



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis

Contribution to an exploration of therapeutic properties of cannabis

François-Rodolphe Ingold^{a,*}, Christian Sueur^b, Charles D. Kaplan^c

^a 55, rue des Archives, 75003 Paris, France

^b Unité de pédopsychiatrie, centre hospitalier de Polynésie française, Pirae, Polynésie française

^c Hamovitch Center for Science in the Human Services, City Center Office, University of Southern California, California, États-Unis

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Addiction
Bénéfice thérapeutique
Biologie
Cannabis
Historique

Keywords:

Addiction
Biology
Cannabis
Historic
Therapeutic benefit

RÉSUMÉ

Nous rendons ici hommage à Moreau (de Tours) pour son travail sur le haschisch et les essais thérapeutiques avant-gardistes qu'il a menés. Le cannabis est connu pour ses utilisations à visée thérapeutique depuis au moins 6000 ans avant notre ère. Nous examinons les données ethnobotaniques, biologiques et cliniques qui font état de ces usages. L'identification récente des premiers cannabinoïdes et de leurs mécanismes d'action via les récepteurs CB1 et CB2 a été à l'origine de la découverte d'un système endocannabinoïde complexe qui intervient dans de nombreux domaines de la vie : la régulation de la douleur et des mécanismes inflammatoires, la motricité et la spasticité, l'anxiété, le comportement alimentaire et les défenses immunitaires. La découverte de ce système endocannabinoïde ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, mais il représente aussi des défis scientifiques et cliniques complexes liés à ses interactions avec d'autres systèmes de neurotransmission endogène.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

We pay tribute to Moreau (de Tours) for his work on haschisch and the early clinical trials he has been conducting. Cannabis is known for its therapeutic properties for at least 6000 years. We examine the ethnobotanical, biological and clinical data which support such uses. The recent identification of the first cannabinoids and their mechanisms of action via CB1 and CB2 receptors have led to the discovery of a complex endocannabinoid system involved in many areas of life: the regulation of pain and inflammatory processes, motor spasticity, anxiety, eating behavior, immune systems. The discovery of the endocannabinoid system opens new therapeutic perspectives, but also presents complex scientific and clinical management challenges related to their interactions with other endogenous neurotransmission systems.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

En 1845, Jacques-Joseph Moreau (de Tours) développe le concept d'une identité de l'état de rêve et de la folie. Dix ans plus tard, il renforce son argumentation et précise qu'il s'agit bien d'une identité psychique et non pas physiologique [24,25]. Il présente la possibilité d'une action thérapeutique du haschisch sur

la folie, c'est-à-dire sur la désorganisation de l'être psychique qu'il appelait « l'état primordial du délire ». [11]

Un siècle plus tard, les principaux constituants du cannabis, les cannabinoïdes, sont identifiés les uns après les autres, à commencer par le THC et le cannabidiol, pour aboutir aujourd'hui à une liste de plus de soixante composés distincts [12,20].

Ces découvertes posent alors la question du mécanisme d'action des cannabinoïdes. Un début de réponse est trouvé quand il est démontré que ces cannabinoïdes se fixent de façon stéréospécifique sur les récepteurs CB1 et CB2 et que, comme pour les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rodolphe.ingold@wanadoo.fr (F.-R. Ingold).

endomorphines, un véritable système endocannabinoïde est mis au jour [20].

Nous nous proposons ici d'examiner les données scientifiques rendant compte des utilisations à visée thérapeutique du cannabis dans l'histoire. Nous tenterons de faire la synthèse des données ethnobotaniques, biologiques et cliniques qui confirment le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes ainsi que des substances de synthèse capables de moduler le fonctionnement du système endocannabinoïde [29,35].

2. L'apport de Moreau (de Tours)

Les travaux de Moreau s'inscrivent dans une époque où l'approche de la folie, vue par les neurologues et les neurophysiologistes, est encore à la recherche de causes strictement organiques, la dégénérescence héréditaire, notamment. Moreau s'inscrit contre ces conceptions et devient, de façon tenace, le pionnier de la conception organo-dynamique de la psychiatrie qui soutient l'idée de lésions fonctionnelles de l'intelligence [11].

« De quelque cause que provienne cette lésion, on ne saurait méconnaître ses caractères purement organiques. [...] Avec un peu d'extrait de chanvre indien [...] on assiste, pour ainsi dire, à la dissolution plus ou moins rapide de son être pensant ; on sent ses idées, toute son activité intellectuelle emportées par le même tourbillonnement qui agite les molécules cérébrales soumises à l'action toxique du haschich. [...] On voit, d'après cela, que nous aussi nous admettons une lésion fonctionnelle, non pas indépendante des organes, comme le croient les partisans de je ne sais quel dynamisme moral, mais liée essentiellement à une modification toute matérielle et moléculaire, quoique insaisissable de sa nature, insaisissable comme le sont, par exemple, les changements qui surviennent dans l'intime texture d'une corde à laquelle on imprime des mouvements vibratoires d'intensité variable » [25].

Le cannabis n'est pour autant pas une plante inconnue des médecins en Europe. En 1809, le baron Sylvestre de Sacy traduit des textes arabes des ^x^e et ^x^e siècles qui renouvellent l'intérêt pour les propriétés psychoactives et médicinales du cannabis. En 1839, William Brooke O'Shaughnessy introduit, à partir de ses études médicales en Inde, l'usage médical du cannabis en Europe. En Angleterre, les préparations de cannabis se vendent sous la forme de pilules, de teintures et d'extraits recommandés comme antalgiques, antispasmodiques et anti-inflammatoires.

