES**

Thèse soutenue le 5 septembre 2016

Par Aurélien AMICO

RESUME :

Dans l'imaginaire collectif, cannabis rime avec drogue, stupéfiant, produit dangereux, illégalité. Néanmoins, certaines vertus ont été attribuées depuis maintenant de nombreuses années à cette plante. Plusieurs médicaments dérivés des cannabinoïdes ont déjà vu le jour et d'autres vont arriver à plus ou moins long terme sur le marché. En 2014, le Sativex[®] est le premier médicament dérivé du cannabis à avoir obtenu une AMM en France. Ce retard considérable par rapport à d'autres pays et les difficultés de commercialisation rencontrées encore à l'heure actuelle pour ce médicament nous prouvent que ce sujet reste polémique dans notre pays. La principale crainte reste finalement le risque de détournement à usage récréatif et l'apparition d'effets néfastes sur la santé dans une nation qui tente déjà tant bien que mal de réduire l'expansion des drogues dans la population. L'objectif de cette thèse est de présenter d'une manière globale l'utilisation médicale du cannabis tout en mettant un point d'accent sur le Sativex[®] et son arrivée en France. L'intérêt de ce travail est de déterminer le bénéfice réel de ces composés par rapport à d'autres dans le traitement de plusieurs pathologies, de vérifier si les formulations proposées par les scientifiques à l'heure actuelle présentent un risque pour la santé, de confirmer ou d'infirmer la sécurité de ces composés et d'aider le pharmacien à se familiariser avec ce genre de médicament pour une prise en charge optimale du patient.

MOTS CLES : CANNABIS, SCLEROSE EN PLAQUES, DOULEUR, INNOVATIONS, THC, POLEMIQUE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. Bertrand RIHN</u>	<u>TOXICOLOGIE</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

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