L'espoir thérapeutique de Moreau se fonde sur l'hypothèse d'une méthode « substitutive ». Il s'agirait, en raison des propriétés d'excitation du cannabis, de « conserver au délire tendant à l'état chronique son acuité première, la raviver lorsqu'elle menace de s'éteindre ». Et donc ne pas désespérer de la guérison [4].

3. Données ethnobotaniques

Le cannabis est une plante annuelle, dioïque, qui fait partie des cannabacées. Sa reproduction est principalement assurée par la pollinisation des plants femelles par les plants mâles ou par l'existence toujours possible de plants monoïques portant à la fois des fleurs mâles et femelles. Nous devons beaucoup ici à l'ouvrage de Clark sur les données ethnobotaniques et historiques [7].

Capable de vivre et de se reproduire dans des conditions climatiques très diverses, elle a survécu aux époques glaciaires du Pléistocène par petites niches isolées. Son évolution s'est faite en deux sous-espèces, *sativa* et *indica* et plusieurs biotypes. Le *Cannabis ruderalis*, originaire d'Asie centrale, a longtemps été considéré comme l'ancêtre des deux sous-espèces.

Elle a probablement été découverte et cultivées par l'homme au début du Néolithique et son évolution ultérieure a été conditionnée par l'intervention humaine (culture, sélection, migration) autant que par son environnement. Réputée « agressive », c'est-à-dire se

comportant comme une « mauvaise herbe » (*weed*), de nombreuses hybridations entre plants sauvages et plants cultivés ont également contribué à la diversité de ses phénotypes. S'agissant de l'agriculture, le *Cannabis sativa* a été cultivé pour ses fibres et pour ses graines, tandis que le *Cannabis indica* l'a été pour sa forte teneur en THC. À la fin du ^{xx}^e siècle, de nombreuses variétés ont été créées par hybridation afin d'augmenter la teneur en THC des sommités femelles et, également, afin d'intervenir sur la durée du cycle de vie de la plante.

Sa triple fonction de graine (nourriture), de fibre (cordages, filets, tissus) et de substance psychoactive (pratiques chamaniques) va dans le sens d'un très ancien compagnonnage avec l'homme. Il s'agit donc, sans doute, de l'une des toutes premières plantes cultivées par l'homme. Mais nous ignorons quel a pu être le moteur premier pour sa culture.

Nous pensons que l'attrait pour les graines, en tant que nourriture, n'a pas joué un rôle initial pour sa mise en culture. La récolte des graines suppose en effet que ces dernières soient ramassées sur le sol, ou bien qu'elles soient cueillies sur les sommités fleuries, exposant le cueilleur au désagrément d'un dépôt poisseux sur les doigts et donc à la possibilité d'une consommation accidentelle de résine psychoactive si le cueilleur racle ses doigts sur ses dents.

La découverte des qualités de la plante pour ses fibres ne nous apparaît pas non plus comme première, tant elle est difficilement concevable à partir de plants sauvages. En effet, l'utilisation du cannabis pour ses fibres exige qu'il soit cultivé en rangs serrés et que les plants soient ébranchés, de façon à ce qu'ils poussent le plus possible en hauteur.

Il résulte de ces deux points que l'intérêt initial de l'homme pour le cannabis s'est vraisemblablement fondé sur ses propriétés psychoactives et en raison également de son caractère morphologique très reconnaissable. Son utilisation, dans le cadre de pratiques chamaniques, donne donc le primat à l'*homo religiosus* sur l'*homo economicus*. C'est dire que l'humanité doit beaucoup à cette plante qui a joué un rôle stimulant sur le développement de modes de pensées nouvelles, de l'agriculture, de la démographie et de la sédentarisation. Ceci ne saurait nous surprendre si l'on fait référence à l'usage par fumigation du cannabis tel que le rapporte Hérodote au sujet des cérémonies mortuaires des Scythes ou, également, si l'on évoque ici les pratiques rituelles répandues dans le monde entier où les produits psychotropes ont un rôle central : le vin dans la tradition judéo-chrétienne, le Bhang pour l'adoration de Shiva, l'Ayahuasca dans les pratiques chamaniques du bassin amazonien, le Psilocybe Mexicana dans celles d'Oaxaca au Mexique et, enfin, l'utilisation rituelle du peyotl par les Indiens Huichols. Tous points largement explorés par Gordon Wasson, Evan Schultes, Roger Heim et Albert Hoffman.

Les pratiques chamaniques, quant à elles, sont encore vivantes aujourd'hui et témoignent de traditions très anciennes. Rappelons que le travail du chaman passe par la recherche d'un état de transe escamotée induit par le jeûne, la musique, la danse et qu'il est favorisé par l'utilisation de drogues hallucinogènes. Cet état lui permet de visionner et d'identifier les esprits sur lesquels le groupe et lui-même doivent intervenir. La visualisation de son mal par le malade est la première étape vers la guérison.

4. Données historiques

4.1. Le cannabis chez les Anciens

Nous ne faisons ici qu'évoquer l'histoire du cannabis en tant que plante et remède. Bien des historiens et des médecins en font état, à commencer par Hérodote, Dioscoride, Galien et Rabelais. Elle aurait été découverte il y a environ 12 000 ans en Asie centrale où elle aurait servi de nourriture (les graines), de fibre (les cordages, les filets,

la domestication du cheval) et, également, d'agent psychoactif dans le cadre des pratiques chamaniques. On la retrouve ensuite, par migrations humaines vers l'Asie et vers le bassin méditerranéen où elle est vite reconnue pour ses propriétés thérapeutiques.

En Chine, bien qu'il soit difficile de distinguer un aliment d'un médicament, l'empereur Shen Nung (3000 BCE) cite le cannabis parmi les 365 médicaments, forts en énergie Yin, indiqués pour l'asthénie, les rhumatismes et la malaria.

En Inde, l'Atharvaveda (1600 BCE) fait référence au cannabis comme anxiolytique. Le *Susruta Samhita* (800 BCE) fait référence au cannabis comme remède contre les diarrhées et la fièvre. Il devient ensuite un stimulant de l'appétit, du bonheur et de la parole.

En Égypte, on trouve dans les tombes d'Akinéton et de Ramsès II (1350 et 1224 BCE) des fragments de cannabis, fibres et pollen, qui témoignent de son utilisation pour les cordages et la médecine.

Chez les Arabes, Rhazes (685 CE), un des plus grands médecins de l'islam, signale le cannabis pour ses propriétés diurétique, emménagogue, antihelminthique, antiémétique, anticonvulsive, anti-inflammatoire et antalgique. On remarquera ici, parmi d'autres sources, la quasi-constance de la nomination d'effets antalgique, anticonvulsivant et anti-inflammatoire [7].

4.2. Les approches anthropologiques actuelles

Le cannabis et ses dérivés font partie des drogues illicites les plus consommées au monde et l'on estime à plus de 200 millions le nombre de ses consommateurs. Son usage, qualifié de « récréatif », fortement répandu dans toutes les classes d'âge, n'est pas non plus dénué de fonctions thérapeutiques, qu'il s'agisse de son utilisation traditionnelle dans un contexte religieux ou de celui qui existe dans la population générale. Chez les usagers de drogues enfin, ces derniers pouvant être vus comme des psychopharmacologues compétents, le recours au cannabis a souvent une motivation auto-thérapeutique [16,17].

En Jamaïque, signalons la grande étude de Rubin et Comitas : ces chercheurs explorent les dimensions anthropologiques et sociologiques de l'usage de la Marijuana tel qu'il est apparu dans cette île au début du XIX^e siècle et étudient ses composantes médicales et psychiatriques. Ils montrent que plus d'un tiers des ouvriers consomment du ganja. Chez ces derniers, le cannabis est vu comme un stimulant qui leur permet de travailler plus efficacement et plus longtemps. Pour les Jamaïcains, la plante est d'origine divine, la culture rasta encourage l'idée d'une communion religieuse dominée par l'exercice de la contemplation et de la méditation. Les auteurs ne décrivent aucunement un quelconque « syndrome amotivationnel » en lien avec un usage chronique de la drogue et, pas non plus, de syndrome de sevrage ou de détérioration de la personnalité chez les usagers. Mais ils en cernent les règles d'utilisation, comme le souligne Marlène Dobkin de Rios. C'est dans ce contexte que le cannabis est utilisé traditionnellement pour traiter les nausées chez la femme enceinte, les douleurs rhumatismales et la dépression [33].

« Comme chez d'autres populations utilisant des drogues, l'hallucination audiovisuelle des Jamaïcains est stéréotypée : une petite dame, souvent vêtue de vert, qui s'approche en dansant. Cette vision, culturellement établie et attendue, se produit dans la première phase de la consommation. Il est intéressant de noter que les paysans jamaïcains utilisant le ganja ont élaboré, pour protéger les individus vulnérables, un mécanisme culturel qui valorise le fait de ne pas consommer de drogue et minimise ainsi ses effets potentiellement néfastes » [9].

Ajoutons qu'aujourd'hui, dans le contexte d'une épidémie de consommation de crack qui s'étend à l'ensemble des îles Caraïbes, le cannabis est utilisé à titre expérimental pour réduire ces consommations et leurs effets secondaires (cachexie) – ceci avec des résultats positifs significatifs [10].

Au Maroc, dans le Rif, la culture du kif s'est largement développée à partir du XVII^e siècle où elle a été encouragée par plusieurs confréries religieuses et notamment la zaouïa des Haddawa. Avant de devenir une industrie déviante, telle qu'elle existe aujourd'hui, vouée à la production de haschisch pour l'exportation, elle était fortement impliquée dans les pratiques mystiques et ésotériques autant que sociales. La consommation du cannabis, sous la forme de pâtisseries (Maajoun) contribuait à la beauté des femmes – à la recherche d'un certain embonpoint – et à la gaieté des festivités. Le kif fonctionnait comme un lien social pour bien des corps de métiers et notamment pour les artisans. Il permettait aux personnes âgées d'atténuer les souffrances du vieillissement. Il était un facteur d'intégration sociale pour les psychotiques qui généralement ne pouvaient bénéficier de soins médicaux [2].

4.3. Chez les consommateurs d'habitude

En France, la consommation assez largement répandue du cannabis s'est développée aux environs des années soixante, comme aux États-Unis et dans le reste de l'Europe. Sa grande diffusion s'est réalisée dans le sillage des drogues psychédéliques et stimulantes. Sa popularité, chez les jeunes, s'est imposée en raison de ses propriétés psycho-pharmacologiques procurant tour à tour, et en fonction des attentes, euphorie, empathie, sédation et excitation psychique.

Ces propriétés lui ont permis de devenir une drogue de choix dans bien des circonstances festives et, également, dans les contextes où d'autres produits étaient consommés. Mais, au fil du temps, la consommation de cannabis est devenue banale, dénuée de l'idée de tout excès, associée notamment au confort de l'endormissement, à la sexualité, à la recherche d'une ivresse passagère ou d'un moment de tranquillité, ceci dans le cadre d'une pratique se régulant d'elle-même, périodique et sans dépendance [17].

Il en va autrement chez les toxicomanes. Chez les consommateurs de drogues stimulantes et/ou dysléptiques, il devient le recours indispensable pour apaiser les états anxieux, les hallucinations invasives et les idées noires. C'est le cas, en particulier, des états de détresse psychique qui font souvent suite, sous l'appellation de « descente », aux consommations de LSD et de cocaïne.

Pour les consommateurs d'opiacés, il s'agit d'apaiser les souffrances du syndrome de sevrage. Non que le cannabis ait un effet direct sur les symptômes du manque. Mais il permet à l'usager de s'isoler pour un temps, de dormir plus facilement et de ressentir sous une forme atténuée les douleurs physiques qui résultent de l'abstinence.

4.4. Dans le champ de la médecine

Il faut bien reconnaître que la position du cannabis, en tant que stupéfiant, a beaucoup compliqué son utilisation médicale tout au long du XX^e siècle alors que ce n'était pas le cas un siècle auparavant. Rappelons que le cannabis sous forme d'extraits, de teintures et de pilules était largement utilisé en Angleterre et aux États-Unis au XIX^e siècle et jusqu'au début du XX^e siècle afin de soulager les manifestations douloureuses des maladies d'ordre neurologique (migraines) et inflammatoires. Ces pratiques ont cessé avec l'avènement de la prohibition des drogues et celui de la pharmacopée moderne. Les effets secondaires ainsi que l'absence de contrôle de la teneur des médicaments en principes actifs ont également joué dans le sens d'un abandon de ces pratiques. Il en résulte que Moreau a eu peu de successeurs et que les recherches cliniques se sont peu développées tout au long de la deuxième moitié du XX^e siècle. À partir des années 2000, en revanche, le nombre d'études cliniques et biologiques a explosé. En Europe, de

nombreux pays ont légalisé l'usage thérapeutique du cannabis, à commencer par les Pays-Bas, l'Allemagne et le Royaume-Uni. En France, le Sativex devrait être disponible en 2015, réservé aux troubles de la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaque et sur prescription hospitalière. Au Canada et aux États-Unis, l'usage thérapeutique du cannabis est maintenant largement répandu [13].

Aujourd'hui, en Californie, on estime que 5 % de la population adulte a, ou a eu, recours au cannabis thérapeutique, ceci pour des pathologies lourdes telles que le cancer, les migraines et les douleurs chroniques. Cette utilisation se répartit de façon homogène dans tous les groupes d'âge et toutes les couches de la population [34]. Notons que la loi de 1996 limite les recommandations médicales aux conditions suivantes : les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses, le cancer, le SIDA, les hépatites, l'épilepsie, la sclérose en plaque, les douleurs chroniques et les migraines, l'arthrose, la fibromyalgie, la scoliose, les blessures et les traumatismes, l'endométriase, la maladie de Crohn, les neuropathies, les troubles anxieux et de l'humeur et notamment les états de stress post-traumatique. La diffusion assez large du recours au cannabis thérapeutique laisse penser que cette médication tend à devenir socialement acceptable [28].

5. Les données biologiques

5.1. Découverte des cannabinoïdes et de leurs récepteurs

C'est en 1940 que Adams identifie et synthétise le cannabidiol, l'un des 66 cannabinoïdes connus actuellement. Quelque vingt années plus tard, Mechoulam réalise la même opération avec le THC, principale substance responsable de l'ivresse cannabique. Il précise aussi que l'isomère optique du THC est parfaitement inactif. C'est alors que peut se développer l'hypothèse de récepteurs aux cannabinoïdes et de ligands endogènes, hypothèse qui aboutit à la description d'un système endocannabinoïde [12,20,21].

Deux principaux récepteurs sont identifiés : le CB1, localisé sur les synapses du système nerveux central et plus spécialement sur les terminaisons des neurones sensoriels ; le CB2, que l'on trouve en grand nombre dans les cellules du système immunitaire [8].

Plusieurs ligands sont ensuite découverts, à commencer par l'Anandamide, qui signifie « joie extatique » en sanscrit, et dont il est établi qu'il fonctionne comme un agoniste partiel des récepteurs CB1.

Enfin, tandis que d'autres cibles que les récepteurs CB1 et CB2 sont recherchées, plusieurs autres substances ont été découvertes ou synthétisées, intervenant directement sur la recapture cellulaire des endocannabinoïdes ou sur leur métabolisme.

5.2. Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes

Les deux cannabinoïdes les plus étudiés sont le THC et le cannabidiol, actuellement extraits et synthétisés de façon industrielle.

Le THC est analgésique, antispasmodique, antitremorifique, anti-inflammatoire, stimulant de l'appétit et anti-émétique. Il réduit certains symptômes de la sclérose en plaque, du glaucome, de l'asthme, du syndrome de Gilles de La Tourette et il est considéré comme une substance antalgique au spectre d'action assez large [14,30,37].

Le cannabidiol, qui se lie aux récepteurs CB1 et CB2, est anti-inflammatoire, anticonvulsivant, antidystonique, sédatif, hypnotique, antipsychotique, antioxydant, neuroprotecteur et immunomodulateur [6,19,26,27,39-41].

Ces deux cannabinoïdes ont chacun des propriétés thérapeutiques spécifiques mais ils peuvent aussi avoir une synergie

d'action positive. Il est notable que le cannabidiol réduit les effets psychotropiques du THC. Il freine la survenue des effets psychodysléptiques du THC pris isolément. Mechoulam, à ce sujet, a mis en évidence la survenue plus fréquente – en Afrique du Sud – de psychoses aiguës faisant suite à la consommation de résines pauvres en cannabidiol [5,22].

5.3. Le système endocannabinoïde

La découverte des endocannabinoïdes s'est faite sur le modèle de ce qui s'est passé avec la morphine et les endomorphines à la fin des années 1970. Mais la multiplicité des effets thérapeutiques des cannabinoïdes correspond à l'existence d'un vaste système endocannabinoïde et de ses interactions avec l'ensemble du fonctionnement des systèmes métaboliques et neuroendocriniens. Il est probable que les endocannabinoïdes puissent servir aussi bien de neuromodulateurs que de neurotransmetteurs, par eux-mêmes, ou en relation avec des précurseurs inactifs.

Les récepteurs CB1 sont distribués dans l'ensemble du système nerveux central et ils sont particulièrement nombreux dans les zones du cerveau qui concernent les mouvements et le contrôle postural, la douleur et la perception sensorielle, la mémoire, les capacités cognitives, les émotions ainsi que les systèmes métaboliques et endocriniens. On les retrouve aussi dans l'hypothalamus et le système limbique. Plus récemment ils ont été mis en évidence dans le foie, les tissus adipeux et les muscles squelettiques.

Ces récepteurs inhibent la libération de neurotransmetteurs et notamment le GABA et le glutamate. Les endocannabinoïdes fonctionnent comme des messagers synaptiques rétrogrades. Lorsqu'un neurone post-synaptique est activé, il synthétise et relâche des endocannabinoïdes dans la synapse. Ces derniers se lient alors aux récepteurs CB1 présynaptiques et inhibent la libération vésiculaire des neurotransmetteurs présynaptiques. Il s'agit d'une forme de feedback négatif.

Ces phénomènes, induits par l'anandamide, sont d'une importance fondamentale. Ils expliquent, chez l'animal, les effets neuroprotecteurs des agonistes cannabinoïdes – ceci via l'inhibition de la libération de glutamate dans l'hippocampe par les récepteurs CB1. Ils présentent un potentiel thérapeutique important dans le traitement des ischémies cérébrales. Ils sont aussi des agents thérapeutiques potentiels dans le traitement des atteintes du cerveau résultant de maladies dégénératives, spécialement celles impliquant l'activation inflammatoire des cellules gliales [15,31].

Les endocannabinoïdes, très présents dans le système limbique, agissent sur toutes les fonctions modulées par ce système : les comportements, la mémoire (inhibition de la mémoire à court terme), la reconnaissance des objets et la sensation de faim. Leur action sur la douleur serait liée à une capacité sérotoninergique positive et à une inhibition des neurones activateurs de la douleur.

Les récepteurs CB2 et leurs ligands régulent la libération de la cytokine des cellules immunitaires et tendent à réduire les phénomènes inflammatoires et certaines sensations douloureuses. Mais, surtout, le système endocannabinoïde interfère avec de nombreux autres systèmes neurotransmetteurs, neuromodulateurs et endocriniens – notamment les neurocorticoïdes. D'où sa capacité d'action sur différentes maladies tels les cancers et les syndromes métaboliques [18,26].

Dans ce contexte, les phytocannabinoïdes agissent tous comme des ligands et ont donc, comme ces derniers, la capacité à moduler les comportements des récepteurs. Mais il s'agit d'actions nécessairement complexes puisque chaque cannabinoïde intervient de façon particulière sur chaque récepteur.

6. Perspectives, discussion

La découverte du système endocannabinoïde a été la condition historique nécessaire à la médecine pour reconsidérer le potentiel thérapeutique du cannabis.

Ses propriétés thérapeutiques étant connues de longue date, en Chine notamment il y a des milliers d'années, ses effets psychoactifs l'étaient aussi. Or il existait, notamment au XIX^e siècle, un certain degré de méfiance vis-à-vis des médicaments qui avaient des effets psychotropiques jugés inutiles ou dangereux. Cela a été le cas du Chloral qui a bénéficié d'un important enthousiasme thérapeutique à la suite de sa découverte et dont l'intérêt thérapeutique a décliné ensuite. Aujourd'hui, on retrouve un enthousiasme thérapeutique comparable pour le cannabis dans le contexte de l'essor des thérapies alternatives et dans celui des recherches neurophysiologiques actuelles [36].

De nombreuses publications scientifiques ont validé l'intérêt clinique actuel du cannabis et son haut potentiel thérapeutique pour l'avenir [29,33]. Elles soulignent que l'activité du système endocannabinoïde peut être modulée par des agonistes et des antagonistes et non pas seulement par les phytocannabinoides eux-mêmes. Aussi est-il important que les validations cliniques de ces effets thérapeutiques puissent tenir compte des critiques prévisibles liées aux effets secondaires de ces thérapies. L'utilisation thérapeutique du cannabis gagnera à connaître certaines limitations liées aux effets non désirables – à court et à long terme – dans certains groupes à risque. Actuellement, aux États-Unis, les techniques de culture permettent la production de plantes qui sont génétiquement contrôlées et dont les teneurs en THC, autres cannabinoïdes et Terpènes sont précisément mesurées. Il existe également des modes d'utilisation qui limitent les risques liés à l'inhalation des produits de combustion : il s'agit des vaporisateurs qui permettent en outre de cibler tel ou tel cannabinoïde [1]. Dans l'État de New York, la réglementation sanitaire limite le cannabis thérapeutique aux vaporisateurs. L'utilisation de « spray » est également largement diffusée, permettant de mesurer exactement les doses administrées en termes de répartition THC/cannabidiol.

Le surgissement de nouvelles données scientifiques venant confirmer et augmenter les propriétés thérapeutiques du cannabis vient bouleverser les conceptions de la dangerosité des drogues telles qu'elles se sont établies au début du XX^e siècle et dans le contexte de leur prohibition. Il en résulte aussi un renforcement des arguments en faveur d'une légalisation du cannabis, cette dernière étant déjà effective dans certaines régions du monde, telles le Colorado ou l'Uruguay. Il importe cependant d'opérer une distinction entre les usages thérapeutiques de la plante et ses usages « récréatifs », quoique ces derniers puissent tout à fait témoigner d'une rationalité préventive et de réduction des risques dans certains groupes et pour toute une série de problèmes sanitaires et de troubles du comportement [28].

Le potentiel thérapeutique du cannabis est loin d'avoir été totalement découvert. Plusieurs études récentes de Raphael Mechoulam et de son équipe ont exploré l'efficacité des cannabinoïdes en association avec les traitements existants et dans deux domaines : le stress post-traumatique et le cancer. Une étude pilote, « compassionnelle », a été menée sur dix patients souffrant de stress post-traumatique et résistant aux traitements habituels. Un traitement associé de 5 mg de THC pris oralement matin et soir a amené une amélioration significative de la symptomatologie en termes de : sévérité globale de la symptomatologie, qualité du sommeil et fréquence des cauchemars. Il en a été conclu que le THC était bien toléré et d'une efficacité fiable. Il en a été de même dans une étude réalisée au Nouveau Mexique où une amélioration de l'état des patients a été mesurée par une procédure CAP standardisée [32].

Dans le traitement des addictions, et notamment de l'alcoolisme, les antagonistes CB1 et les agonistes CB2 pourraient avoir un potentiel thérapeutique centré sur la réduction des rechutes via une diminution des comportements de recherche de drogues et des pulsions de consommation [3]. Ceci conforterait les résultats de recherches ethnographiques décrivant la dimension auto-thérapeutique du cannabis consommé par des usagers quotidiens d'héroïne et de cocaïne [10,23].

Dans le champ du cancer, enfin, on a découvert que l'administration de 150 mg de cannabidiol deux fois par jour à des patients souffrant de leucémie réduisait de façon significative les phénomènes de rejet faisant suite à une greffe de moelle [38].

7. Conclusion

La découverte d'un système endocannabinoïde, intervenant dans tous les domaines de la vie, n'est pas à comprendre comme la promesse d'une nouvelle panacée mais comme une ouverture à de nouvelles études cliniques. Les fonctions très étendues de ce système touchent des domaines aussi différents que le comportement alimentaire, le psychisme, la mémoire et les défenses de l'organisme. Mais, tandis que le nombre de recherches biologiques a explosé tout au long de ces vingt dernières années, les études cliniques restent encore trop peu nombreuses, limitées par le statut légal du cannabis. Dans le seul domaine de la psychiatrie, beaucoup reste à faire afin de cerner les conditions dans lesquelles certains cannabinoïdes sont antipsychotiques et d'autres interviennent de façon favorable sur les états de stress post-traumatique [18,21,25]. Ainsi, à la suite des travaux de pionniers tels Moreau, Méchoulam et Schultes, arrive le temps d'une réconciliation entre le cannabis et l'homme. La médecine et les sciences sociales s'en trouvent grandies, gardant en mémoire la violence de la prohibition, c'est-à-dire de la déchirure de ce lien immémorial.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Abrams DI, et al. Vaporization as a smokeless Cannabis Delivery System: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2007;8:572-8.
- [2] Afsahi K, Mouna K. Cannabis dans le Rif central; 2014 [EspacesTemps.net., 30.09.2014, <http://espacestemps.net/articles/cannabis-dans-le-rif-central-maroc/>].
- [3] Al Mansouri S. The cannabinoid receptor 2 agonist, beta-caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;124:260-8.
- [4] Arveiller J, Sueur C. Intérogation et production du savoir sur les toxicomanies. *L'Évolution psychiatrique* 1989;54:2.
- [5] Bhattacharyya S, et al. Opposite effects of D9-THC and Cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:764-74.
- [6] Carlini EA, et al. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981;21:417-27.
- [7] Clark RC, Merlin MC. Cannabis evolution and ethnobotany. Londres: University of California Press; 2013.
- [8] Dewane WA, Pertwee RG, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.
- [9] Dopkin de Rios M. Review « Ganja in Jamaica ». *L'Homme* 1976;16:149-53.
- [10] Dreher M. Crack heads and roots daughters: the therapeutic use of cannabis in Jamaica. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2002;2:121-33.
- [11] Ey H. Études psychiatriques. étude N° 8. Le rêve, « fait primordial » de la psychopathologie. Paris: Desclée de Brouwer; 1952.
- [12] Frède E, Mechoulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur J Pharmacol* 1993;231:313-4.
- [13] Grella CE, et al. Patterns of medical marijuana use among individuals sampled from medical marijuana dispensaries in Los Angeles. *J Psychoactive Drugs* 2014;46:263-72.
- [14] Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2004;4:29-77.
- [15] Grundy RI, et al. Cannabinoids and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2001;24:29-51.

- [16] Ingold FR. Approche ethnographique de la consommation de cannabis en France. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Résultats récents n° 3; 1997.
- [17] Ingold FR, Toussirt M. Le cannabis en France. Paris: Anthropos; 1998.
- [18] Kunos G, et al. Targeting peripheral CB1 cannabinoid receptors for the treatment of alcoholic fatty liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34 [54A–54A].
- [19] Leweke FM, et al. Cannabidiol as an antipsychotic agent. *Eur Psychiatry* 2007; 22:1.
- [20] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21–47.
- [21] Mechoulam R, Ben-Shabat S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Nat Prod Rep* 1999; 16:103–32.
- [22] Mechoulam R, et al. Cannabidiol, recent advances. *Chem Biodivers* 2007; 4:1678–92.
- [23] Mechoulam R, Parker LA. Cannabis and alcohol—a close friendship. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:266–8.
- [24] Moreau JJ. Du Haschisch et de l'aliénation mentale, études psychologiques. Paris: Fortin Masson; 1845.
- [25] Moreau JJ. De l'identité de l'état de rêve et de la folie. *Ann Med Psychol* 1855;12 [3^e série, t.1].
- [26] Morgan CJ, Curran V. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192:306–7.
- [27] Nagayama T, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci* 1999;19:2987–95.
- [28] Ogborne A, et al. Who is using cannabis as a medicine and why: an exploratory study. *J Psychoactive Drugs* 2000;34:435–43.
- [29] Pacher P, et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389–462.
- [30] Pertwee RG. The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In: Di Marzo V, editor. *Cannabinoids*. Dordrecht (Netherlands): Kluwer Academic Publishers; 2014.
- [31] Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001;178:107–15.
- [32] Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary open label, pilot study of add-on oral Delat9-Tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress. *Clin Drug Invest* 2014;34:587–91.
- [33] Rubin V, Comitas L. Ganja in Jamaica. A medical anthropological study of chronic marijuana use. Paris/The Hague: Mouton; 1975 [xx 250 p., append. bibl., tabl. (New Baylon. Studies in the Social Sciences, 26)].
- [34] Ryan-Ibarra S, Induni M, Ewing D. Prevalence of medical marijuana in California, 2012. *Drug Alcohol Rev* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/dar.12207>.
- [35] Scuderi C, et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res* 2009;23:597–602.
- [36] Snelders S, Kaplan C, Pieters T. On cannabis, chloral hydrate and career cycles of psychotropic drugs in medicine. *Bull Hist Med* 2006;80:95–114.
- [37] Wade. et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10:434–41.
- [38] Yeshurun M, et al. Cannabidiol – an innovative strategy for graft versus host disease prevention – an update of a phase I/II study. *Abstract/biol blood marrow transplant* 2014;20:5257–85.
- [39] Zuardi AW, Mechoulam R, et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995;56:485–6.
- [40] Zuardi AW, et al. Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:421–9.
- [41] Zuardi AW, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20(5):683–6.

Discussion

Dr P. Moutin.– Vous avez bien montré les effets positifs du cannabis ou de certaines de ses composantes dans beaucoup de recherches. Mais qu'en est-il de leur application dans le domaine public ? Aux États-Unis, dans vingt-trois États, l'utilisation thérapeutique du cannabis est légale. Il en est de même en Israël où, actuellement, 11 000 patients peuvent avoir accès au cannabis thérapeutique. Les modalités de cet accès sont décrites, de façon très détaillée, dans trois articles reportages publiés les 21, 22 et 23 janvier 2014 dans le quotidien *Libération* avec, en particulier, une interview approfondie du grand chercheur et chimiste Raphaël Mechoulam, dont vous avez parlé dans votre communication. Bien entendu, ces possibilités coexistent avec le maintien des lois contre le trafic, la détention et l'usage illicite du cannabis. En France, il n'y a encore aucune possibilité d'utilisation thérapeutique du cannabis. Cependant, déjà en 1997, le ministre de la Santé Bernard Kouchner avait demandé l'autorisation du « cannabis thérapeutique ». Il ne l'avait pas obtenue. Sans doute, dans un pays aussi étendu, l'organisation de ces pratiques serait plus compliquée qu'en Israël, mais ne pensez-vous pas, compte tenu des effets positifs observés dans les recherches, que des essais expérimentaux pourraient être effectués, par exemple d'abord dans une région ?

Dr P. Houillon.– Ce que nous venons d'entendre sur les effets thérapeutiques, si bien détaillés, du cannabis ne peut que nous rendre optimistes, étant donné ses nombreuses propriétés ici rappelées : actions anticonvulsives, anti-inflammatoires, antalgiques, thymorégulatrices, action sur les spasmes musculaires de la sclérose en plaques, sur l'épilepsie... y compris une action anti-addictive, ce qui est un comble, compte tenu du nombre de sujets dépendants au cannabis.

Il ne faudrait pas sous-estimer les nombreux méfaits de cette drogue sur les usagers réguliers, effets négatifs connus depuis longtemps mais constamment minimisés et même parfois passés sous silence. Les résultats des nombreuses études sur les risques d'accidents graves après usage du produit ne sont guère diffusés ni accompagnés de mesures législatives appropriées à la situation réelle (sur-risque d'accidents, après consommation de cannabinoïdes, supérieur à 2,4, troubles de régulation des niveaux de

vigilance, réflexes modifiés, hallucinations...). Quel contraste, en tout cas, entre les lenteurs, indécisions, hésitations, exigences... qui retardent la mise au point et l'utilisation réglementée de produits capables de soulager les situations pathologiques évoquées et l'indifférence, la passivité, le laxisme même dont on fait preuve à l'égard d'une consommation courante, anarchique, aux conséquences néfastes sous-évaluées, y compris sur la criminalité.

Ne fait-on pas preuve à la fois d'une intransigeance rigoureuse à l'égard de l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques et d'une bienveillance irréfléchie à l'égard des fournisseurs et consommateurs hors contrôle ?

Certes, la première attitude peut se justifier par la peur d'une utilisation abusive et extensive en médecine, mais la permissivité que comporte la seconde n'est-elle pas d'une puissance addictogène bien supérieure ? Cette contradiction-là ne mériterait-elle pas d'être levée ?

Dr Jean-Pierre Luauté.– Votre défense de l'utilisation thérapeutique du cannabis doit être mise en balance avec les graves dangers que cette substance comporte en santé mentale où elle est un facteur reconnu de décompensation majeure chez les psychotiques. D'autre part, j'avoue que j'ai été surpris par votre défense des consommateurs qui seraient victimes d'une « stigmatisation sociale », de même que par votre proposition de traiter certaines toxicomanies avec cette substance.

Réponse du Rapporteur.– Au Dr. P. Moutin.– Oui, en effet, l'utilisation thérapeutique du cannabis ne présuppose pas un abandon des lois actuellement en vigueur. Il est notable que la politique des drogues en France a souvent été menée sur la base d'expérimentations. Cela a été le cas pour les traitements de substitution – la méthadone – qui n'ont été disponibles de 1973 à 1993 que pour un tout petit nombre d'héroïnomanes essentiellement parisiens.

Pour le cannabis thérapeutique, une ou plusieurs unités expérimentales seraient les bienvenues. Ceci pose néanmoins le problème de la provenance et du contrôle des produits. Une réponse élégante serait celle d'une production locale, expérimentale et contrôlée de cannabis et de cannabinoïdes à visée

exclusivement thérapeutique. C'est ce qui se passe en Californie où il existe une nette frontière entre les productions légales, à usage strictement médical, et les importations/productions illicites. Dans cette mesure, avec les accompagnements clinique et de recherche adaptés, de tels essais expérimentaux deviendraient réalisables et utiles dans une ou plusieurs régions.

Au Dr. P. Houillon. – Certes, la consommation illicite du cannabis n'a cessé de se propager tout au long des trois dernières décennies. On estime aujourd'hui que bien plus de la moitié des adolescents y ont eu recours au moins une fois dans leur vie. Les saisies et le nombre d'interpellations n'ont fait que se multiplier au cours des années.

Cela nous amène à penser qu'il n'y a guère de laxisme dans l'application de la loi mais, plutôt, que cette dernière se trouve mise en échec devant ce que l'on a pu appeler « la banalisation » du cannabis.

Il y a en effet une certaine intransigeance vis-à-vis du cannabis thérapeutique comme s'il devait se maintenir une sorte d'amalgame entre ces remèdes et les consommations illicites. Il faut bien comprendre que le potentiel thérapeutique du cannabis n'existe que par l'identification des différents cannabinoïdes et de leurs

indications respectives. Il faut ajouter à cela les modalités de consommation à moindre risque que sont les sprays et les vaporisateurs.

Au Dr. Jean-Pierre Luauté. – Il est vrai que l'utilisation du cannabis – via l'effet du D-9 tétra hydrocannabinol (THC) – comporte un risque de décompensation chez les psychotiques. Mais il ne faut pas confondre le cannabis et le THC, ce dernier cannabinoïde étant le seul qui ait des propriétés psychodysléptiques. Le cannabidiol, contrairement au THC, a des propriétés sédatives et anxiolytiques qui freinent les effets du THC et qui, vraisemblablement, diminuent ce risque de décompensation. Du reste, dans bon nombre d'indications, cette dernière molécule peut être utilisée seule.

La stigmatisation sociale des usagers de drogues est bien établie, elle résulte d'un statut spécifique défini par la loi. Mais ici, il s'agit plutôt de la stigmatisation du cannabis lui-même : stupéfiant indigne d'utilisations thérapeutiques. Rappelons qu'il est composé de nombreuses molécules, terpènes et cannabinoïdes, très différentes les unes des autres. Parmi ces dernières, certaines en effet réduisent l'appétence vis-à-vis de certains produits et notamment l'alcool et la cocaïne. Ce point est soutenu par nombre de publications et études épidémiologiques.

DOI de l'article original :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2015.04.001>

0003-4487/

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2015.04.002>